

Evaluación del programa de cribado de cáncer de pulmón

Evaluation of the lung
cancer screening program

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS, ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Evaluación del programa de cribado de cáncer de pulmón

Evaluation of the lung cancer screening program

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS, ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



García Pérez, Lidia

Evaluación del programa de cribado de cáncer de pulmón / García Pérez L, ... [et al.]. — Madrid: Ministerio de Sanidad, Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS; 2023.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-23-025-X

Depósito Legal: C 1116-2023

1. Cribado. 2. Neoplasias Pulmonares. 3. Planes y Programas de Salud I. Cantero Muñoz, Paula. II. Hernández Yumar, Aranzazu. IV. Puñal Riobóo, Janet. V. Paz Valiñas, Lucinda. VI. Toledo Chávarri, Ana. VII. España. Ministerio de Sanidad. VIII. Servicio Canario de la Salud (SESCS). IX. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS).

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva del Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud y de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad.

Servicio Canario de la Salud (SESCS)

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-23-025-X

Depósito legal: C 1116-2023

Contacto: lidia.garciaperez@sescs.es

Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado de forma conjunta por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) y por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud ACIS, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

Para citar este informe:

García Pérez L, Cantero Muñoz P, Hernández Yumar A, Puñal Riobóo J, Paz Valiñas L, Toledo Chávarri A, et al. Evaluación del programa de cribado de cáncer de pulmón. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023.



Índice

Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas	11
Resumen en lenguaje no especializado	15
Plain language summary	16
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	43
Justificación	67
1. Introducción	69
1.1. Descripción del problema de salud	69
1.1.1. Características del cáncer de pulmón	69
1.1.2. Factores de riesgo del cáncer de pulmón	71
1.2. Manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de pulmón	74
1.2.1. Diagnóstico	74
1.2.2. Tratamiento	75
1.3. Características de la intervención	76
1.3.1. Cribado de cáncer de pulmón	76
1.3.2. Selección de candidatos	77
1.3.3. Técnicas de cribado	78
2. Alcance y objetivo	80
2.1. Alcance	80
2.2. Objetivo	80
2.3. Preguntas de investigación	81
3. Metodología	86
4. Eficacia y seguridad clínica	87
4.1. Metodología	87
4.1.1. Búsqueda bibliográfica	87
4.1.2. Selección de estudios	87
4.1.3. Extracción de datos	88
4.1.4. Determinación riesgo sobrediagnóstico	88
4.1.5. Evaluación de calidad de la evidencia y del riesgo de sesgo	89
4.1.6. Análisis y síntesis de la evidencia	89
4.1.7. Consideraciones sobre el informe previo EUnethTA	90

4.2.	Resultados de eficacia clínica y seguridad del cribado con TCBD	90
4.2.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	90
4.2.2.	Características de los estudios incluidos	93
4.2.3.	Resultados clínicos	98
4.2.4.	Beneficios y riesgos del cribado	117
4.2.5.	Conclusión.	121
4.3.	Resultados de eficacia clínica y seguridad del cribado con biomarcadores	122
4.3.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	122
4.3.2.	Características del estudio incluido	124
4.3.3.	Resultados clínicos	126
4.3.4.	Beneficios y riesgos del cribado con biomarcadores y TCBD	129
4.4.	Discusión	129
4.4.1.	Consistencia del efecto del cribado en la mortalidad	129
4.4.2.	Calidad de vida relacionada con la salud	130
4.4.3.	No considerar como variables de resultados el proceso diagnóstico, el tratamiento y el estadiaje tumoral	131
4.4.4.	Estudios sobre el cribado con TCBD frente al cribado con Rx para valorar el sobrediagnóstico	131
4.4.5.	Participantes con factores de riesgo de CP distintos del hábito tabáquico . . .	132
4.4.6.	Biomarcadores en el cribado de CP.	133
5.	Análisis económico	136
5.1.	Metodología	136
5.1.1.	Revisión sistemática del coste-efectividad	136
5.1.2.	Análisis coste-efectividad.	139
5.1.3.	Análisis de impacto presupuestario	149
5.2.	Resultados económicos	154
5.2.1.	Revisión sistemática de la literatura	154
5.2.2.	Análisis coste-efectividad (modelo <i>de novo</i>).	165
5.2.3.	Análisis de impacto presupuestario	178
5.3.	Discusión	182
5.3.1.	Análisis coste-efectividad.	182
5.3.2.	Análisis de impacto presupuestario	187
6.	Aspectos organizativos	191
6.1.	Metodología	191
6.1.1.	Búsqueda bibliográfica.	191
6.1.2.	Selección de estudios	191
6.1.3.	Extracción de datos	192
6.1.4.	Evaluación de la calidad de la evidencia y del riesgo de sesgo.	192
6.1.5.	Análisis y síntesis de la evidencia	192
6.1.6.	Desviaciones del protocolo	192

6.2.	Resultados	193
6.2.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	193
6.2.2.	Características de los estudios incluidos	193
6.2.3.	Resultados clínicos	198
6.2.4.	Balance riesgo-beneficio de las diferentes estrategias de cribado	201
6.2.5.	Requerimientos del programa	201
6.3.	Discusión	202
6.3.1.	Estrategias del cribado de cáncer de pulmón.	202
6.3.2.	Consideraciones en el diseño de un programa de cribado	204
6.3.3.	Estrategias de información en el cribado de cáncer de pulmón	207
6.3.4.	Barreras y facilitadores para la implementación del programa	208
7.	Aspectos sociales	210
7.1.	Metodología	210
7.1.1.	Búsqueda bibliográfica.	210
7.1.2.	Selección de estudios	210
7.1.3.	Extracción de datos	211
7.1.4.	Evaluación de la calidad de la evidencia y del riesgo de sesgo.	211
7.1.5.	Análisis y síntesis de la evidencia	211
7.2.	Resultados	211
7.2.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	211
7.2.2.	Características de los estudios incluidos	213
7.2.3.	Resultados de eficacia y seguridad	226
7.2.4.	Análisis de subgrupos	243
7.2.5.	Conclusiones	243
7.3.	Discusión	244
8.	Aspectos éticos	245
8.1.	Metodología	245
8.1.1.	Selección de los aspectos éticos a evaluar	245
8.1.2.	Identificación y selección de la evidencia científica relevante	245
8.1.3.	Análisis y síntesis de la evidencia	246
8.2.	Resultados	246
8.2.1.	Resultado de la selección de los aspectos éticos	246
8.2.2.	Resultado de la identificación de evidencia científica relevante	247
9.	Aspectos ambientales	254
9.1.	Metodología	254
9.2.	Resultados	254

10. Necesidades de investigación y actualización del informe	256
10.1. Metodología	256
10.1.1. Necesidades de investigación	256
10.1.2. Estimación de la fecha de actualización del informe	257
10.2. Resultados	257
10.2.1. Necesidades de investigación identificadas a partir de la adaptación y actualización del informe de EUnetHTA	257
10.2.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación	259
10.3. Discusión	262
10.4. Recomendaciones	262
10.4.1. Recomendaciones para futuras investigaciones	262
10.4.2. Recomendaciones para la actualización del informe	263
11. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional	264
Contribución de los autores	274
Dirección	275
Secretaría	276
Revisión externa	276
Revisores externos y otros colaboradores	276
Representantes de Sociedades Científicas	277
Representantes de los pacientes	277
Agradecimientos	277
Industria	277
Declaración de intereses	278
Referencias bibliográficas	279

Lista de abreviaturas

AVAC:	Año de vida ajustado por calidad
AVG:	Año de vida ganado
CDS:	Costes directos sanitarios
CMBD:	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CP:	Cáncer de pulmón
CPCP:	Cáncer de pulmón de células pequeñas
CPCNP:	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
ECA:	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ECnoA:	Ensayo clínico no aleatorizado
ECG:	Electrocardiograma
ECOG:	<i>Eastern Co-operative Oncology Group Status</i>
ENSE:	Encuesta Nacional de Salud de España
EPA:	por sus siglas en inglés <i>Environmental Protection Agency</i> , Agencia de Protección Ambiental
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETS:	Evaluación de tecnologías sanitarias
EUnetHTA:	<i>European Network of Health Technology Assessment</i>
Eurostat:	Oficina Europea de Estadística
FP:	Falso positivo
FN:	Falso negativo
GPC:	Guía de práctica clínica
IARC:	por sus siglas en inglés <i>International Agency for Research on Cancer</i> , Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
IC:	Intervalo de confianza
PPI:	Estudios pre-post intervención
INE:	Instituto Nacional de Estadística

mSv:	milisieverts
NI:	No informado
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds ratio
PET/TC:	Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS
RR:	Riesgo relativo
RS:	Revisión sistemática
Rx:	Radiografía de tórax
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TC:	Tomografía Computarizada
TCBD:	Tomografía computarizada de baja dosis de radiación
TNM:	Tumor, ganglio linfático, metástasis
UE:	Unión Europea
VPP:	Valor predictivo positivo

Lista de tablas

Tabla 1.	Eficacia y seguridad TCBD: criterios de inclusión y exclusión	88
Tabla 2.	Eficacia y seguridad de la TCBD: estudios relevantes utilizados en la evaluación . . .	92
Tabla 3.	Eficacia y seguridad de la TCBD: lista de estudios en marcha (planificados, en marcha, retirados y finalizados sin resultados publicados)	92
Tabla 4.	Eficacia y seguridad de la TCBD: características de los estudios incluidos	94
Tabla 5.	Eficacia y seguridad de la TCBD: criterios de inclusión y exclusión	95
Tabla 6.	Eficacia y seguridad de la TCBD: características basales de la población de estudio	96
Tabla 7.	Eficacia y seguridad de la TCBD: variables de resultados analizadas por los estudios incluidos.	98
Tabla 8.	Eficacia TCBD: resultados de mortalidad global	100
Tabla 9.	Eficacia TCBD: resultados de mortalidad específica por CP	104
Tabla 10.	Seguridad TCBD: resultados sobre eventos adversos	109
Tabla 11.	Seguridad TCBD: consecuencias de los falsos positivos del cribado	111
Tabla 12.	Seguridad TCBD: resultados de sobrediagnóstico	115
Tabla 13.	Seguridad TCBD: resultados de sobrediagnóstico en función del sexo	116
Tabla 14.	Eficacia y seguridad de biomarcadores: lista de estudios en marcha (planificados, en marcha, retirados y finalizados sin resultados publicados)	124
Tabla 15.	Eficacia y seguridad de biomarcadores: características del estudio	125
Tabla 16.	Eficacia y seguridad de biomarcadores: criterios de inclusión y exclusión.	125
Tabla 17.	Eficacia y seguridad de biomarcadores: características basales de la población de estudio	126
Tabla 18.	Eficacia biomarcadores: resultados de mortalidad global	128
Tabla 19.	Eficacia biomarcadores: mortalidad específica por CP	128
Tabla 20.	Criterios de selección de evaluaciones económicas	137
Tabla 21.	Incidencia de CP y porcentaje de población con CP en personas de 50-80 años, en 2021, por comunidad autónoma	150
Tabla 22.	Porcentajes de distribución entre estadios de CP (diagnósticos sin cribado)	151
Tabla 23.	Porcentaje de población con alto riesgo de desarrollar CP (fumador: ≥ 20 paquete-año; exfumador: ≤ 15 años de dejar de fumar), por edad	152
Tabla 24.	Porcentajes de distribución entre estadios de CP (diagnósticos con cribado).	153
Tabla 25.	Características de las evaluaciones económicas de la TCBD realizadas en España	160
Tabla 26.	Resultados de la evaluación económica de Díaz et al.	162
Tabla 27.	Resultados de la evaluación económica de Gómez-Carballo et al.	164
Tabla 28.	Resultados de la evaluación económica de Sullivan et al. donde se compara el cribado que incluye un biomarcador con no cribar	164
Tabla 29.	Análisis coste-efectividad: probabilidades utilizadas en el caso base	165
Tabla 30.	Análisis coste-efectividad: uso de recursos utilizados en el caso base	167

Tabla 31.	Análisis coste-efectividad: costes unitarios sanitarios y costes por estados de salud utilizados en el caso base	168
Tabla 32.	Análisis coste-efectividad: utilidades utilizadas en el caso base	169
Tabla 33.	Análisis coste-efectividad: parámetros para la perspectiva social	169
Tabla 34.	Análisis coste-efectividad: resultados del caso base.	170
Tabla 35.	Análisis coste-efectividad: resultados del caso base, componentes del coste sobre el coste total.	171
Tabla 36.	Análisis coste-efectividad: resultados del caso base desde la perspectiva del sns, cada alternativa frente a la eficiente anterior	172
Tabla 37.	Análisis coste-efectividad: selección de resultados del análisis de sensibilidad de una vía, cribado bienal entre 50 y 70 años frente a no cribado	174
Tabla 38.	Valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado testados en el análisis de sensibilidad de varias vías: resultados de coste-efectividad desde la perspectiva del SNS.	175
Tabla 39.	Resultados del análisis coste-efectividad probabilístico desde la perspectiva del SNS: cribado bienal entre 50 y 70 años frente a no cribado	176
Tabla 40.	Impacto presupuestario bruto y neto para España (millones de euros). Población residente de 50-80 años	179
Tabla 41.	Impacto presupuestario bruto (a 3 años) desagregado por grupo de costes. Población residente de 50-80 años. Escenario actual y escenario hipotético (alternativa más eficiente en el análisis coste-efectividad de este informe (cribado bienal, 50-70 años))	180
Tabla 42.	Inversión necesaria en equipos de TC en España. Alternativa más eficiente en el análisis coste-efectividad de este informe (cribado bienal, 50-70 años)	180
Tabla 43.	Impacto presupuestario neto total (3 años), por comunidad autónoma. Población residente de 50-80 años. Alternativa más eficiente en el análisis coste-efectividad de este informe (cribado bienal, 50-70 años)	181
Tabla 44.	Análisis de sensibilidad: impacto presupuestario neto total (3 años) para España. Población de 50-80 años. Alternativa más eficiente en el análisis coste-efectividad de este informe (cribado bienal, 50-70 años)	182
Tabla 45.	Organizativo: criterios de inclusión y exclusión	191
Tabla 46.	Organizativo: estrategias de reclutamiento, selección de candidatos y de cesación tabáquica de los estudios piloto	194
Tabla 47.	Organizativo: protocolos de cribado y recursos empleados en los estudios piloto	196
Tabla 48.	Organizativo: rendimiento diagnóstico de los estudios piloto	200
Tabla 49.	Social: criterios de inclusión y exclusión	210
Tabla 50.	Social: características de los estudios incluidos	215
Tabla 51.	Social: criterios de inclusión y exclusión.	217
Tabla 52.	Social: características basales de la población de estudio	219
Tabla 53.	Social: disponibilidad de los resultados a evaluar en los estudios incluidos.	227
Tabla 54.	Social: Intervenciones informativas/invitación sobre el cribado: resultados sobre el conocimiento relacionado con el cribado	229

Tabla 55.	Social: estrategias/herramientas informativas para informar las decisiones sobre cribado de CP: resultados del conocimiento sobre cribado (ECA / estudios controlados)	229
Tabla 56.	Social: estrategias/herramientas informativas para informar decisiones sobre cribado de CP: resultados para la mejora del conocimiento (estudios “antes-después” no controlados).	230
Tabla 57.	Social: estrategias / herramientas informativas para tomar decisiones informadas sobre cribado de CP: resultados para la toma de decisiones informada (ECA / estudios controlados)	233
Tabla 58.	Social: estrategias/herramientas informativas para informar decisiones sobre cribado de CP: resultados para la toma de decisiones informada (estudios “antes-después” no controlados)	233
Tabla 59.	Social: intervenciones informativas/invitación sobre el cribado: resultados sobre el empoderamiento de participantes (ECA)	236
Tabla 60.	Social: estrategias/herramientas informativas para informar las decisiones sobre cribado de CP: resultados de empoderamiento de participantes (ECA/estudios controlados)	236
Tabla 61.	Social: estrategias/herramientas informativas para informar decisiones sobre cribado de CP: resultados para el empoderamiento de los participantes (estudios “antes-después” no controlados)	237
Tabla 62.	Social: Intervenciones informativas/invitación al cribado: resultados de la satisfacción de los participantes (ECA)	239
Tabla 63.	Social: estrategias/herramientas informativas para informar las decisiones sobre cribado de CP: resultados de satisfacción de participantes (estudios controlados).	239
Tabla 64.	Social: intervenciones informativas/invitación al cribado: resultados para la tasa de participación (ECA / estudios controlados)	241
Tabla 65.	Social: estrategias/herramientas informativas para las decisiones informada sobre cribado de CP: resultados de la tasa de participación en el cribado (ECA/ estudios controlados)	241
Tabla 66.	Social: estrategias/herramientas informativas para informar las decisiones sobre cribado de CP: resultados de la tasa de participación (estudios pre-post no controlados)	242
Tabla 67.	Escala de valoración de los criterios éticos según su importancia.	245
Tabla 68.	Criterios éticos: puntuaciones otorgadas por los evaluadores	246
Tabla 69.	Bases consultadas para explorar las necesidades de investigación	256
Tabla 70.	Necesidades de investigación en cribado de CP con TCBD. Principales características de los estudios incluidos.	260
Tabla 71.	Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional	265

Lista de figuras

Figura 1.	Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de eficacia y seguridad de la TCBD	91
Figura 2.	Mortalidad global: cribado TCBD vs no cribado (medida del efecto tasa de incidencia)	101
Figura 3.	Mortalidad global: análisis de sensibilidad, inclusión de los estudios que comparan cribado con TCBD vs Rx (medida del efecto tasa de incidencia)	101
Figura 4.	Mortalidad global: análisis por sexo, cribado TCBD vs no cribado (medida del efecto odds ratio)	102
Figura 5.	Mortalidad específica por CP: cribado TCBD vs no cribado (medida del efecto de tasa de incidencia)	105
Figura 6.	Mortalidad específica por CP: análisis de sensibilidad, inclusión de los estudios que comparan cribado con TCBD vs RX (medida del efecto tasa de incidencia) . .	105
Figura 7.	Mortalidad específica por CP: análisis por sexo, cribado TCBD vs no cribado (medida del efecto tasa de incidencia)	106
Figura 8.	Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de eficacia y seguridad de biomarcadores	123
Figura 9.	Modelo de Markov	144
Figura 10.	Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de coste-efectividad de TCBD.	156
Figura 11.	Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de coste-efectividad de biomarcadores	157
Figura 12.	Frontera eficiente de alternativas no dominadas	173
Figura 13.	Plano coste-efectividad desde la perspectiva del SNS: cribado bienal en sujetos de 50 a 70 años frente a no cribado	177
Figura 14.	Curvas de aceptabilidad desde la perspectiva del SNS: cribado en sujetos de 50 a 70 años frente a no cribado	177
Figura 15.	Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios sobre aspectos sociales. .	212

Resumen en lenguaje no especializado

El cáncer de pulmón (CP) es el cáncer con mayor mortalidad en España. Presenta síntomas muy inespecíficos y suele aparecer cuando la enfermedad se ha extendido, lo que dificulta su diagnóstico en fases iniciales. El retraso en el diagnóstico disminuye significativamente la supervivencia, ya que esta se reduce a medida que la enfermedad avanza. Disponer de una prueba para detectar la enfermedad en una fase temprana ayudaría a mejorar los resultados de salud, facilitando el diagnóstico y tratamiento precoz, lo que evitaría la progresión de la enfermedad y mejoraría la supervivencia. Esta prueba podría consistir en un cribado. Actualmente, para realizar el cribado se valora utilizar una prueba de imagen, la tomografía computarizada con una baja dosis de radiación (TCBD). Entre los múltiples factores que pueden favorecer la aparición del CP destaca el consumo de tabaco, ya que a medida que aumenta el número de cigarrillos y el tiempo que se es fumador, el riesgo de desarrollar CP aumenta. Por tanto, el hábito tabáquico podría utilizarse para seleccionar a las personas a las que se invitaría a participar en el cribado.

Hoy en día, España no cuenta con un programa de cribado para la detección precoz del CP. Por ello, el objetivo de este informe fue evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de la implantación de un programa de cribado de CP en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Para ello se realizó una revisión de los estudios publicados previamente (ensayos clínicos y evaluaciones económicas), así como un análisis coste-efectividad que comparó la mejora en salud que se consigue al cribar a población fumadora y exfumadora con el coste adicional que esto supone, para valorar si establecer un programa de cribado es beneficioso para los pacientes y eficiente, o en otras palabras, si es rentable.

El análisis de la eficacia y seguridad que se realizó en este informe concluyó que el cribado con TCBD reduce ligeramente el riesgo de que las personas fumadoras y exfumadoras mueran por CP, pero no demostró ningún beneficio en la mortalidad global. Además, este cribado puede tener efectos adversos como un elevado número de resultados positivos en personas que no tienen la enfermedad (falso positivo) y diagnósticos de CP que nunca habrían causado síntomas (sobrediagnóstico). Este tipo de resultados implica realizar pruebas diagnósticas invasivas que pueden tener ciertos riesgos y tratamientos que no serían necesarios y que no se habrían realizado sin el cribado lo que aumenta las complicaciones y efectos secundarios asociados.

El análisis de coste-efectividad concluyó que el programa de cribado con TCBD supone mejoras en salud y también un coste adicional frente a la alternativa de no hacer cribado. Sin embargo, no es una opción rentable para el SNS, aunque, según la literatura científica, podría serlo, en población fumadora o exfumadora, especialmente cuando se combine con estrategias de prevención que consistan en programas para dejar de fumar.

Plain language summary

Lung cancer (LC) is the cancer with the highest mortality in Spain. Its symptoms are very non-specific and usually appear when the disease has spread, making early diagnosis difficult. The delay in diagnosis significantly decreases survival, which is reduced as the disease progresses. A test to detect the disease at an early stage would help modify the course of the disease, facilitating early diagnosis and treatment, which would prevent disease progression and improve survival. This test could consist of a screening. Currently, low-dose computed tomography (LDCT) is considered for screening. Among the risk factors for LC, tobacco consumption stands out because as the number of cigarettes and the time of being a smoker increase, the risk of developing LC increases. Therefore, this factor could be used to select the population likely to participate in the screening.

Currently, Spain does not have a screening program for the early detection of lung cancer. Therefore, the aim of this report is to evaluate the efficacy, safety, and efficiency of the implementation of a LC screening program in the National Health Service (NHS). For this, a review of the previous studies (clinical trials and economic evaluations) was carried out, as well as a cost-effectiveness analysis to compare the improvement in health that is achieved by screening smoking and ex-smoker population with its additional cost, to assess if establishing a screening program is beneficial to patients and efficient, or, in other words, if it is economically profitable.

The efficacy and safety analysis carried out in this report concluded that TCBD screening slightly reduces the risk of death from LC in smokers and ex-smokers, but did not demonstrate any benefit in overall mortality. In addition, this screening may have adverse effects such as a high number of positive results in people who do not have the disease (false positive) and diagnoses of LC that would never have caused symptoms (overdiagnosis). These results involve unnecessary invasive testing and treatments that would not have been carried out without screening, that increasing complications and side effects.

The cost-effectiveness analysis concluded that the screening program with LDCT achieves improvements in health and also an additional cost compared to the alternative of no screening. However, it is not an efficient option for the NHS, although, according to the scientific literature, it could be economically profitable, in smoking or ex-smoker population, especially when it is combined with prevention strategies that consist of smoking cessation programs.

Resumen ejecutivo

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es un crecimiento maligno de las células del pulmón o del sistema bronquial. Alrededor del 80% de los tumores pulmonares pueden clasificarse como carcinomas de células no pequeñas (CPCNP) y el 15% como carcinomas de células pequeñas o microcíticos (CPCP) que se caracterizan por su alta agresividad y crecimiento rápido. Los síntomas del CP son inespecíficos y suelen aparecer cuando la enfermedad ya se ha diseminado, lo que dificulta su diagnóstico precoz. En términos de mortalidad, es la primera causa de muerte por cáncer en España, responsable en 2020 de más de 21 900 fallecimientos (19.4% de la mortalidad total por cáncer). La adicción al tabaco, es con diferencia, la causa evitable más importante del CP, responsable del 90% de los casos en hombres y del 80% en mujeres, y el tabaquismo pasivo o exposición al humo del tabaco en personas no fumadoras aumenta el riesgo en un 20-30% comparado con los no fumadores no expuestos al humo pasivo. Otros factores de riesgo que aumentan el riesgo de desarrollar CP son la exposición ambiental o laboral a carcinógenos (como el radón o el asbesto), la presencia de enfermedad pulmonar (como la EPOC (Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica) o la fibrosis pulmonar idiopática) o los antecedentes familiares de CP.

Disponer de una prueba de cribado que detecte la enfermedad en una fase temprana ayudaría a modificar el curso clínico de la enfermedad, facilitando el diagnóstico y tratamiento precoz con lo que mejoraría la supervivencia al evitar la progresión de la enfermedad. Para la realización del cribado se utilizan técnicas de imagen, siendo la tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBD) la única prueba actualmente recomendada. También se propone la utilización de paneles de biomarcadores en sangre o aire exhalado, aunque por el momento se encuentran en una fase temprana de desarrollo y validación. La detección temprana del CP mediante TCBD se está implementando cada vez más como un programa de cribado poblacional, sin embargo, existe cierta incertidumbre en su relación riesgo-beneficio. En vista de que en los últimos años se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de gran envergadura sobre el cribado con TCBD, es necesario reevaluar la nueva evidencia sobre efectividad clínica, eficiencia, en términos de coste-efectividad e impacto presupuestario, y valorar el grado de cumplimiento de los requisitos esenciales relacionados con la incorporación de programas poblacionales de cribado en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Objetivos y Alcance

El objetivo principal fue evaluar la eficacia comparada, la seguridad y la eficiencia, y analizar los aspectos éticos, sociales, y organizativos, así como el posible impacto ambiental y las necesidades de investigación del cribado en población con alto riesgo de desarrollar CP. Para ello se establecieron 8 preguntas de investigación. También se valoró el grado de cumplimiento de los requisitos esenciales para implementar un programa de cribado poblacional en el SNS.

La población diana estuvo compuesta por población adulta, sin CP en el momento del diagnóstico (confirmado o sospechoso), fumadora o exfumadora o con otros factores de riesgo (exposición laboral o ambiental a carcinógenos como radón, asbesto o partículas finas, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática o con antecedentes familiares de cáncer de pulmón).

Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es el balance riesgo-beneficio del cribado del CP mediante TCBD en personas de alto riesgo comparado con no cribar o con el diagnóstico habitual?
2. ¿Cuál es el balance riesgo-beneficio de añadir biomarcadores moleculares a la TCBD para el cribado del CP en personas de alto riesgo comparado con el cribado mediante TCBD?
3. ¿Cuál es el coste-efectividad del programa de cribado de CP?
4. ¿Cuál sería el impacto presupuestario para el SNS de la puesta en marcha de un programa de cribado del CP en población de riesgo en España?
5. ¿Cuál es el balance riesgo-beneficio de las variantes organizativas del cribado sistemático del CP con TCBD (intervalos, invitación) en personas de alto riesgo?
6. ¿Cuáles son las mejores estrategias para informar a la población diana sobre un programa de cribado de CP para optimizar la participación informada?
7. ¿Cuáles son las posibles repercusiones éticas de la implementación del programa de cribado?
8. ¿Cuáles son las posibles repercusiones medioambientales de la puesta en marcha del programa de cribado?

Eficacia y seguridad del cribado con TCBD

Metodología

Para las **preguntas de investigación 1 y 2**, se partió de los resultados del informe de la red de colaboración europea de evaluación de tecnologías sanitarias (EUnetHTA) “*Lung cancer screening in high risk groups*”. Teniendo en cuenta el límite temporal, se actualizaron las búsquedas bibliográficas específicas en las bases de datos generales y específicas (última actualización diciembre de 2021).

La selección de los estudios se realizó por pares, de forma independiente y ciega, conforme a los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo. La extracción de datos se realizó de forma sistemática en tablas estandarizadas. La validez de los estudios y nivel de evidencia se evaluó utilizando escalas o herramientas específicas según el diseño de estudio. La calidad global de la evidencia (a nivel de desenlace clínico) se

clasificó utilizando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Además de comparar los resultados de los estudios individuales, se realizó un metanálisis y análisis de sensibilidad y se examinaron los modificadores del efecto mediante análisis por subgrupos, siempre que fuese metodológicamente posible.

Resultados de eficacia y seguridad del cribado con TCBD

Búsqueda bibliográfica: se incluyeron nueve ensayos aleatorizados (DANTE, DLCST, ITALUNG, LSS, LUSI, MILD, NELSON, NLST y UKLS). Todos incluyeron a fumadores activos y efumadores, y uno (UKLS), también incluyó a personas con otros factores de riesgo. Además, se localizaron 13 estudios de investigación en marcha. La última búsqueda se efectuó el 31 de diciembre de 2021.

Características de los estudios incluidos: el estudio UKLS era un estudio de viabilidad que, a pesar de cumplir los criterios de inclusión, no aportó datos sobre las variables de interés para valorar la efectividad clínica, por lo que no se detalló en mayor profundidad. Los 8 estudios restantes (90 836 pacientes aleatorizados) presentaron diferencias en cuanto a las estrategias de cribado utilizadas. Seis estudios (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD y NELSON) compararon el cribado con TCBD frente al no cribado y se desarrollaron en Europa (Italia, Dinamarca, Alemania, Países Bajos y Bélgica) y los 2 restantes (LSS y NLST) compararon el cribado con TCBD frente a la radiografía de tórax (Rx) y se desarrollaron en Estados Unidos (EE. UU.).

El tamaño de muestra osciló entre 3000 y 4000, excepto en NELSON y NLST que fue próximo a 16 000 y 53 500, respectivamente. La duración de la fase de cribado osciló entre 1 y 6 años, y el periodo de seguimiento previsto entre 5 y 10 años. El intervalo de cribado fue de 1 año en todos los estudios excepto en MILD y NELSON. MILD realizó cribado anual o cada 2 años (bienal) y en NELSON, el intervalo de cribado se amplió de 1 a 2 años y posteriormente a 2.5 años.

Los estudios incluyeron a hombres y mujeres que fumaban antes de iniciar el estudio (al menos 20 o 30 paquetes/año) o que habían dejado de fumar menos de 10 años antes (15 años en el NLST). DANTE solo incluyó a los hombres y NELSON, incorporó a las mujeres posteriormente durante el desarrollo del estudio. El rango de edad de inclusión de los participantes se estableció entre 49 y 75 años; MILD fue el único estudio que no fijó un límite máximo de edad.

La tasa de participación en el cribado (adherencia al cribado) varió entre el 81% y el 96% en los grupos de intervención. Tres estudios (DLCST, LUSI, MILD) informaron de una contaminación entre el 1% y el 7% (comparando con no cribado), NLST del 4% (comparando con Rx) y el resto de estudios no aportó información.

Evaluación de riesgo de sesgo y calidad de la evidencia: el riesgo de sesgos evaluado con la herramienta RoB de la *Cochrane*, se consideró bajo en cuatro estudios (DLCST, ITALUNG, LUSI y NELSON) y alto en los cuatro restantes, debido a la incertidumbre sobre

la generación de la secuencia de aleatorización (MILD, NLST), el cegamiento (DANTE, MILD y NLST) o la independencia de los resultados (LSS). A nivel de resultados, el riesgo de sesgo para la mortalidad (global y específica), las consecuencias de los FP y FN y el sobrediagnóstico se consideró bajo en tres estudios (DLCST, ITALUNG y NELSON). Para los eventos adversos, el único estudio que aportó información al respecto fue DANTE, obteniendo un riesgo de sesgo alto. En los estudios en los que el riesgo de sesgo a nivel de estudio se consideró alto no se realizó una valoración específica a nivel de desenlace clínico. Según el desenlace evaluado, la calidad de la evidencia varió de baja a alta.

Resultados clínicos

Mortalidad

En cuanto a la **mortalidad global**, se realizó un metanálisis con los datos aportados por 6 estudios que compararon el cribado con TCBD frente al no cribado: 3 con riesgo bajo de sesgo (DLCST, ITALUNG y NELSON) y otros 3 con riesgo alto (DANTE, MILD y LUSI). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios y se consideró el mayor período de seguimiento que osciló entre 8 y 11 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del cribado tanto en el análisis de los estudios con bajo riesgo de sesgo (IRR: 0.93, IC 95%: 0.69-1.26, $p=0.43$, $I^2: 51.4\%$) como en la combinación de todos los estudios (IRR: 0.95, IC 95%: 0.88-1.03, $p=0.16$, $I^2: 0\%$). Para comparar el efecto del cribado con TCBD frente a la Rx, se utilizaron los datos de 2 estudios con riesgo de sesgo alto (LSS y NLST). Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (IRR: 0.97, IC 95%: 0.92-1.02, $p=0.17$, $I^2: 3.2\%$).

En resumen, no se observó una reducción significativa en la mortalidad global tras realizar el cribado de CP con TCBD, con poca o ninguna diferencia en comparación con el no cribado (evidencia de calidad alta; perfiles GRADE).

En cuanto a la **mortalidad específica por CP**, se realizó un metanálisis con los datos procedentes de 6 estudios que compararon el cribado con TCBD frente al no cribado: 3 con riesgo bajo de sesgo (DLCST, ITALUNG y NELSON) y otros 3 con riesgo alto (DANTE, MILD y LUSI). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios y se consideró el mayor período de seguimiento que osciló entre 8 y 11 años. La combinación de los estudios con riesgo de sesgo bajo no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (IRR: 0.80; IC 95%: 0.60-1.06; $p=0.07$, $I^2: 0\%$), y el análisis combinado de los estudios con riesgo de sesgo bajo y alto mostró un efecto estadísticamente significativo a favor del cribado con TCBD (IRR: 0.81; IC 95%: 0.72-0.91; $p=0.004$, $I^2: 0\%$). Para comparar el efecto del cribado con TCBD frente a la Rx, se utilizaron los datos de 2 estudios con riesgo de sesgo alto (LSS y NLST) para el periodo de observación más largo (5 y 12 años desde la aleatorización). El análisis de sensibilidad mostró resultados similares a la comparación del cribado con TCBD frente al no cribado (IRR: 0.89, IC 95%: 0.82-0.96, $p=0.01$, $I^2: 0\%$).

Análisis por subgrupos: no fue posible realizar un análisis por subgrupos en función de la exposición al tabaco o la estrategia de cribado. Como variables de estratificación (modificadores potenciales del efecto) se incluyeron: la antigüedad del aparato de TC y el

tamaño del centro (DANTE, DLCST, ITALUNG, MILD, LUSI, NELSON, LSS y NLST), presencia de EPOC (DLSCT), sexo (DANTE, LUSI, NELSON y NLST), edad (NELSON) y duración del intervalo de cribado (MILD: cribado anual o bienal), y se analizaron en función del tipo de comparador (no cribado o Rx). La prueba de homogeneidad o interacción no mostró significación estadística en ninguno de los análisis de subgrupos, tanto en la mortalidad global como en la mortalidad específica.

En resumen, el resultado del metanálisis indicó que el cribado de CP con TCBD podría reducir la mortalidad específica por CP en comparación con el no cribado (evidencia de calidad moderada; perfiles GRADE).

Beneficio sobre la mortalidad: La estimación del efecto absoluto fue de una reducción de 5 muertes en la mortalidad global cada 1000 personas cribadas (IC95%: -3 a 12) y de 5 muertes por cada 1000 personas (IC95%: 3 a 8) en la mortalidad específica por CP. En conclusión, el cribado de CP con TCBD puede reducir la mortalidad específica en comparación con el no cribado y produce poca o ninguna diferencia en la mortalidad global. Se estima que el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte por CP (NNC) sería de 166 en 10 años.

Morbilidad

En cuanto a los **eventos adversos**, solo un estudio con riesgo de sesgo alto proporcionó datos al respecto (DANTE). Comparó el cribado con TCBD frente al no cribado y aportó información sobre los eventos adversos tras la cirugía y los eventos adversos de gravedad ≥ 3 tras la cirugía. Se presentaron los resultados del periodo de observación más largo desde la aleatorización (máximo 8 años). El análisis mostró una diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos tras la cirugía por hallazgos sospechosos en contra del cribado con TCBD (OR: 3.48, IC 95%: 1.41–8.62, $p=0.004$), y en los eventos adversos de gravedad ≥ 3 (OR: 4.25, IC 95%: 0.92-19.69, $p=0.04$). Se estimó que por cada 81 personas cribadas se registraría un evento adverso tras la cirugía, y por cada 184 personas cribadas se registraría un evento adverso de gravedad ≥ 3 .

Conclusión sobre el daño relacionado con los eventos adversos: el cribado de CP con TCBD puede aumentar los eventos adversos en comparación con el no cribado (evidencia de calidad baja; perfiles GRADE).

Riesgos del cribado

Los estudios no aportaron los datos necesarios para valorar las consecuencias de los resultados **falsos negativos**.

Respecto a las consecuencias de los resultados **falsos positivos**, 3 estudios con riesgo de sesgo bajo (DLCST, ITALUNG y NELSON) y 3 estudios con riesgo de sesgo alto (DANTE, MILD y LUSI) aportaron información al respecto. Todos los estudios compararon el cribado con TCBD frente a no cribado y la necesidad de un procedimiento invasivo solo se registró en el grupo intervención, excepto en DANTE que sometió a todos los participantes a una Rx y una citología de esputo 3 días antes del inicio del estudio, por lo que no está claro si la diferencia entre los grupos se debe únicamente al cribado con TCBD. Dada la heterogeneidad entre los estudios en la presentación de los resultados, para este desenlace no se proporcionó una estimación global, sino un rango (mínimo – máximo) de las estimaciones del efecto de los estudios individuales.

Entre el 0.1% y el 1.5% de las personas invitadas al cribado se sometieron a una prueba diagnóstica invasiva como consecuencia de un resultado FP, y en el 0.1-1.3% de las personas con un hallazgo benigno se realizó una cirugía. En términos generales, entre el 0.1% y el 1.5% de las personas cribadas experimentaron una consecuencia derivada de un resultado FP, es decir, entre 1 y 15 de cada 1000 participantes invitados al cribado de CP será sometido a una evaluación diagnóstica invasiva o a una resección que no se hubiera realizado sin el cribado y con posterior resultado benigno.

Análisis por subgrupos: no fue posible realizar un análisis por subgrupos sobre las consecuencias de los FP ya que no se disponía de datos utilizables.

Conclusión sobre el daño relacionado con las consecuencias de los resultados FP: el cribado de CP con TCBD provoca daños derivados de las consecuencias de los resultados FP en comparación con el no cribado (calidad de la evidencia alta; perfiles GRADE).

Para valorar el **sobrediagnóstico** se utilizaron los datos de 6 estudios que compararon el cribado con TCBD frente al no cribado: 3 con riesgo de sesgo bajo (DLCST, ITALUNG y NELSON) y 3 con riesgo de sesgo alto (DANTE, LUSI, MILD). Para la comparación frente a la Rx se utilizaron los datos de 2 estudios con riesgo de sesgo alto (LSS y NLST).

El riesgo de sobrediagnóstico se valoró de dos maneras diferentes: 1) sobrediagnóstico relacionado con las personas invitadas al cribado y 2) sobrediagnóstico relacionado con las personas diagnosticadas con CP durante la fase de cribado. Debido a la heterogeneidad encontrada entre los estudios, no fue posible realizar una estimación global para este desenlace. Con el objetivo de presentar los datos de forma transparente, se presenta la proporción de sobrediagnósticos para ambos valores de referencia como un rango (mínimo-máximo) de las estimaciones puntuales de los estudios individuales.

- Sobrediagnóstico de las personas invitadas al cribado: entre los 6 estudios que compararon el cribado con TCBD con el no cribado, ITALUNG fue el único estudio con menos casos de CP diagnosticados en el grupo de intervención que en

el grupo de control en el seguimiento global. Por lo tanto, en este estudio no se pudo detectar un sobrediagnóstico. Tampoco se encontró sobrediagnóstico en el cribado bienal del estudio MILD. El riesgo de sobrediagnóstico fue mayor en DANTE y DLCST, con un 2.2% y un 2.1%, respectivamente. En LUSI, NELSON y el cribado anual del estudio MILD, el riesgo de sobrediagnóstico fue del 0.9%, 0.6% y 1.4%, respectivamente. En los 2 estudios que comparan el cribado con TCBD frente a Rx, se calculó un riesgo de sobrediagnóstico del 1.2% y del 0.1% en LSS y NLST.

- Sobrediagnóstico de las personas diagnosticadas con CP durante la fase de cribado: se disponía de datos de 5 estudios para calcular el riesgo de sobrediagnóstico en presencia de un diagnóstico de cáncer de pulmón, incluidos 4 estudios que comparaban el cribado con TCBD y el no cribado (DLCST, ITALUNG, LUSI y NELSON). El resultado del estudio DLCST llamó especialmente la atención, ya que se calculaba un riesgo de sobrediagnóstico del 63.2% (utilizando como denominador el número total de diagnósticos de cáncer de pulmón en el grupo de intervención). En LUSI y NELSON el riesgo de sobrediagnóstico fue del 28.6% y del 16.2%, respectivamente. En ITALUNG no se pudo detectar ningún sobrediagnóstico. En NLST se calculó un riesgo de sobrediagnóstico del 2.8% en la comparación con el cribado con radiografía de tórax.

Conclusión sobre el daño relacionado con un sobrediagnóstico: el diagnóstico de CP requiere una confirmación histológica o citológica. Cabe suponer que casi todos los casos con diagnóstico de CP también fueron tratados. Todo procedimiento de diagnóstico y tratamiento/terapia conlleva el riesgo de efectos secundarios y complicaciones. Los estudios estimaron que de cada 1000 personas invitadas a someterse al cribado de CP, entre 0 y 22 fueron diagnosticadas de un CP que no habría causado síntomas durante el resto de su vida y en presencia de un diagnóstico de CP el riesgo de sobrediagnóstico oscila entre 0% y 63%. No se observó ninguna relación entre el riesgo de sobrediagnóstico y las estrategias de cribado.

En conclusión, el cribado de CP con TCBD provoca daños en comparación con el no cribado en términos de sobrediagnóstico, por los procedimientos diagnósticos invasivos y el tratamiento resultante, incluidas las complicaciones y los efectos secundarios asociados (evidencia de calidad alta; perfiles GRADE, ver anexo 1.6).

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Ningun estudio incluido aportó información sobre la CVRS o no eran útiles para la evaluación del beneficio.

Perfiles de evidencia GRADE

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD						RESULTADOS				Calidad	Importancia	
						N pacientes		Efecto				
N estudios	Riesgo sesgo	Inconsistencia	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Cribado (evento)	No cribado (eventos)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)			
									Riesgo sin cribado	Riesgo con cribado		
Mortalidad global												
6	Bajo	No seria	No seria	No seria	Ninguna	17 234 (1792)	16 469 (1815)	IRR: 0.95, (0.88-1.03), p=0.164	8 a 11 años tras aleatorización: 5 (-3;12) menos 101/1000 96/1000		Alta ++++	Crítica
Mortalidad específica por cáncer de pulmón												
6	Bajo	No seria	No seria	Seria	Ninguna	17 234 (430)	16 469 (510)	IRR: 0.81, (0.72-0.91), p=0.004	8 a 11 años tras aleatorización: 5 (3;8) menos 28/1000 23/1000		Moderada +++O	Crítica
Eventos adversos tras la cirugía por hallazgos sospechosos												
1	Alto	NA (solo 1 ECA)	No seria	Seria	Ninguna	1264 (22)	1186 (6)	OR: 3.48, (1.41-8.62), p=0.004	Máximo 8 años: 12 (2;37) más 5/1000 17/1000		Baja ++OO	Importante
Eventos adversos tras la cirugía con gravedad ≥3												
1	Alto	NA (solo 1 ECA)	No seria	Seria	Ninguna	1264 (9)	1186 (2)	OR: 4.25, (0.92-19.69), p=0.046	Máximo 8 años: 6 (0;36) más 2/1000 8/1000		Baja ++OO	Importante
Consecuencias de los resultados falsos positivos del cribado												
6	Bajo	No seria	No seria	No seria	Ninguna	17 234	-	Ver tabla 11	De 1 a 15 por 1000		Alta ++++	Importante
Sobrediagnóstico												
6	Bajo	Seria	No seria	No seria	El resultado solo puede ocurrir con el cribado	15 917	15 189	Rango: 0- 2.2%	0 – 22 (1;42) / 1000		Alta ++++	Importante

Resultados de eficacia y seguridad del cribado con biomarcadores

Búsqueda bibliográfica: se incluyó 1 ensayo aleatorizado (ECLS) que comparó el cribado de CP con TCBD seguido de un test de anticuerpos (*EarlyCDT Lung test*) frente al no cribado. Además, se localizaron 2 estudios de investigación en marcha. La última búsqueda se efectuó el 31 de diciembre de 2021.

Características del estudio incluido: el estudio ECLS era un ensayo de viabilidad que evaluaba la efectividad de un test de anticuerpos en la detección precoz de CP y estratificaba a las personas según su riesgo de desarrollar CP. A los pacientes asignados al grupo intervención se les realizó un test en el momento basal y en función del resultado se realizaba un seguimiento diferente [Test +: Rx y TC sin contraste; si la imagen muestra evidencia de CP se programa TCBD cada 6 meses; Test -: se asimilan a los controles (recomendaciones de cesación tabáquica y vigilancia clínica)].

El estudio se realizó en Reino Unido e incluyó a hombres y mujeres con riesgo de desarrollar CP de al menos un 2% en 2 años, definidos como (ex) fumadores de al menos 20 paquetes/año o con un historial tabáquico menor, pero con antecedentes familiares de CP de primer grado. El tamaño de muestra fue de 12 208 personas, de entre 50 y 75 años de edad (edad media 60.5). La duración de la fase de cribado fue de 2 años y el intervalo entre rondas de 6 meses.

La tasa de participación en el cribado (adherencia al cribado) fue del 90.2% en el grupo intervención (test y TCBD) y del 89.6% en el grupo control (no cribado).

Evaluación de riesgo de sesgo y calidad de la evidencia: el riesgo de sesgos Evaluado con la herramienta RoB de la *Cochrane*, se consideró alto debido a la incertidumbre en el cegamiento y en la ocultación de la asignación de los grupos. A nivel de resultados, la evaluación del riesgo de sesgo para la mortalidad tanto global como específica se consideró alta.

Resultados clínicos:

El estudio ECLS solo aportó información relevante para el desenlace de mortalidad general y específica por CP.

Mortalidad

El análisis de los datos no mostró diferencias significativas en la reducción de la **mortalidad global** entre los grupos de intervención y de control (HR: 0.8, IC 95%: 0.61-1.07, $p=0.11$), lo que sugiere que el cribado de CP con test de anticuerpos seguido de una prueba de imagen puede tener poca o ninguna diferencia en la mortalidad global en comparación con el no cribado (evidencia de baja calidad; perfiles GRADE, ver anexo 1.6).

Tampoco se mostraron diferencias significativas en la reducción de la **mortalidad específica por CP** entre los grupos de intervención y de control (HR: 0.71, IC 95%: 0.38-1.34, $p=0.28$), lo que sugiere que el cribado de CP con test de anticuerpos seguido de

una prueba de imagen puede tener poca o ninguna diferencia en la mortalidad específica por CP en comparación con el no cribado (evidencia de baja calidad; perfiles GRADE).

Beneficio sobre la mortalidad: la estimación del efecto absoluto fue de 2 muertes menos por cada 1000 personas (IC 95%: -1 a 7) en la mortalidad global y de 1 muerte menos por cada 1000 personas (IC 95%: -1 a 2) en la mortalidad específica por CP en dos años. En conclusión, se considera que el cribado de CP con test de anticuerpos seguido de una prueba de imagen puede tener poca o ninguna diferencia en la mortalidad global o específica por CP en comparación con el no cribado.

Beneficios y riesgos del cribado con biomarcadores y TCBD

Ante la ausencia de evidencia de calidad, no es posible establecer si el uso de biomarcadores como complemento de la TCBD dentro del proceso de cribado de CP en los grupos de riesgo redundaría en un beneficio extra o en un menor daño en comparación con el cribado de CP con TCBD sola o frente a la práctica clínica habitual.

Perfiles de evidencia GRADE

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD						RESULTADOS				Calidad	Importancia	
N estudios	Riesgo sesgo	Inconsistencia	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	N pacientes		Efecto				
						Cribado (evento)	No cribado (eventos)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)			
									Riesgo sin cribado	Riesgo con cribado biomarcador		
Mortalidad global												
1	Alto	NA (solo 1 ECA)	No sería	Sería	Ninguna	6087 (87)	6121 (108)	HR: 0.88, (0.61-1.07), p=0.11	2 años tras aleatorización: 2 (-1;7) menos 18/1000 2/1000		Baja ++OO	Crítica
Mortalidad específica por cáncer de pulmón												
1	Alto	NA (solo 1 ECA)	No sería	Sería	Ninguna	6087 (17)	6121 (24)	HR: 0.71, (0.38-1.34), p=0.28	2 años tras aleatorización: 1 (-1;2) menos 4/1000 1/1000		Baja ++OO	Crítica

Análisis económico

Metodología

Revisión sistemática del coste-efectividad

Se realizó una revisión de la literatura científica sobre el coste-efectividad de los programas de cribado de CP en población de alto riesgo. Una búsqueda preliminar permitió identificar 1 revisión sistemática (RS) de evaluaciones económicas de cribado de CP mediante TCBD que fue escogida para su adaptación y actualización. No se identificó ninguna RS de evaluaciones económicas de biomarcadores por lo que se realizó una propia sin restricción temporal.

Se seleccionaron los trabajos originales que evaluaban el coste-efectividad del cribado del CP de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se seleccionaron evaluaciones económicas completas que analizaran el cribado sistemático del cáncer de CP mediante TCBD o biomarcadores (además de TCBD), en personas adultas (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP.

Las bases de datos electrónicas consultadas fueron: MEDLINE, Embase, y Web of Science (WOS). Se realizaron dos búsquedas independientes, una para cribado mediante TCBD y otra para cribado mediante biomarcadores. La estrategia replica la realizada en el informe EUnetHTA, la cual es similar a la búsqueda aplicada por Snowsill et al., con el añadido del filtro económico del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). La búsqueda de evaluaciones económicas de biomarcadores no contó con restricción temporal alguna. No se aplicaron restricciones por idioma de publicación ni por edad.

Dos revisoras seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en, primer lugar, y de los textos completos, posteriormente. Cuando hubo dudas o discrepancias entre revisoras estas fueron resueltas mediante discusión o con la ayuda de un tercer revisor.

La valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas fue realizada con el instrumento CHEC. La calidad fue valorada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Las evaluaciones económicas realizadas para España fueron además evaluadas mediante la lista de López Bastida et al. para la comprobación de requisitos de evaluaciones económicas en España.

Los datos fueron extraídos por un revisor y comprobados por un segundo revisor. Los datos extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología (objetivo, diseño y duración del estudio, características de los pacientes, descripción de las intervenciones, medidas de resultado, tipo de análisis, perspectiva, etc.) y con los resultados del estudio (resultados de efectividad, costes, ratio coste-efectividad incremental (RCEI), etc.).

Se realizó una síntesis narrativa con tabulación de resultados. Se presentan por separado los resultados de la RS del cribado mediante TCBD y del cribado mediante

biomarcadores. También se presentan por separado los estudios foráneos de aquellos realizados en España.

Análisis coste-efectividad

La evaluación económica respeta las recomendaciones de la guía para la realización de evaluaciones económicas en España de López-Bastida et al. Se construyó un modelo matemático siguiendo métodos y técnicas descritas en la bibliografía y aceptadas internacionalmente e inspirado en una evaluación económica previamente publicada. Se presentan métodos y resultados siguiendo los estándares de CHEERS.

La población diana del cribado de CP se compone de aquellas personas adultas sin CP (confirmado o sospecha) con alto riesgo de desarrollar CP (CIE-10: C34), esto es, personas fumadoras y personas exfumadoras. Debido a las características de los estudios clínicos existentes sobre la efectividad de los programas de cribado de cáncer de pulmón, la evaluación económica no se extiende a población con riesgo de CP debido a otros factores. Se parte de una cohorte de sujetos de 50 años y se analiza su evolución con o sin cribado durante toda la vida. La cohorte está formada por 100 000 sujetos donde las proporciones de hombres y mujeres se corresponden con las prevalencias de fumadores de más de 20 cigarrillos/día entre las personas de 45 o más años por sexo en España.

Se realizó una evaluación económica completa en la que se compararon costes y efectos del programa de cribado del CP mediante TCBD y del comparador consistente en no hacer cribado. Se evalúan dos posibles estrategias dependiendo de la frecuencia del cribado, esto es, programa de cribado anual y programa de cribado bienal. También se presentan tantas subestrategias como posibles subgrupos de edad en los que se podría aplicar el cribado. Se descarta evaluar el cribado mediante biomarcadores dado que no existen pruebas científicas suficientes sobre su efectividad y seguridad en la actualidad.

El análisis se realiza para toda la vida de los pacientes por lo que se descuentan costes y efectos futuros a una tasa de descuento del 3%.

La principal medida de resultado son los años de vida ajustados por calidad (AVAC). También se informaron otros desenlaces de interés como los años de vida ganados (AVG), el número de cánceres diagnosticados, las muertes por CP, y los hallazgos incidentales.

En el caso base la perspectiva del análisis fue la del SNS, por lo que solo se incluyeron costes directos sanitarios: costes directamente relacionados con el programa de cribado (identificación de la población que cumple criterios de inclusión, invitación para la realización de la prueba, TCBD, interpretación de pruebas), diagnóstico (pruebas y consulta con profesionales), tratamiento y seguimiento de los pacientes. Los costes se expresaron en euros de 2021. La perspectiva social se incluyó en el análisis de sensibilidad para aquellos pacientes con edad inferior a 65 años en el momento del diagnóstico.

Las alternativas en comparación fueron ordenadas de menor a mayor coste. Se compararon los costes y efectos en términos de AVAC de las alternativas de dos en dos. Las alternativas más costosas y menos efectivas fueron descartadas del análisis por

dominancia estricta. De forma sucesiva se descartaron otras alternativas por dominancia extendida debido a tener una mayor RCEI para un menor coste. Se presentan las ratios de las alternativas no dominadas. La RCEI se interpreta teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad más recientemente estimado para España, 25 000 €/AVAC.

El modelo y los análisis se implementaron con el programa informático Microsoft Excel 2013 y el lenguaje de programación Visual Basic.

Se optó por diseñar un modelo Markov para representar el curso de la enfermedad con ciclos trimestrales. Este modelo cubre toda la vida del paciente (hasta los 100 años de edad). El modelo consta de dos partes: en la primera parte se representa la historia natural de la enfermedad donde la cohorte parte del estado “sin CP”. Las personas pueden desarrollar o evolucionar por los distintos estados antes de recibir un diagnóstico. El diagnóstico puede darse gracias al cribado o a otros motivos. Tras el diagnóstico el paciente será tratado en función del estadio de la enfermedad y entrará en estados post-tratamiento.

Para la identificación de los valores de los parámetros del modelo se acudió a la propia revisión de la literatura desarrollada en este informe y se realizaron revisiones cuasi-sistemáticas de la bibliografía, además de consultar fuentes estadísticas y expertos. También se asumieron determinados supuestos discutidos y aprobados por los autores del informe, y validados por el panel de expertos/revisores externos, para aquellas circunstancias sin suficientes pruebas científicas.

Los principales parámetros que caracterizan el rendimiento de la TCBD son la sensibilidad y la especificidad. Los valores utilizados en el caso base se estiman a partir del seguimiento de 2 años del ensayo NELSON y del estudio de Hofer et al. Respecto a los costes, en el caso base se utilizaron principalmente los costes estimados por Ibarrondo et al. a partir de una cohorte de pacientes en el País Vasco. La imposibilidad de encontrar una fuente que provea todas las utilidades necesarias obliga a la formulación de supuestos y a utilizar en el caso base los valores utilizados por Hofer et al., con el fin de ser comparables con este estudio y con el estudio de Gómez-Carballo et al.

Se realizaron análisis de sensibilidad de una y varias vías, y un análisis de sensibilidad probabilístico. Los análisis de sensibilidad se realizan sobre la alternativa más eficiente y menos costosa de entre las eficientes según el análisis del caso base.

Análisis de impacto presupuestario

De forma complementaria a la evaluación económica se realizó un análisis de impacto presupuestario, que trató de estimar el coste que supondría para el SNS la implantación de un programa de cribado de CP con TCBD a nivel nacional.

La perspectiva que se utilizó fue la del SNS y el horizonte temporal fue de tres años, por lo que solo se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios (en euros de 2021) de los tres primeros años de implantación del cribado. No se aplicaron tasas de descuento a costes, tal y como recomiendan las guías metodológicas.

Se presenta el impacto presupuestario bruto para el escenario actual en España (sin cribado) y para varios escenarios hipotéticos (con cribado, para dos frecuencias (anual y bienal) y distintos subgrupos de edad). A partir de la diferencia entre el escenario hipotético y el actual se calculó el impacto presupuestario neto anual para la población española (y por comunidades autónomas) de entre 50-80 años.

Los costes incluidos en el escenario actual (sin cribado) fueron los costes de diagnóstico y costes de tratamiento y seguimiento. Los distintos escenarios hipotéticos (con cribado) incluyeron, además de los anteriores, los costes propios del cribado, la inversión en equipos de TC y el coste relativo a la interpretación de las TCBD y elaboración de informes por parte de radiólogos.

Para calcular el impacto presupuestario, se estimó la población que genera tales costes. En el caso de no existir un programa de cribado (escenario actual), se partió de la incidencia de nuevos casos de CP en España en 2021 y se calcularon los casos de CP diagnosticados por estadios (I, II, IIIA, IIIB y IV) y la población que recibe cada tratamiento, además del número de personas que acude a una consulta de atención primaria o a urgencias por la presencia de síntomas.

Por su parte, para los escenarios hipotéticos (con cribado), se estimó, en primer lugar, la población susceptible de ser cribada que es invitada y acepta participar en el cribado. Se tomaron como referencia las tasas de participación del programa nacional de cribado de cáncer colorrectal ya que no existe información para el cribado de CP en España, al no estar aún implantado. Posteriormente, se calculó el número de TCBD realizadas anualmente, los resultados positivos (verdaderos positivos o falsos positivos) a los que se les debe realizar otras pruebas confirmatorias, y los casos de CP diagnosticados por estadios (ya sean mediante la estrategia de cribado o por otros motivos), así como la distribución entre tratamientos.

Además, se estimó el número de equipos de TC a adquirir necesarios y el tiempo invertido por radiólogos para la realización de informes de interpretación de las TCBD.

Se realizó un análisis de sensibilidad, para la estrategia más eficiente desde el punto de vista del coste-efectividad, en el que se variaron distintos parámetros clave.

Resultados

Revisión sistemática de la literatura del cribado de CP mediante TCBD

De las 264 referencias identificadas en todas las bases de datos una vez eliminados duplicados, se preseleccionaron 42 artículos como potencialmente incluibles. Tras el análisis a texto completo, se seleccionaron finalmente 15 estudios (17 artículos). A estos hay que añadir los 19 estudios (21 artículos) incluidos en la RS de Snowsill et al., 4 estudios identificados mediante el sistema de alertas y otros 4 estudios identificados manualmente. Finalmente son incluidos en la revisión 46 artículos que se corresponden con 42 estudios.

En la mayoría de los estudios se concluye que el cribado con TCBD es más costoso y más efectivo que el no cribado y que, sujeto a determinadas condiciones, podría ser coste-efectivo. Debido a las diferencias en la exposición al tabaquismo, estructura de costes y tratamiento de cáncer, entre otros elementos, los escenarios eficientes pueden variar dependiendo del país. En consecuencia, pocos estudios apuntan a la generalización de los resultados a otros contextos y grupos de pacientes. Dos estudios realizados para España fueron publicados en 2021.

Díaz et al. desarrollaron un modelo de microsimulación basado en Markov para describir la historia natural del CP y evaluar varias estrategias de prevención en varones a partir de 35 años (intervenciones para dejar el tabaquismo), cribado con TCBD a partir de 50 años, o una combinación de ambas, además de no intervenir. En comparación con no intervenir, la única estrategia de solo cribado coste-efectiva (<25 000 €/AVAC) consistiría en una sola TCBD realizada a la edad de 55 años (17 352 €/AVAC). En el límite del coste-efectividad, con ratios ligeramente por encima de 25 000 €/AVAC, se sitúan las estrategias consistentes en dos o tres TCBD en la vida a partir de los 55 años. Sin embargo, son varias las combinaciones de cesación tabáquica y cribado las alternativas que podrían ser coste-efectivas, al obtener RCEI inferiores al umbral de 25 000 o incluso 21 000 €/AVAC, en comparación con otras combinaciones, con no cribar o con implementar estrategias no combinadas.

Gómez-Carballo et al. diseñaron un modelo de Markov que comparó el cribado con TCBD frente a no cribar para un horizonte temporal de 19 años en población de 50 a 75 años fumadora o exfumadora, desde la perspectiva del SNS. Las RCEI obtenidas tanto en el caso base (2345 €/AVAC) como en los análisis de sensibilidad están muy por debajo de cualquier umbral informado en la literatura. Según el análisis de sensibilidad probabilístico el cribado sería coste-efectivo con una probabilidad del 79% para un umbral de 21 000 €/AVAC.

Revisión sistemática de la literatura del cribado de CP mediante biomarcadores

De las 32 referencias identificadas en todas las bases de datos, una vez eliminados duplicados, se seleccionó un único artículo. Sullivan et al. publicaron un ensayo controlado aleatorizado con 12 208 participantes en riesgo de desarrollar CP, de entre 50 y 75 años de edad en Reino Unido, a los que se le realiza o bien una prueba con el biomarcador EarlyCDT-Lung, seguida por una tomografía computarizada (de resultar positiva la primera); o bien no cribado y tratamiento solo de los pacientes que presenten síntomas. El coste incremental por caso temprano (estadio I/II) detectado después de 2 años fue de 116 000 libras esterlinas, es decir, el cribado con la prueba EarlyCDT-Lung sería más costoso y más efectivo que no cribar. La mayor limitación de la evaluación económica es el horizonte temporal de corto plazo. Además, los propios autores reconocen que el desequilibrio entre brazos les lleva a plantear la necesidad de un modelo (no publicado).

Análisis coste-efectividad (modelo *de novo*)

En comparación con la alternativa actual ‘no cribar’ todas las estrategias consistentes en cribar son más costosas y más efectivas en términos de AVG, AVAC, cánceres de pulmón diagnosticados y muertes por CP evitadas. Las diferencias en AVG y AVAC entre alternativas son pequeñas. También cribar tiene como consecuencia el hallazgo incidental de otros problemas de salud. El cribado bienal es menos costoso y también menos efectivo que el cribado anual cuando comparamos por franjas de edad.

El mayor coste desde la perspectiva del SNS es el coste del cribado. Este coste es menor si el cribado es bienal en lugar de anual. Desde la perspectiva social el mayor coste se corresponde con las pérdidas de productividad de las personas con CP. Varias alternativas son descartadas bien por dominación estricta o por dominación extendida. Las RCEI estimadas son superiores al umbral coste-efectividad de 25 000 € por AVAC. Las ratios más pequeñas son el resultado de comparar el ‘Cribado bienal, de 50 a 70 años’ con ‘No cribar’ (34 235 €/AVAC) y ‘Cribado bienal, de 50 a 80 años’ frente a ‘Cribado bienal, de 50 a 70 años’ (30 004 €/AVAC).

Algunas variables afectan a los resultados según el análisis de sensibilidad determinístico. Destaca la tasa de descuento, ya que si fuera menor a la recomendada actualmente la RCEI se acercaría al umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC. El coste-efectividad también depende del protocolo y del umbral de positividad establecido para determinar que la imagen muestra un CP potencial. El protocolo seguido en el ensayo NELSON es el que ofrece menores ratios cuando se compara cribar con no cribar en sujetos de 50 a 70 años. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico para el cribado bienal en sujetos de 50 a 70 años (estrategia más eficiente) en comparación con no cribado, muestran que menos del 30% de las simulaciones están por debajo del umbral de coste-efectividad, mostrando una amplia incertidumbre sobre el coste-efectividad de la estrategia de cribado.

Análisis de impacto presupuestario

El impacto presupuestario bruto (a 3 años) para el escenario actual (sin cribado) se estimó en 788.53 millones de euros. El cribado anual con un intervalo de edad de 50-80 años genera el mayor impacto presupuestario (4584.31 millones de euros) en términos brutos, mientras que la estrategia de cribado más eficiente (cribado bienal, 50-70 años), desde el punto de vista coste-efectivo, genera un impacto presupuestario bruto de 3030.80 millones de euros, lo que supone un impacto presupuestario neto de 2242.27 millones respecto al escenario actual (asumiendo la adquisición del 100% de los equipos de TC necesarios para cubrir la demanda potencial del programa). Por comunidades autónomas, el impacto presupuestario neto sería mayor en aquellas regiones donde la población susceptible de ser cribada es mayor (Andalucía, Cataluña y Madrid), dado que asumimos igualdad de precios para todo el territorio nacional.

El análisis de sensibilidad muestra que, para la estrategia de cribado bienal entre los 50 y 70 años, las variaciones más relevantes se observan cuando cambia la tasa de respuesta al 20% (impacto presupuestario neto de 770.46 millones de euros) y cuando aumenta la

tasa de participación al 80% (impacto neto de 3741.83 millones de euros). Además, el impacto presupuestario neto puede reducirse hasta los 2136.68 y 2030.44 millones de euros si el porcentaje de equipos de TC adquiridos se reduce al 50% o al 0%, respectivamente.

Aspectos organizativos

Metodología

Actualización y adaptación del informe colaborativo de EUnetHTA. De forma complementaria se realizaron búsquedas parciales cuasi-sistemáticas de la literatura para localizar material informativo y otra documentación relevante para su contextualización.

Como evidencia adicional se incluyó información procedente de experiencias piloto de programas de cribado de CP de carácter prospectivo desarrolladas en el ámbito público, con el objetivo de localizar información de interés en términos de protocolos de cribado utilizados, inclusión de intervenciones de cesación tabáquica, necesidad de recursos humanos y materiales, entre otros, así como del rendimiento de dichas estrategias en un entorno real de un programa de cribado y no solo en entornos controlados e ideales como es el caso de los ECA.

Resultados

Se utilizó la información procedente de los 8 ECA incluidos en el dominio de eficacia y seguridad para realizar análisis por subgrupos de las diferentes modalidades de cribado. Como evidencia adicional, se incluyeron 6 estudios piloto.

Características de los estudios incluidos

Las características de los ECA incluidos, así como la evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia se detallan en el apartado de eficacia y seguridad. Los perfiles de evidencia GRAE se pueden consultar en el anexo 3.1.

Los *estudios piloto* se centraron en evaluar la implementación, factibilidad y puesta en marcha de un programa de CP empleando la TCBD anualmente. La mayor parte se realizaron en América (Canadá y Ontario) y Asia (Corea y China) y solo uno se desarrolló en Europa (Francia). En su mayoría fueron experiencias a nivel regional/local y solo uno se desarrolló a nivel nacional (Corea).

Tres estudios realizaron el *reclutamiento* a través de médicos de atención primaria, neumólogos o registro electrónico (Canadá, Oregón y Francia), añadiendo uno de ellos campañas informativas en radio, prensa, televisión, posters y folletos (Francia). Un estudio (Henan, China) realizó el reclutamiento mediante llamadas telefónicas y entrevistas personales, combinado con anuncios en redes sociales y otros medios comunitarios; otro a través de anuncios en periódicos, transporte público y tableros de anuncios de oficinas públicas además de un cuestionario (Corea); y el último por invitación (Yunan, China).

Para realizar la *selección de los candidatos*, 3 estudios utilizaron los criterios de edad y consumo tabáquico del NLST (Francia, Corea y Oregón) y dos emplearon modelos de predicción de riesgo: el PLCOm2012 (riesgo de CP $\geq 2\%$ en 6 años) (Ontario) y el índice de riesgo de Harvard (riesgo >1.5) (China). El criterio de edad se estableció entre 55 y 74 años, excepto en los estudios asiáticos que ampliaron el límite de edad incluyendo participantes de 40 a 74 años.

Las *intervenciones de cesación tabáquica* fueron diversas, desde la derivación de los fumadores a un programa de cesación tabáquica intrahospitalaria o como alternativa un programa de deshabitación telefónico (Ontario), consejos sobre la deshabitación (Corea) o simple información sobre abandono tabáquico (Oregón, Francia).

Tres pilotos utilizaron el sistema *Lung-RADS* como algoritmo para la *clasificación y manejo de los nódulos* detectados en la TCBD (Corea, Ontario, Oregón) utilizando dos de ellos un sistema informático de apoyo diagnóstico para la lectura de las imágenes (Corea y Ontario). Un estudio se basó en el volumen del nódulo (Francia) y otro en criterios de tamaño y densidad (China).

La información proporcionada sobre los *recursos* empleados fue limitada. Señalan necesidades mínimas de personal especializado, equipos multidisciplinarios de enfermedades torácicas (neumología, cirugía torácica, oncología médica, oncología radioterápica, patología torácica y radiología torácica), utilización de TC multicorte y softwares o navegadores de apoyo para la selección de candidatos y/o para la lectura de las imágenes, así como necesidades de formación y capacitación, entre otros.

Resultados

Resultados clínicos de los estudios incluidos

En el apartado de eficacia y seguridad, se realizaron análisis por subgrupos referentes a las características de los participantes y de la organización. No se pudieron realizar análisis por subgrupos sobre las diferentes estrategias de cribado, como el número de rondas de cribado o diferencias organizativas, ya que los estudios no se pudieron asignar a las categorías adecuadas o no había diferencias significativas entre los estudios con respecto a las categorías.

Resultados clínicos de los estudios piloto

En términos de elegibilidad, en 4 estudios el porcentaje de población valorada como de alto riesgo y susceptible de ser cribada (población elegible) fue mayor del 65% de la población reclutada (rango: 66.5-98.4%) (Francia, China, Ontario, Oregón). En uno fue próxima al 20% (China) y en otro del 8% (Corea). La tasa de participación (proporción de la población elegible que acepta participar y se somete al cribado) osciló entre el 40% y el 100%.

Los 3 estudios piloto que utilizaron el algoritmo *Lung-RADS* (Corea, Ontario, Oregón), informaron que el 84% de la población cribada obtuvo un resultado negativo en

la TCBD inicial, el 6.2% un resultado positivo y el 9.7% indeterminado. Esto implica que en el 16% de la población se encontró un hallazgo que requería evaluación y/o seguimiento diagnóstico. Entre los pacientes con resultado positivo en la TCBD inicial se confirmó un diagnóstico de CP en el 17.3%. La tasa global de detección fue del 1.5% y en función del estadio, el 66-71% de los CP detectados estaban en estadio inicial I-II y entre el 17-33% en estadio III-IV. La tasa de FP osciló entre el 14-17% y un estudio notificó 2 CP de intervalo. Entre el 0.1-0.6% de la población cribada sufrió un evento adverso relacionado con los procedimientos diagnósticos, siendo la mortalidad quirúrgica del 2%.

Los 2 estudios piloto que utilizaron un protocolo de cribado basado en el volumen del nódulo (Francia, China), indicaron que en el 86% de la población cribada se obtuvo un resultado negativo en la TCBD inicial y en el 14% se identificaron hallazgos que precisaban evaluación y/o seguimiento diagnóstico (8.4% positivo y 5.5% indeterminado). La tasa global de detección de CP fue del 1.1%, estando en estadio inicial I-II el 75-77%. El porcentaje de FP osciló entre el 3-9%.

Balance riesgo-beneficio de las diferentes estrategias de cribado

En relación con las variaciones organizativas del cribado, los ECA que comparaban el cribado de CP con TCBD frente al no cribado eran en gran parte comparables (los criterios de inclusión con respecto al hábito tabáquico), o no había ninguna interacción estadísticamente significativa (intervalo de cribado, tamaño del centro de cribado, antigüedad del equipo de TC, sexo o edad de los participantes), o no se podían asignar a las categorías adecuadas (tales como procesos de invitación al cribado o estrategia de investigación).

En conclusión, la evidencia disponible no es suficiente para concluir si una estrategia específica en el cribado de CP es favorable en comparación con otras estrategias de cribado, (evidencia de calidad muy baja; perfiles GRADE anexo 3.1).

Aspectos sociales

Metodología

Se actualizaron las búsquedas bibliográficas sistemáticas independientes realizadas en el informe colaborativo de *EUnetHTA* en las bases de datos bibliográficas MEDLINE, *Embase*, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y Base de Datos Cochrane para RS. La última búsqueda se realizó en septiembre de 2021.

Resultados

Se identificaron un total de 19 estudios como relevantes para la pregunta de investigación sobre la efectividad de las estrategias para informar a las personas susceptibles de ser invitadas a un programa de cribado de CP. En la búsqueda inicial, en el marco del informe desarrollado por *EUnetHTA*, se identificaron 15 estudios relevantes para la pregunta de investigación sobre la efectividad de diferentes estrategias para informar a las personas

del grupo objetivo sobre la detección precoz del CP: 5 ensayos aleatorizados, 3 estudios observacionales controlados y 7 estudios pre-post intervención (PPI) no controlados. La última búsqueda de este primer periodo se realizó el 24 de julio de 2020. En la actualización de la búsqueda que se realizó para la adaptación de este informe se identificaron cuatro estudios adicionales: un ensayo aleatorizado y tres estudios PPI no controlados.

Características de los estudios incluidos en la evaluación

Se encontraron dos tipos de estudios relacionados con la pregunta de investigación. Por un lado, estudios sobre intervenciones de información o invitación al cribado de CP y, por otro lado, investigaciones sobre estrategias o herramientas para la toma de decisiones compartidas sobre el cribado de CP. Dos ECA y un estudio comparativo no aleatorizado compararon diferentes estrategias/materiales para informar o invitar al cribado de CP. Los 16 estudios restantes (3 ECA, 4 estudios observacionales y 9 estudios PPI no controlados) evaluaron el efecto de diferentes estrategias o herramientas de toma de decisiones compartidas para las personas elegibles para el cribado de CP.

Trece estudios proporcionaron datos sobre el cambio de conocimiento de los participantes sobre la detección precoz del CP. El empoderamiento de los participantes se evaluó en 9 estudios, todos centrados en el conflicto de decisión experimentado por los participantes, mientras que 7 estudios también investigaron si los participantes estaban preparados para tomar una decisión informada sobre la detección precoz del CP. La satisfacción de los participantes con la información se evaluó en 3 estudios. La tasa de participación se incluyó como resultado en 8 de los estudios.

Evaluación de riesgo de sesgo y calidad de la evidencia

El riesgo de sesgo a nivel de estudio se calificó como bajo para dos ECA, y como alto para cuatro ECA. En estos ensayos fue incierto si la secuencia de aleatorización se generó de manera adecuada y/o si el ocultamiento fue adecuado. El riesgo de sesgo sobre la mejora del conocimiento, empoderamiento y satisfacción de los participantes, la toma de decisiones informada, y la tasa de participación en cribado se calificó como bajo en los ECA.

A nivel de resultados, el riesgo de sesgo para los estudios observacionales y para los estudios de IPP de un solo brazo (antes-después) se calificó como bajo para 6 estudios en todos los resultados informados (mejora del conocimiento, toma de decisiones informada, empoderamiento de los participantes y tasa de participación en la proyección). Para los 7 estudios restantes el riesgo de sesgo a nivel de resultados fue alto debido a la pérdida de datos, la presencia de información selectiva de resultados o la presencia de sesgos en la selección de los participantes del estudio. Los perfiles de evidencia GRADE se pueden consultar en el anexo 4.5.

Resultados sobre la eficacia clínica y la seguridad

Mejora del nivel de conocimiento

Se incluyeron 14 estudios (5 ECA, 1 ECnoA, 8 un brazo). Un ECA y 4 estudios observacionales mostraron diferencias significativas de aumento del conocimiento con el uso de ayudas a la toma de decisiones como herramienta de información sobre el cribado.

Esta conclusión se basa en evidencia de calidad moderada, que fue reducida en 1 nivel debido a la imprecisión de los resultados procedentes de dos estudios con un número pequeño de participantes.

Toma de decisiones informada

Se dispuso de los datos de 7 estudios (2 ECA, 2 ECnoA y 3 pre-post) que investigaron el efecto de diferentes materiales de información para las personas elegibles para el cribado de CP. El uso de ayudas para la toma de decisiones para favorecer la participación en los programas de cribado de CP probablemente refuerza la toma de decisiones informadas entre los participantes en comparación con las personas que reciben materiales de información estándar.

Esta conclusión se basa en evidencia de calidad moderada, al deber reducirse un nivel debido a la imprecisión de los resultados basados en dos estudios con un número bajo de participantes.

Empoderamiento de los participantes

Los resultados sobre empoderamiento de los participantes proceden de 4 ECA, 1 estudio comparativo no aleatorizado y 4 estudios “antes-después” de un brazo. Un ECA mostró una reducción significativa del conflicto decisional con el uso de ayudas para la toma de decisiones para informar sobre el cribado de CP frente a materiales informativos estándar.

Esta conclusión se basa en evidencia de calidad moderada, cuya calidad se redujo 1 nivel por la imprecisión de los resultados de un ECA de pequeño tamaño muestral.

Satisfacción de los participantes

Los resultados sobre satisfacción de los participantes proceden de 3 estudios: un ECA que investigó el efecto de diferentes estrategias de invitación para el cribado de CP y dos estudios observacionales que investigaron diferentes tipos de materiales informativos para personas elegibles para el cribado. Las estrategias de invitación dirigidas para el cribado de CP pueden dar como resultado poca o ninguna diferencia con respecto a la satisfacción de los participantes con su decisión sobre la participación en el cribado en comparación con el uso de material informativo estándar.

Esta conclusión se basa en pruebas de baja calidad, dado que el nivel de evidencia del único estudio disponible se redujo en 2 niveles debido a la imprecisión, por tratarse de un ECA con un tamaño de muestra muy reducido.

Tasa de participación en el cribado

La información sobre los resultados de la tasa de participación en el cribado procede de un estudio observacional que investigó el efecto de folletos informativos sobre el cribado

de CP, dos ECA que investigaron diferentes estrategias de invitación para el cribado y tres estudios que evaluaron el efecto de diferentes materiales informativos para las personas elegibles para el cribado. Una estrategia de invitación dirigida para promover la participación en los programas de cribado de CP puede tener poca o ninguna influencia en la tasa de participación, en comparación con el uso de materiales informativos estándar.

Esta conclusión se basa en evidencia de baja calidad, que se vio degradada dos niveles debido a la imprecisión de los datos procedentes de un solo ECA de baja muestra.

Conclusión

Comparado con los materiales informativos estándar, el uso de ayudas para la toma de decisiones produjo un aumento en el conocimiento de los participantes sobre el cribado de CP y una mayor certeza de decisión con respecto a la participación. El tipo de ayuda para la toma de decisiones o el modo de ejecución (presencial o telefónica) no parece tener un efecto significativo sobre los resultados.

Las diferentes estrategias de invitación al cribado no ofrecen resultados distintos sobre el cambio en el conocimiento del cribado de CP o en la satisfacción del participante. El número de ECA y estudios observacionales que han evaluado la efectividad de diferentes estrategias de información o invitación en cuanto a la participación en los programas de cribado de CP es limitado.

Aspectos éticos

Metodología

Se tomó como punto de partida el listado de aspectos éticos específicos de las tecnologías de cribado recogido en el manual metodológico de la colaboración europea en evaluación de tecnologías sanitarias (EUnetHTA Core Model[®]), que incluye 17 criterios organizados en 8 categorías. La relevancia de cada criterio fue valorada por un panel de 5 expertos en bioética que, de manera independiente y ciega, ponderó su importancia mediante una escala numérica (1: menor importancia y 9: máxima importancia o decisiva). Se seleccionaron todos aquellos criterios que obtuvieron una puntuación mediana global ≥ 7 (importancia alta o decisiva).

Se realizó una búsqueda en Pubmed aplicando filtros de búsqueda y términos específicos del campo de la ética para identificar información relevante que no se hubiera recuperado en las búsquedas realizadas en los otros dominios del informe. Se consideraron de interés aquellos estudios que pudiesen ser aplicables a nuestro sistema sanitario descartando, por tanto, aquellos que estuviesen realizados en poblaciones con importantes diferencias culturales, sociales, etc. respecto a nuestro contexto.

Se realizó un análisis descriptivo desde el punto de vista principalista, teniendo en cuenta la evidencia considerada en los apartados previos del presente informe y la información complementaria identificada en la búsqueda dirigida.

Resultados

De los 17 criterios analizados, 8 fueron considerados de importancia alta o decisiva: 2 relacionados con el principio de autonomía, 1 con la beneficencia/no maleficencia, 2 con la justicia y equidad y los 3 restantes con aspectos generales relacionados con la tecnología, eficacia y precisión.

La búsqueda de información complementaria recuperó 464 referencias de las que fueron seleccionadas 21 estudios.

Entre las cuestiones éticas relacionadas con el cribado de CP, la mayoría de los estudios señalaron: 1) desigualdades tanto en el acceso como en la elegibilidad debidas al género, en minorías raciales y étnicas (mayoritariamente raza negra y población afroamericana) y en ciertos grupos vulnerables (bajo nivel socioeconómico y educativo, pacientes con enfermedades mentales); y 2) cuestiones relacionadas con el desequilibrio en la presentación de la información sobre los beneficios y riesgos del cribado para la toma de decisiones informadas.

Las consideraciones éticas, como el equilibrio entre beneficios y riesgos del programa completo, la equidad en el acceso, el respeto a la autonomía, y el derecho a la intimidad y la confidencialidad son de una importancia crucial.

Aspectos ambientales

Metodología

Revisión de la literatura para identificar y evaluar los artículos que pudieran que aportaran información relevante sobre análisis de las huellas de carbono, hídrica y ecológica originadas por la tecnología durante su ciclo de vida completo. Se desarrolló una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE aplicando una estrategia de búsqueda específica; paralelamente, se solicitó a las empresas fabricantes o distribuidoras de las tecnologías evaluadas, información sobre el impacto ambiental de sus productos.

Resultados

La búsqueda bibliográfica no identificó ningún estudio referido al impacto ambiental de la tecnología evaluada.

Una de las dos empresas consultadas (Siemens) aportó información mediante la declaración ambiental de su producto. Esta declaración muestra que el diseño es respetuoso con el medioambiente en todas las fases del ciclo de vida del producto (incluido el material de suministro, la producción y entrega, el uso, el mantenimiento, y el final de vida), cumpliendo con los requisitos de estándares internacionales para el diseño de equipamiento médico. La empresa desarrolla el Sistema de Gestión Medioambiental Siemens Healthineers con el objetivo de velar por la protección medioambiental, la gestión de la salud y la seguridad que implementa a nivel mundial y cuenta con certificación de las normas ISO 14001 y OHSAS 18001.

Necesidades de investigación

De acuerdo con la evidencia científica identificada para el presente informe, el grupo elaborador establece las siguientes áreas de incertidumbre sobre las que se considera oportuno realizar futuras investigaciones:

Respecto a eficacia y seguridad

1. Estudios con metodología robusta o programas piloto para evaluar el riesgo-beneficio del cribado de CP en distintos contextos: 1) cribado mediante TCBD frente a ausencia de cribado, en personas de alto riesgo de CP (sin CP confirmado o sospechado) que incluyan además del tabaquismo otros factores de riesgo individuales; 2) cribado con biomarcadores frente a cribado con TCBD, en personas con riesgo elevado de CP (sin CP confirmado o sospechado); 3) cribado con TCBD en intervalos de cribado aumentados (> 1 año) frente a cribado anual, en personas con riesgo elevado de CP (sin CP confirmado o sospechado).

Respecto a eficacia y seguridad

2. Para futuros estudios de coste-efectividad en España, se requieren investigaciones en el ámbito español, que estimen las utilidades por estados de salud asociados al CP, las pérdidas de productividad, debido a morbilidad, para cada estado de salud, la distribución de los diferentes tratamientos utilizados en CP en los diferentes estadios de la enfermedad, así como los tratamientos/programas de deshabituación tabáquica, el número de equipos de TCBD disponibles en los hospitales públicos, el número de sujetos que cumplan criterios de selección, y que determinen una forma sencilla de identificar a la población susceptible de ser cribada, teniendo en cuenta las herramientas disponibles en el SNS.

Respecto a consideraciones éticas, sociales, organizacionales y ambientales relacionadas con la tecnología

3. Estudios con diseño de ECA para evaluar la efectividad de un proceso de toma de decisiones compartida en el contexto de un programa de cribado de CP, en términos de participación, frente a la ausencia de este tipo de procesos.
4. Estudios o programas piloto que identifiquen aspectos claves en cuestiones organizativas como la identificación de la población diana, los criterios de selección y vías de contacto, el desarrollo de un protocolo de cribado, que incluya claramente el manejo de todas las lesiones pulmonares detectadas por el programa, y la implementación de estrategias de cesación tabáquica y de mejora de la adhesión y seguimiento del programa, especialmente de hombres con baja percepción de riesgo.

Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implementación de programas de cribado poblacional

Se analizó el grado de cumplimiento de los requisitos que establece el SNS relativos a la implementación de programas poblacionales de cribado, consensuados en el Documento Marco de Cribado Poblacional.

Se trata de un total de 18 criterios agrupados en cuatro categorías relativas a la enfermedad (4 criterios), a la prueba inicial de cribado (4 criterios), al diagnóstico de confirmación y tratamiento (3 criterios) y al programa de cribado (7 criterios).

En términos generales, el resultado de este informe de evaluación muestra que en el momento actual el cribado de CP con TCDB cumpliría 5 de los requisitos de implantación (29% del total), que debido a las incertidumbres detectadas cumpliría parcialmente 10 criterios (59% del total), y que en el momento actual no cumpliría 2 criterios (12%).

La evidencia analizada indica que el cribado de CP con TCDB cumple 5 requisitos relacionados con la enfermedad y con el diagnóstico y tratamiento (29% del total), en el sentido de que se trata de un importante problema de salud, del que conocer su historia natural o para el que disponer de un tratamiento efectivo que administrado precozmente mejora el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, también muestra que es necesario reforzar y mejorar la efectividad de las medidas de prevención (estrategias de lucha antitabáquica, protección exposición carcinógenos, etc), que existe heterogeneidad en el proceso diagnóstico (en términos de protocolo de cribado) y tumores de evolución agresiva a fases avanzadas en los que el periodo de latencia no sería adecuado, y que la utilidad de los biomarcadores moleculares (marcadores de riesgo) es limitada e insuficiente; razones que le confieren un grado de cumplimiento parcial.

Por otra parte, muestra incertidumbres en el cumplimiento de 10 requisitos de implantación por lo que se considera que su grado de cumplimiento es parcial. Estas incertidumbres se concentran especialmente en aspectos relacionados con la prueba inicial de cribado (validez, fiabilidad y aceptabilidad) y con aspectos relacionados con el programa de cribado (reducción del riesgo de morbi-mortalidad, balance riesgo-beneficio, identificación y selección de la población diana, estrategias de invitación, protocolo e intervalo de cribado, adherencia, eficiencia, integración de intervenciones de cesación tabáquica, entre otros).

Finalmente, en términos organizativos, los datos analizados indican que los recursos existentes, tanto humanos (profesionales de atención primaria y especializada) como materiales (equipos de TC) no serían suficientes para cubrir la demanda potencial del programa de cribado y requeriría una elevada inversión. Todo ello, unido al desconocimiento de la interferencia que el programa de cribado pudiera ocasionar con la asistencia médica habitual, a la ausencia de indicadores específicos a través de los cuales medir los resultados en salud del programa y la consecución de los objetivos de calidad, y de un sistema información específico que permita la evaluación completa del programa respecto a su impacto en salud, indica que en el momento actual no sería factible su implementación en el SNS.

Executive summary

Introduction

Lung cancer (LC) is a malignant growth of cells in the lung or bronchial system. About 80% of lung tumours can be classified as non-small cell carcinomas (NSCLC) and 15% as small cell or microcytic carcinomas (SCMC) which are characterised by high aggressiveness and rapid growth. The symptoms of LC are non-specific and usually appear when the disease has already spread, which makes early diagnosis difficult. In terms of mortality, it is the leading cause of cancer death in Spain, responsible for more than 21 900 deaths in 2020 (19.4% of total cancer mortality). Tobacco addiction is by far the most important preventable cause of LC, responsible for 90% of cases in men and 80% in women, and passive smoking or exposure to tobacco smoke in non-smokers increases the risk by 20-30% compared to non-smokers not exposed to passive smoke. Other risk factors that increase the risk of developing LC are environmental or occupational exposure to carcinogens (such as radon or asbestos), the presence of lung disease (such as COPD or idiopathic pulmonary fibrosis) or a family history of LC.

A screening test that detects the disease at an early stage would help to modify the clinical course of the disease, facilitating early diagnosis and treatment and thus improving survival by preventing disease progression. Imaging techniques are used for screening, with low-dose radiation computed tomography (LDCT) being the only test currently recommended. The use of biomarker panels in blood or exhaled air is also proposed, although they are currently at an early stage of development and validation. Early detection of LC by CBCT is increasingly being implemented as a population screening programme, however, there is some uncertainty in its risk-benefit ratio. In view of the fact that several large randomised clinical trials (RCTs) on LDCT screening have been conducted in recent years, it is necessary to reassess the new evidence on clinical effectiveness, efficiency, in terms of cost-effectiveness and budgetary impact, and to assess the degree of compliance with the essential requirements related to the incorporation of population-based screening programmes in the National Health System (NHS).

Aims and Scope

The main objective was to assess the comparative efficacy, safety and efficiency, and to analyse the ethical, social, and organisational aspects, as well as the possible environmental impact and research needs of screening in populations at high risk of developing LC. To this end, 8 research questions were established. The degree of compliance with the essential requirements for implementing a population screening programme in the NHS was also assessed.

The target population consisted of adults, without LC at the time of diagnosis (confirmed or suspected), smokers or ex-smokers or with other risk factors (occupational or environmental exposure to carcinogens such as radon, asbestos or fine particles, COPD, idiopathic pulmonary fibrosis or with a family history of lung cancer).

Research questions

1. What is the risk-benefit balance of screening for LC by LDCT in high-risk individuals compared to no screening or routine diagnosis?
2. What is the risk-benefit balance of adding molecular biomarkers to LDCT for LC screening in high-risk individuals compared to LDCT screening?
3. What is the cost-effectiveness of the LC screening programme?
4. What would be the budgetary impact for the NHS of implementing an LC screening programme in the at-risk population in Spain?
5. What is the risk-benefit balance of the organisational variants of systematic LC screening with LDCT (intervals, invitation) in high-risk individuals??
6. What are the best strategies for informing the target population about an LC screening programme to optimise informed participation?
7. What are the potential ethical implications of implementing the screening programme?
8. What are the potential environmental impacts of implementing the screening programme?

Efficacy and safety of LDCT screening

Methodology

For **research questions 1 and 2**, the results of the European collaborative network on health technology assessment (EUnetHTA) report “Lung cancer screening in high risk groups” were used as a starting point. Taking into account the time limit, specific literature searches in the general and specific databases were updated (last update December 2021).-

The selection of studies was peer-reviewed, independent and blinded, according to the inclusion and exclusion criteria established in the protocol. Data extraction was performed systematically in standardised tables. The validity of the studies and level of evidence was assessed using specific scales or tools according to the study design. The overall quality of the evidence (at the level of clinical outcome) was graded using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology.

In addition to comparing the results of individual studies, we performed meta-analysis and sensitivity analysis and examined effect modifiers using subgroup analyses, where methodologically possible.

Efficacy and safety results of LDCT screening

Bibliographic search: Nine randomised trials (DANTE, DLCST, ITALUNG, LSS, LUSI, MILD, NELSON, NLST and UKLS) were included. All included active and former smokers, and one (UKLS) also included people with other risk factors. In addition, 13 ongoing research studies were located. The last search was conducted on 31 December 2021.

Characteristics of the studies included: the UKLS study was a feasibility study which, despite meeting the inclusion criteria, did not provide data on the variables of interest for assessing clinical effectiveness and was therefore not further detailed. The remaining 8 studies (90,836 randomised patients) differed in terms of the screening strategies used. Six studies (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD and NELSON) compared LDCT screening versus no screening and were conducted in Europe (Italy, Denmark, Germany, Netherlands and Belgium) and the remaining 2 (LSS and NLST) compared BCTD screening versus chest radiography (CXR) and were conducted in the USA.

The sample size ranged between 3000 and 4000, except in NELSON and NLST which were close to 16 000 and 53 500, respectively. The duration of the screening phase ranged from 1 to 6 years, and the expected follow-up period ranged from 5 to 10 years. The screening interval was 1 year in all studies except MILD and NELSON. MILD screened annually or every 2 years and in NELSON, the screening interval was extended from 1 to 2 years and then to 2.5 years.

The studies included men and women who smoked before starting the study (at least 20 or 30 packs/year) or who had quit smoking less than 10 years before (15 years in the NLST). DANTE only included men and NELSON added women later in the study. The age range for inclusion of participants was set between ≥ 49 years and 75 years; MILD was the only study that did not set an upper age limit.

The screening participation rate (adherence to screening) ranged from 81% to 96% in the intervention groups. Three studies (DLCST, LUSI, MILD) reported contamination between 1% and 7% (non-screening comparator), NLST 4% (Rx comparator) and the remaining studies provided no information.

Assessment of risk of bias and quality of evidence: the risk of bias assessed with the Cochrane RoB tool was considered low in four studies (DLCST, ITALUNG, LUSI and NELSON) and high in the remaining four, due to uncertainty about the generation of the randomisation sequence (MILD, NLST), blinding (DANTE, MILD and NLST) or the independence of the results (LSS). At the outcome level, the risk of bias for mortality (overall and LC-specific), consequences of FPs and FNs and overdiagnosis was considered low in three studies (DLCST, ITALUNG and NELSON). For adverse events, the only study that provided information on adverse events was DANTE, which had a high risk of bias. In studies where the risk of bias at the study level was considered high, no specific assessment was made at the clinical outcome level. Depending on the outcome assessed, the quality of the evidence ranged from low to high.

Clinical Results

Mortality

Regarding **overall mortality**, a meta-analysis was performed with data from 6 studies comparing LDCT screening versus no screening: 3 at low risk of bias (DLCST, ITALUNG and NELSON) and 3 at high risk (DANTE, MILD and LUSI). We used a random effects model and considered the longest follow-up period ranging from 8 to 11 years. No

statistically significant differences in favour of screening were found both in the analysis of studies with low risk of bias (IRR: 0.93, 95% CI: 0.69-1.26, $p=0.43$, $I^2: 51.4\%$) and in the pooling of all studies (IRR: 0.95, 95% CI: 0.88-1.03, $p=0.16$, $I^2: 0\%$). To compare the effect of LDCT screening versus CXR, we used data from 2 studies with high risk of bias (LSS and NLST). Neither were significant differences observed between the two groups (IRR: 0.97, IC 95%: 0.92-1.02, $p=0.17$, $I^2: 3.2\%$).

In summary, no significant reduction in overall mortality was observed after screening for LC with LDCT, with little or no difference compared with no screening (high quality evidence; GRADE profiles).

In terms of **LC-mortality**, a meta-analysis was performed with data from 6 studies comparing LDCT screening versus no screening: 3 at low risk of bias (DLCST, ITALUNG and NELSON) and 3 at high risk (DANTE, MILD and LUSI). We used a random effects model and considered the longest follow-up period ranging from 8 to 11 years. The pooled analysis of studies with low risk of bias showed no statistically significant difference between the groups (IRR: 0.80; 95% CI: 0.60-1.06; $p=0.07$, $I^2: 0\%$), and the pooled analysis of studies with low and high risk of bias showed a statistically significant effect in favour of LDCT screening (IRR: 0.81; 95% CI: 0.72-0.91; $p=0.004$, $I^2: 0\%$). To compare the effect of LDCT screening versus CXR, we used data from 2 studies with high risk of bias (LSS and NLST) for the longest observation period (5 and 12 years from randomisation). The sensitivity analysis showed similar results to the comparison of LDCT screening versus no screening. (IRR: 0.89, IC 95%: 0.82-0.96, $p=0.01$, $I^2: 0\%$).

Sub-group analysis: subgroup analysis by tobacco exposure or screening strategy was not possible. Stratification variables (potential effect modifiers) included: age of the CT scanner and size of the centre (DANTE, DLCST, ITALUNG, MILD, LUSI, NELSON, LSS and NLST), the presence of EPOC (DLSCT), gender (DANTE, LUSI, NELSON and NLST), age (NELSON) and duration of the screening interval (MILD: annual or biennial screening), and were analysed according to the type of comparator (unscreened or Rx). The homogeneity or interaction test did not show statistical significance in any of the subgroup analyses, either for overall mortality or for specific mortality.

In summary, the result of the meta-analysis indicated that LC screening with LDCT could reduce LC-mortality compared to no screening (moderate quality evidence; GRADE profiles).

Mortality benefit: The absolute effect estimate was a reduction of 5 deaths in overall mortality per 1000 persons screened (95%CI -3 to 12) and 5 deaths per 1000 persons (95%CI 3 to 8) in LC-mortality. In conclusion, LC screening with LDCT can reduce specific mortality compared to no screening and makes little or no difference to overall mortality. It is estimated that the number of people needed to be screened to prevent one death from LC (PCN) would be 166 over 10 years.

Morbidity

In terms of **adverse events**, only one study with high risk of bias provided data on adverse events (DANTE). It compared LDCT screening versus no screening and provided information on adverse events after surgery and adverse events of severity ≥ 3 after surgery. Results were presented for the longest observation period since randomisation (maximum 8 years). The analysis showed a significant difference in the incidence of adverse events after surgery for suspicious findings against LDCT screening (OR: 3.48, IC 95%: 1.41–8.62, $p=0.004$), and in adverse events with a severity ≥ 3 (OR: 4.25, IC 95%: 0.92-19.69, $p=0.04$). It was estimated that for every 81 people screened there would be one adverse event following surgery, and for every 184 people screened there would be one adverse event of severity ≥ 3 .

Conclusion regarding harm related to adverse events: LC screening with LDCT may increase adverse events compared to non-screening (low quality evidence; GRADE profiles).

Screening risks

The studies did not provide the necessary data to assess the consequences of **false negative results**.

With regard to the consequences of **false positive results**, 3 studies with low risk of bias (DLCST, ITALUNG and NELSON) and 3 studies with high risk of bias (DANTE, MILD and LUSI) provided information on this issue. All of the studies compared LDCT screening versus no screening and the need for an invasive procedure was only recorded in the intervention group, except in DANTE which subjected all participants to a CXR and sputum cytology 3 days before the start of the study, so it is unclear whether the difference between the groups is due to LDCT screening alone. Given the heterogeneity between studies in the presentation of results, for this outcome we did not provide an overall estimate, but rather a range (minimum - maximum) of effect estimates from individual studies.

Between 0.1% and 1.5% of those invited for screening underwent an invasive diagnostic test as a result of a FP result, and 0.1-1.3% of those with a benign finding underwent surgery. Overall, between 0.1% and 1.5% of those screened experienced a consequence of a FP result, i.e. between 1 and 15 out of every 1000 participants invited for LC screening will undergo an invasive diagnostic evaluation or resection that would not have been performed without screening and with a subsequent benign result.

Analysis by subgroups: a subgroup analysis of the impact of VET was not possible as no usable data was available.

Conclusion on harm related to the consequences of the FP outcomes: LC screening with LDCT causes harm arising from the consequences of FP outcomes compared to no screening (high quality of evidence; GRADE profiles).

To assess **overdiagnosis** we used data from 6 studies comparing LDCT screening versus no screening: 3 with low risk of bias (DLCST, ITALUNG and NELSON) and 3 with high risk of bias (DANTE, LUSI, MILD). Data from 2 studies with high risk of bias were used for comparison with Rx (LSS and NLST).

The risk of overdiagnosis was assessed in two different ways: 1) overdiagnosis related to people invited for screening and 2) overdiagnosis related to people diagnosed with LC during the screening phase. Due to the heterogeneity found between studies, it was not possible to make an overall estimate for this outcome. In order to present the data in a transparent way, the proportion of overdiagnoses for both reference values is presented as a range (minimum-maximum) of the point estimates of the individual studies.

Overdiagnosis of those invited for screening: among the 6 studies comparing LDCT screening with no screening, ITALUNG was the only study with fewer cases of LC diagnosed in the intervention group than in the control group at overall follow-up. Therefore, overdiagnosis could not be detected in this study. Neither was overdiagnosis found in the biennial screening of the MILD study. The risk of overdiagnosis was highest in DANTE and DLCST, at 2.2% and 2.1%, respectively. In LUSI, NELSON and the annual screening of the MILD study, the risk of overdiagnosis was 0.9%, 0.6% and 1.4%, respectively. In the 2 studies comparing LDCT versus Rx screening, the risk of overdiagnosis was calculated to be 1.2% and 0.1% in LSS and NLST.

Overdiagnosis of people diagnosed with LC during the screening phase: data were available from 5 studies to estimate the risk of overdiagnosis in the presence of a lung cancer diagnosis, including 4 studies comparing LDCT screening and no screening (DLCST, ITALUNG, LUSI and NELSON). The result of the DLCST study was particularly striking, as it estimated a risk of overdiagnosis of 63.2% (using the total number of lung cancer diagnoses in the intervention group as the denominator). In LUSI and NELSON the risk of overdiagnosis was 28.6% and 16.2%, respectively. In ITALUNG no overdiagnosis could be detected. In NLST an overdiagnosis risk of 2.8% was calculated in comparison with chest X-ray screening.

Conclusion on harm related to over-diagnosis: the diagnosis of LC requires histological or cytological confirmation. It can be assumed that almost all cases with a diagnosis of LC were also addressed. Any diagnostic procedure and treatment/therapy carries the risk of side effects and complications. Studies estimated that out of 1000 people invited for LC screening, between 0 and 22 were diagnosed with a LC that would not have caused symptoms for the rest of their life and in the presence of a LC diagnosis the risk of overdiagnosis ranges from 0% to 63%. No relationship was observed between the risk of overdiagnosis and screening strategies.

In conclusion, LC screening with LDCT causes harm compared to non-screening in terms of overdiagnosis, due to invasive diagnostic procedures and the resulting treatment, including complications and associated side effects (high quality evidence; GRADE profiles appendix 1.6).

Health-related quality of life

None of the included studies provided information on HRQoL, or were not useful for the assessment of benefit

GRADE profiles

QUALITY ASSESSMENT						RESULTS				Quality	Importance
						N patients		Effect			
N studies	Bias risk	Inconsistence	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Screening (events)	No Screening (events)	Relative (IC 95%)	Absolute (IC 95%)		
									Risk without screening	Risk with screening	
Global mortality											
6	Low	Not serious	Not serious	Not serious	None	17 234 (1792)	16 469 (1815)	IRR: 0.95, (0.88-1.03), p=0.164	8 to 11 years after randomisation: 5 (-3;12) less 101/1000 96/1000	High ++++	Critical
Lung cancer-specific mortality											
6	Low	Not serious	Not serious	Serious	None	17 234 (430)	16 469 (510)	IRR: 0.81, (0.72-0.91), p=0.004	8 a 11 years after randomisation: 5 (3;8) less 28/1000 23/1000	Moderate +++O	Critical
Adverse events after surgery for suspicious findings											
1	High	NA (only 1 RCT)	Not serious	Serious	None	1264 (22)	1186 (6)	OR: 3.48, (1.41-8.62), p=0.004	Maximum 8 years: 12 (2;37) more 5/1000 17/1000	Low ++OO	Important
Adverse events after surgery with severity ≥3											
1	High	NA (only 1 RCT)	Not serious	Serious	None	1264 (9)	1186 (2)	OR: 4.25, (0.92-19.69), p=0.046	Maximum 8 years: 6 (0;36) more 2/1000 8/1000	Low ++OO	Important
Consequences of false positive screening results											
6	Low	Not serious	Not serious	Not serious	None	17 234	-	See table 11	From 1 to 15 per 1000	High ++++	Important
Overdiagnosis											
6	Low	Serious	Not serious	Not serious	The result can only occur with screening	15 917	15 189	Range: 0- 2.2%	0 – 22 (1;42) / 1000	High ++++	Important

Efficacy and safety results of biomarker screening

Bibliographic search: 1 randomised trial (ECLS) comparing LC screening with LDCT followed by an antibody test (EarlyCDT Lung test) versus no screening was included. In addition, 2 ongoing research studies were located. The last search was conducted on 31 December 2021.

Characteristics of the study included: the ECLS study was a feasibility trial that evaluated the effectiveness of an antibody test in the early detection of LC and stratified people according to their risk of developing LC. Patients assigned to the intervention group were tested at baseline and, depending on the result, a different follow-up was carried out [Test +: X-ray and CT scan without contrast; if the image shows evidence of LC, LDCT is scheduled every 6 months; Test -: they are similar to controls (recommendations for smoking cessation and clinical surveillance)].

The study was conducted in the UK and included men and women with a 2-year risk of developing LC of at least 2%, defined as (former) smokers of at least 20 packs/year or with a lesser smoking history, but with a family history of first-degree LC. The sample size was 12,208 people, aged 50-75 years (mean age 60.5). The duration of the screening phase was 2 years and the interval between rounds was 6 months.

The screening participation rate (adherence to screening) was 90.2% in the intervention group (test and LDCT) and 89.6% in the control group (no screening).

Assessment of risk of bias and quality of evidence: the risk of bias assessed with the Cochrane RoB tool was considered high due to uncertainty in blinding and concealment of group allocation. At the outcome level, the risk of bias assessment for both overall and specific mortality was considered high.

Clinical results

The ECLS study only provided information relevant to the outcome of overall and LC-mortality.

Mortality

Analysis of the data showed no significant difference in the reduction of **overall mortality** between the intervention and control groups (HR: 0.8, 95% CI: 0.61-1.07, p=0.11), suggesting that LC screening with antibody test followed by an imaging test may have little or no difference in overall mortality compared to no screening (low quality evidence; GRADE profiles).

There was also no significant difference in the reduction of **LC-mortality** between the intervention and control groups (HR: 0.71, 95% CI: 0.38-1.34, p=0.28), suggesting that LC screening with antibody test followed by an imaging test may have little or no difference in LC-mortality compared to non-screening (low quality evidence; GRADE profiles appendix 1.6).

Mortality benefit: the absolute effect estimate was 2 fewer deaths per 1000 persons (95% CI -1 to 7) in overall mortality and 1 fewer death per 1000 persons (95% CI -1 to 2) in LC-mortality over 2 years. In conclusion, it is considered that LC screening with an antibody test followed by an imaging test may have little or no difference in overall or LC-mortality compared to no screening.

Benefits and risks of screening with biomarkers and LDCT

In the absence of quality evidence, it is not possible to establish whether the use of biomarkers as an adjunct to LDCT within the LC screening process in at-risk groups would result in extra benefit or less harm compared to LC screening with LDCT alone or compared to routine clinical practice.

GRADE evidence profiles

QUALITY ASSESSMENT						RESULTS					Quality	Importance
						N patients		Effect				
N studies	Bias risk	Inconsistence	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Screening (events)	No Screening (events)	Relative (IC 95%)	Absolute (IC 95%)			
									Risk without screening	Risk with screening		
Overall mortality												
1	High	NA (only 1 RCT)	Non-serious	Serious	None	6087 (87)	6121 (108)	HR: 0.88, (0.61-1.07), p=0.11	2 years after randomisation: 2 (-1;7) less 18/1000 2/1000		Low ++OO	Critical
Lung cancer-specific mortality												
1	Alto	NA (only 1 RCT)	Non-serious	Serious	None	6087 (17)	6121 (24)	HR: 0.71, (0.38-1.34), p=0.28	2 years after randomisation: 1 (-1;2) less 4/1000 1/1000		Low ++OO	Critical

Economic analysis

Methodology

Systematic review of cost-effectiveness

A review of the scientific literature on the cost-effectiveness of LC screening programs in high-risk populations was carried out. A preliminary search identified 1 SR of economic evaluations of LC screening using LDCT that was chosen for adaptation and update. No SR of economic evaluations of biomarkers was identified, so a new review was carried out without time restriction.

Original works evaluating the cost-effectiveness of LC screening were selected according to the established inclusion and exclusion criteria. Completed economic evaluation, where LC screening programs using LDCT or biomarkers (in addition to LDCT) are analysed, in adults (≥ 18 years) without LC (diagnosed or suspected) (CIE-10: C34) with high risk of LC, were selected.

The electronic databases consulted were MEDLINE, Embase, and Web of Science (WOS). Two independent searches were performed, one for LDCT screening and one for biomarker screening. The strategy carried out in the EUnetHTA report was replicated. This is similar to the search applied by Snowsill et al., but the SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) economic filter was added. The search for economic evaluations of biomarkers did not have any time restriction. No language of publication or age restrictions were applied.

Two reviewers independently selected the studies by reading the titles and abstracts first, and then the full texts. When there were doubts or discrepancies between reviewers, these were resolved by discussion or with the help of a third reviewer.

The assessment of the methodological quality of the economic evaluations was carried out with the CHEC instrument. Quality was assessed by one reviewer and checked by a second reviewer. The economic evaluations carried out for Spain were also evaluated using the guideline for the verification of economic evaluation requirements in Spain.

Data were extracted by one reviewer and checked by a second reviewer. The extracted data were those related to the identification of the article (authors, date of publication, country where the study was carried out, funding, etc.), to the design and methodology (objective, design and duration of the study, characteristics of the patients, description of the interventions, outcome measures, type of analysis, perspective, etc.), and to the results (effectiveness results, costs, incremental cost-effectiveness ratio (ICER), etc.).

A narrative synthesis of results was carried out. The SR results of screening using LDCT or biomarkers are presented separately. Foreign studies are also presented separately from those carried out in Spain.

Cost-effectiveness analysis

The economic evaluation follows the recommendations of the Spanish guideline for economic evaluations. A mathematical model was built following internationally accepted methods and techniques described in the literature and inspired by a previously published economic evaluation. Methods and results are presented following the CHEERS standards.

The target population for LC screening is made up of adults without LC (confirmed or suspected) at high risk of developing LC (ICD-10: C34), that is, smokers and ex-smokers. Due to the characteristics of the existing clinical studies on the effectiveness of LC screening programs, the economic evaluation does not extend to the population at risk of LC due to other factors. The starting age of the cohort is 50 years and its evolution with or without screening throughout the life of the subjects was analysed. The cohort is made up of 100 000 subjects with a proportion of men and women corresponding to the prevalence of smokers of more than 20 cigarettes/day among people aged 45 or over by sex in Spain.

A complete economic evaluation was carried out in which the costs and effects of the LC screening program using LDCT and the comparator consisting of not screening were compared. Two possible strategies are evaluated depending on the frequency of screening, that is, annual screening program and biennial screening program. Sub-strategies according to several age subgroups are also presented. Evaluating screening using biomarkers is ruled out as there is currently insufficient scientific evidence on its effectiveness and safety.

The analysis is carried out for the whole life of the patients and, therefore, costs and future effects are discounted at 3%.

The main outcome measure is quality-adjusted life years (QALYs). Other outcomes of interest such as life years gained (LYG), number of cancers diagnosed, deaths from LC, and incidental findings were also reported.

In the base case, the perspective of the analysis was that of the NHS, so only direct healthcare costs were included: costs directly related to the screening program (identification of the population that meets the inclusion criteria, invitation to perform the test, LDCT and its interpretation), diagnosis (tests and consultation with professionals), treatment and monitoring of patients. Costs were expressed in 2021 Euros. The social perspective was included in the sensitivity analysis for those patients younger than 65 years at the time of diagnosis.

The alternatives in comparison were ordered from lowest to highest cost. The costs and effects in terms of QALYs of the alternatives were compared two by two. The most expensive and least effective alternatives were discarded from the analysis by strict dominance. Subsequently, other alternatives were discarded due to extended dominance by having a higher ICER for a lower cost. The ratios of the non-dominated alternatives are presented. The ICER is interpreted considering the most recently estimated cost-effectiveness threshold for Spain, €25 000/QALY.

The model and the analyzes were implemented with the Microsoft Excel 2013 computer program and the Visual Basic programming language.

The Markov model represents the course of the disease with quarterly cycles and covers the entire life of the patient (up to 100 years of age). The model consists of two parts: the first part represents the natural history of the disease, where the cohort starts from the “without LC” state. People can develop or evolve through different states before receiving a diagnosis, which can be made by screening or for other reasons. After diagnosis, the patient will be treated depending on the stage of the disease and will enter post-treatment states.

The identification of the values of the model’s parameters was performed throughout the review of the literature developed in this report, quasi-systematic reviews of the bibliography and consults to statistical sources and experts. Certain assumptions discussed and approved by the authors of the report, and validated by the panel of experts/external reviewers, were also assumed in cases of insufficient scientific evidence.

The main parameters related to the performance of LDCT are sensitivity and specificity. The values used in the base case are estimated from the 2-year follow-up of the NELSON trial and the study by Hofer et al. Regarding costs, the costs estimated by Ibarrondo et al. from a cohort of patients in the Basque Country was used in the base case. The utilities are based on assumptions and on the values used by Hofer et al., in order to be comparable with this study and with the study by Gómez-Carballo et al.

One-way and multi-way sensitivity analyses and a probabilistic sensitivity analysis were performed. Sensitivity analyses are carried out on the most efficient and least expensive alternative among the efficient strategies according to the base case analysis.

Budget impact analysis

In addition to the economic evaluation, a budget impact analysis was performed to estimate the cost of implementing a LC screening program with LDCT.

The NHS perspective and a time horizon of three years were used, so only the direct healthcare costs (in 2021 Euros) of the first three years of implementation of the screening were considered. Discount rates were not applied to costs, as recommended by the methodological guidelines.

The gross budget impact is presented for the current scenario in Spain (without screening) and for several hypothetical scenarios (with screening, for two frequencies (annual and biennial) and different age subgroups). The net budget impact for the Spanish population (and by autonomous communities) aged 50-80 years was estimated from the difference between the hypothetical scenario and the current one.

The costs included in the current scenario (without screening) were diagnostic and treatment and follow-up costs. The different hypothetical scenarios (with screening) included, in addition to these, the costs of screening, the investment in CT equipment, and the cost related to the interpretation of LDCTs and preparation of reports by radiologists.

The population that generates such costs was estimated. In the case of no screening program (current scenario), the incidence of new cases of LC in Spain in 2021 was used

and the cases of LC diagnosed by stages (I, II, IIIA, IIIB and IV) and the population that receives each treatment were calculated, as well as the number of patients attending to a primary care consultation or to the emergency room due to the presence of symptoms.

For the hypothetical scenarios (with screening), the population likely to be screened that is invited and agrees to participate in the screening was first estimated. The participation rates of the national colorectal cancer screening program were used as a reference, as LC screening has not yet been implemented in Spain and no information on this is available. Subsequently, the number of LDCT performed annually, the positive results (true positives or false positives) for which other confirmatory tests should be performed, and the cases of LC diagnosed by stage (whether through the screening or by other reasons) were calculated, as well as the distribution among treatments.

In addition, the number of necessary CT equipment to be acquired and the time invested in the LDCT interpretation reports by radiologists were estimated.

A sensitivity analysis was carried out for the most efficient strategy from the point of view of cost-effectiveness, in which different key parameters were varied.

Results

Systematic review of the literatura on LC screening with LDCT

264 references were identified in all the databases (without duplicates) and 42 articles were preselected. After the full text analysis, 15 studies (17 articles) were finally selected. In addition, 19 studies (21 articles) from the SR by Snowsill et al. were considered, and 4 studies were identified through the alert system, as well as 4 studies manually. Finally, 46 articles corresponding to 42 studies are included in the review.

Most of the studies conclude that screening with LDCT is more expensive and more effective than no screening and that, under certain conditions, it could be cost-effective. Due to differences in smoking exposure, cost structure and cancer treatment, among other elements, efficient scenarios may vary depending on the country. Consequently, few studies point to the generalization of the results to other contexts and groups of patients. Two studies carried out for Spain were published in 2021.

Diaz et al. developed a Markov-based microsimulation model to describe the natural history of LC and evaluate various prevention strategies in men aged 35 years and older (smoking cessation interventions), screening with LDCT from 50 years of age, or a combination of both. in addition to not intervening. Compared with not intervening, the only cost-effective “screening alone” strategy ($<€25\,000/\text{QALY}$) would consist of a single LDCT performed at age 55 ($€17\,352/\text{QALY}$). Strategies consisting of two or three LDCT from the age of 55 have ratios slightly above $€25\,000/\text{QALY}$. However, there are several combinations of smoking cessation and screening alternatives that could be cost-effective, with ICERs below the threshold of $€25\,000$ or even $€21\,000/\text{QALY}$, compared to other combinations, with not screening or with implementing non-combined strategies.

Gomez-Carballo et al. designed a Markov model that compared screening with LDCT versus not screening for a 19-year time horizon in a population aged 50 to 75, who were smokers or ex-smokers, from the NHS perspective. The ICERs obtained both in the base case (€2345/QALY) and in the sensitivity analyses are below any threshold reported in the literature. According to the probabilistic sensitivity analysis, the screening would be cost-effective with a probability of 79% for a threshold of €21 000/QALY.

Systematic review of the literatura on LC screening using biomarkers

32 references were identified in all the databases (without duplicates) and a single article was selected. Sullivan et al. published a randomized controlled trial with 12 208 participants at risk of developing LC, aged 50-75 years, in the United Kingdom. Participants underwent either an EarlyCDT-Lung biomarker test, followed by a computed tomography (if the first is positive), or no screening and treatment only of patients who present symptoms. The incremental cost per early case (stage I/II) detected after 2 years was £116 000, with screening using the EarlyCDT-Lung test being more expensive and more effective than no screening. The major limitation of this economic evaluation is the short-term time horizon. In addition, the authors themselves acknowledge the need to carry out a model (not published) given the imbalance between the arms.

Cost-effectiveness analysis (de novo model)

Compared with the current 'no screening' alternative, all screening strategies are more costly and more effective in terms of LYG, QALY, diagnosed lung cancers, and avoided deaths from LC. The differences in LYG and QALY between alternatives are small. Screening results in incidental findings of other health problems. The biennial screening is less expensive and less effective than the annual screening by age ranges.

The greatest cost from the NHS perspective is the cost of screening. This cost is lower in the biennial screening than in the annual one. From a social perspective, the greatest cost corresponds to the loss of productivity of people with LC. Several alternatives are ruled out either by strict domination or by extended domination. The estimated ICERs are above the cost-effectiveness threshold of €25 000 per QALY. The smallest ratios are the result of comparing 'Biennial screening, from 50 to 70 years' with 'Do not screen' (€34 235/QALY) and 'Biennial screening, from 50 to 80 years' versus 'Biennial screening, from 50 to 70 years' (€30 004/QALY).

Some variables affect the results according to the deterministic sensitivity analysis. The discount rate stands out, as if it were lower than the currently recommended rate, the ICER would be close to the cost-effectiveness threshold of €25 000/QALY. The cost-effectiveness also depends on the protocol and the established positivity threshold to determine that the LDCT shows a potential LC. The protocol followed in the NELSON trial provides the lowest ICERs when comparing screening with not screening in subjects between 50 and 70 years. The results of the probabilistic sensitivity analysis for biennial screening in subjects aged 50 to 70 years (more efficient strategy), compared to no screening, show that less

than 30% of the simulations are below the cost-effectiveness threshold, showing a great uncertainty about the cost-effectiveness of this screening strategy.

Budget impact analysis

The gross budget impact (over 3 years) for the current scenario (without screening) was estimated at €788.53 million. Annual screening with an age range of 50-80 years generates the greatest budget impact (€4584.31 million) in gross terms, while the most efficient screening strategy (biennial screening between 50-70 years), from the point of view of cost-effectiveness analysis, generates a gross budget impact of €3030.80 million, which means a net budget impact of €2242.27 million with respect to the current scenario (assuming the acquisition of 100% of the CT equipment necessary for the potential demand of the program). By autonomous community, the net budget impact would be greater in those regions where the population likely to be screened is greater (Andalusia, Catalonia and Madrid), given that we assume equal prices for the entire national territory.

The sensitivity analysis shows that, for the biennial screening strategy between 50 and 70 years, the most relevant variations are observed when the response rate changes to 20% (net budget impact of €770.46 million) and when the participation rate increases to 80% (net impact of €3741.83 million). In addition, the net budget impact can be reduced to €2136.68 million and €2030.44 million if the percentage of CT equipment purchased is reduced to 50% or 0%, respectively.

Organisational aspects

Methodology

Updating and adaptation of the EUnetHTA collaborative report. In addition, partial quasi-systematic literature searches were carried out to locate informative material and other relevant documentation for contextualisation.

As additional evidence, information was included from pilot experiences of prospective LC screening programmes conducted in the public sector, with the aim of locating information of interest in terms of screening protocols used, inclusion of smoking cessation interventions, need for human and material resources, and the need for a comprehensive and comprehensive approach to smoking cessation, among others, as well as the performance of such strategies in a real screening programme setting and not only in controlled and ideal settings as in the case of RCTs.

Results

Information from the 8 RCTs included in the efficacy and safety domain was used to perform subgroup analyses of the different screening modalities. As additional evidence, 6 pilot studies were included.

Characteristics of the studies included

The characteristics of the included RCTs, as well as the assessment of risk of bias and quality of evidence are detailed in the efficacy and safety section. The GRAE evidence profiles can be consulted in appendix 3.1.

The **pilot studies** focused on evaluating the implementation, feasibility and roll-out of an LDCT-based LC programme on an annual basis. Most were conducted in the Americas (Canada and Ontario) and Asia (Korea and China) and only one was conducted in Europe (France). Most of them were regional/local experiences and only one was at national level (Korea).

Three studies recruited through primary care physicians, pulmonologists or electronic registration (Canada, Oregon and France), with one adding radio, print, TV, poster and leaflet information campaigns (France). One study (Henan, China) recruited through phone calls and face-to-face interviews, combined with advertisements on social media and other community media; one through advertisements in newspapers, public transport and public office notice boards plus a questionnaire (Korea); and the last one by invitation (Yunan, China).

For candidate selection, three studies used the NLST age and smoking criteria (France, Korea and Oregon) and two used risk prediction models: the PLCOm2012 (6-year LC risk $\geq 2\%$) (Ontario) and the Harvard risk index (risk >1.5) (China). The age criterion was set at 55-74 years, except in the Asian studies which extended the age limit to include participants aged 40-74.

Smoking cessation interventions ranged from referral of smokers to an in-hospital smoking cessation programme or alternatively a telephone cessation programme (Ontario), smoking cessation counselling (Korea) or simple smoking cessation information (Oregon, France).

Three pilot studies used the Lung-RADS system as an algorithm for the classification and management of nodules detected on LDCT (Korea, Ontario, Oregon), two of them using a computerised diagnostic support system for reading the images (Korea and Ontario). One study was based on nodule volume (France) and the other on size and density criteria (China).

The information provided on the resources employed was limited. They point to minimal needs for specialised staff, multidisciplinary chest disease teams (pulmonology, thoracic surgery, medical oncology, radiation oncology, thoracic pathology and thoracic radiology), the use of multi-slice CT and supporting software/browsers for candidate selection and/or image reading, and education and training needs, among others.

Clinical outcomes of included studies

In the efficacy and safety section, subgroup analyses were performed on participant and organisational characteristics. Subgroup analyses on different screening strategies, such as number of screening rounds or organisational differences, could not be performed as studies could not be assigned to the appropriate categories or there were no significant differences between studies with respect to the categories.

Clinical results of the pilot studies

In terms of eligibility, in 4 studies the percentage of the population assessed as high risk and eligible for screening (eligible population) was greater than 65% of the enrolled population (range: 66.5-98.4%) (France, China, Ontario, Oregon). In one it was close to 20% (China) and in another 8% (Korea). The participation rate (proportion of the eligible population agreeing to participate and being screened) ranged from 40% to 100%.

The 3 pilot studies using the Lung-RADS algorithm (Korea, Ontario, Oregon) reported that 84% of the screened population had a negative initial LDCT result, 6.2% a positive result and 9.7% indeterminate. This means that in 16% of the population a finding requiring diagnostic evaluation and/or follow-up was found. Among patients with a positive initial LDCT result, a diagnosis of LC was confirmed in 17.3%. The overall detection rate was 1.5% and depending on stage, 66-71% of detected LCs were in early stage I-II and between 17-33% in stage III-IV. The rate of PF ranged from 14-17% and one study reported 2 interval LCs. Between 0.1-0.6% of the screened population suffered an adverse event related to the diagnostic procedures, with surgical mortality being 2%.

The 2 pilot studies using a nodule volume-based screening protocol (France, China) indicated that 86% of the screened population had a negative initial LDCT result and 14% identified findings requiring diagnostic evaluation and/or follow-up (8.4% positive and 5.5% indeterminate). The overall rate of LC detection was 1.1%, with 75-77% being early stage I-II. The percentage of PF ranged from 3-9%.

Risk-benefit balance of different screening strategies

In relation to organisational variations in screening, RCTs comparing LDCT versus no screening for LC were either largely comparable (inclusion criteria with respect to smoking), or there was no statistically significant interaction (screening interval, size of screening centre, age of CT team, gender or age of participants), or they could not be assigned to appropriate categories (such as screening invitation processes or research strategy).

In conclusion, the available evidence is not sufficient to conclude whether any one specific strategy in LC screening is favourable compared to other screening strategies (very low-quality evidence; GRADE profiles appendix 3.1).

Social aspects

Methodology

Independent systematic literature searches performed on the EUnetHTA collaborative report “Lung cancer screening in high risk groups”, in the MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Cochrane Database for SR, were updated. The last search was performed on September, 2021.

Results

19 studies were identified as relevant to the research question on the effectiveness of strategies to inform people likely to be invited to a LC screening program. In the initial search of the EUnetHTA report, 15 studies for this research were identified: 5 randomized trials, 3 controlled observational studies and 7 uncontrolled pre-post intervention (PPI) studies. The last search in the EUnetHTA report was performed on July 24, 2020. Four additional studies were identified in the search update performed for the adaptation of this report: one randomized trial and three uncontrolled PPI studies.

Characteristics of the included studies

Two types of studies related to the research question were found: studies on informational interventions or invitation to LC screening and, studies on strategies or tools for shared decision-making on LC screening. Two RCTs and one non-randomized comparative study compared different strategies/materials to inform or invite LC screening. The remaining 16 studies (3 RCTs, 4 observational studies, and 9 uncontrolled PPI studies) evaluated the effect of different strategies or shared decision-making tools for people eligible for LC screening.

Summary of results relevant to the evaluation

Thirteen studies provided data on change in participants' knowledge about early detection of LC. Participant empowerment was assessed in nine studies, all focusing on the decision conflict experienced by participants, while seven studies also investigated whether participants were prepared to make an informed decision about early detection of LC. Participant satisfaction with the information was assessed in three studies. Participation rate was included as an outcome in eight studies.

Assessment of risk of bias and quality of evidence

The risk of bias at the study level was rated as low for two RCTs, and as high for four RCTs. In these trials it was unclear whether the randomization sequence was adequately generated and/or whether concealment was adequate. The risk of bias on improved participant knowledge, empowerment and satisfaction, informed decision-making, and screening participation rate was rated as low in RCTs.

At the outcome level, the risk of bias for observational studies and for single-arm PPI (before-after) studies was rated as low for six studies on all reported outcomes (improved knowledge, informed decision-making, empowerment of participants and rate of participation in the projection). For the remaining seven studies the risk of bias, at the outcome level, was high due to missing data, the presence of selective outcome reporting, or the presence of bias in the selection of study participants. The GRADE evidence profiles can be consulted in appendix 4.5.

Results on clinical efficacy and safety

Knowledge improvement

We included 14 studies (5 RCTs, 1 RCTs, 8 one arm). One RCT and four observational studies showed significant differences in the improvement of knowledge with the use of decisions aids as a information tool on screening.

This conclusion is based on moderate-quality evidence, which was downgraded by one level due to the imprecision of the results of two studies with low numbers of participants.

Informed decision making

Seven studies (2 RCTs, 2 RCTs, and 3 pre-post) investigated the effect of different informational materials for people eligible for LC screening. The use of decision aids to promote participation in LC screening programs probably strengthens informed decision making among participants compared to people who receive standard informational materials.

This conclusion is based on moderate-quality evidence, as this should be downgraded due to the imprecision of the results of two studies with low numbers of participants.

Participant empowerment

Results on participant empowerment come from four RCTs, one non-randomized comparative study, and four one-arm “before-after” studies. One RCT showed a significant decrease in decisional conflict with the use of decisional aids to inform LC screening compared to using standard informational materials.

The conclusion is based on moderate-quality evidence, which was downgraded by one level due to the imprecision of the results of a small RCT.

Participant satisfaction

The results on participant satisfaction come from three studies: one RCT, that investigated the effect of different invitation strategies for LC screening, and two observational studies, that investigated different types of informational materials for people eligible for screening. Targeted invitation strategies for LC screening may result in little or no difference to participants’ satisfaction with their decision to participate in screening compared to using standard informational materials.

This conclusion is based on low-quality evidence, as the level of evidence from the only available study was downgraded by 2 levels due to imprecision, as it was an RCT with a very small sample size.

Screening participation rate

Information on the results of the screening participation rate comes from an observational study, that investigated the effect of information leaflets on LC screening, two RCTs, that investigated different invitation strategies for screening, and three studies, that evaluated the effect of different informational materials for people eligible for screening. A targeted invitation strategy to promote participation in PC screening programs may have little or

no influence on the participation rate, compared to the use of standard informational materials.

This conclusion is based on low-quality evidence, which was downgraded two levels due to the imprecision of data from a single, low-sample RCT.

Conclusion

Compared with the use of standard informational materials, the use of decision aids increased the participants' knowledge about LC screening and the decision certainty regarding participation. The type of decision aid or the mode of implementation (face-to-face or by telephone) does not seem to have a significant effect on the results.

The different screening invitation strategies do not affect the knowledge of LC screening or the participant's satisfaction. The number of RCTs and observational studies evaluating the effectiveness of different information or invitation strategies on participation in LC screening programs is limited.

Ethical aspects

Methodology

The list of specific ethical aspects of screening technologies in the methodological manual of the European Collaboration on Health Technology Assessment was taken as a starting point (EUnetHTA Core Model®), which includes 17 criteria organised into 8 categories. The relevance of each criterion was assessed by a panel of 5 bioethicists who independently and blindly weighted its importance on a numerical scale (1: least important and 9: most important or decisive). All criteria with an overall median score ≥ 7 (high or decisive importance) were selected.

A Pubmed search was conducted using search filters and terms specific to the field of ethics to identify relevant information that had not been retrieved in the searches conducted in the other domains of the report. The studies considered to be of interest were those that could be applicable to our health system, discarding those that were carried out in populations with important cultural, social, etc. differences with respect to our context.

A principle-based descriptive analysis was carried out, taking into account the evidence considered in the previous sections of this report and the complementary information identified in the targeted search.

Results

Of the 17 criteria analysed, 8 were considered to be of high or decisive importance: 2 related to the principle of autonomy, 1 to beneficence/non-maleficence, 2 to justice and equity and the remaining 3 to general aspects related to technology, effectiveness and accuracy.

The search for additional information retrieved 464 references from which 21 studies were selected.

Among the ethical issues related to LC screening, most studies noted: 1) inequalities in both access and eligibility due to gender, in racial and ethnic minorities (mostly black and African-American population) and in certain vulnerable groups (low socio-economic and educational status, patients with mental illness, etc.); and 2) issues related to the imbalance in the presentation of information on the benefits and risks of screening for informed decision making.

Ethical considerations, such as balancing the benefits and risks of the entire programme, equity of access, respect for autonomy, and the right to privacy and confidentiality are of crucial importance.

Environmental aspects

Methodology

In order to answer the research question referring to the possible environmental repercussions of the implementation of the LC screening program, a review of the literature was carried out to identify and evaluate the articles that could provide relevant information on the analysis of carbon, hydrological and ecological footprints originated by this technology during its complete life cycle. A literature search was carried out in the MEDLINE database applying a specific search strategy. In addition, information on the environmental impact of the products was requested to manufacturers or distributors of the evaluated technologies.

Results

No study referring to the environmental impact of the evaluated technology was identified in the literature search.

One of the two companies consulted (Siemens) provided information through the environmental declaration of its product. This statement shows that the design is respectful of the environment in all phases of the product life cycle (including supply material, production and delivery, use, maintenance, and end of life), meeting the requirements of international standards for the design of medical equipment. The company develops the Siemens Healthineers Environmental Management System, with the aim of ensuring environmental protection, health management and safety, which is implemented worldwide and is certified under ISO 14001 and OHSAS 18001 standards.

Research requirements

Based on the scientific evidence identified for this report, the drafting group identifies the following areas of uncertainty where future research is considered to be desirable:

Regarding efficacy and safety

1. Studies with robust methodology or pilot programmes to assess the risk-benefit of LC screening in different settings: 1) LDCT screening versus no screening, in people at high risk of L (without confirmed or suspected LC) that include other individual risk factors in addition to smoking; 2) biomarker screening versus LDCT screening, in people at high risk of LC (without confirmed or suspected LC); 3) LDCT screening at increased screening intervals (> 1 year) vs. annual screening, in people at high risk of LC (no confirmed or suspected LC).
2. For future cost-effectiveness studies in Spain, research is needed in the Spanish setting to estimate the utilities by health conditions associated with LC, the productivity losses due to morbidity for each health condition, the distribution of the different treatments used in LC at the different stages of the disease, as well as the treatments/smoking cessation programmes, the number of LDCT teams available in public hospitals, the number of subjects who meet the selection criteria, and to establish a simple way of determining the population susceptible to be screened, taking into account the tools available in the NHS.

Regarding ethical, social, organisational and environmental considerations related to the technology

1. RCT design studies to evaluate the effectiveness of a shared decision-making process in the context of an LC screening programme, in terms of participation, versus the absence of such a process.
2. Studies or pilot programmes that identify key organisational issues such as identification of the target population, selection criteria and contact routes, development of a screening protocol that clearly includes the management of all lung lesions detected by the programme, and implementation of smoking cessation strategies and improved adherence and follow-up to the programme, especially for men with low perceived risk.

Criteria for strategic decision-making on the implementation of population-based screening programmes

We analysed the degree of compliance with the requirements established by the NHS regarding the implementation of population screening programmes, as agreed in the Framework Document on Population Screening.

A total of 18 criteria are grouped into four categories relating to the disease (4 criteria), the initial screening test (4 criteria), the confirmatory diagnosis and treatment (3 criteria) and the screening programme (7 criteria).

Overall, the result of this evaluation report shows that at present, LC screening with LDCT would meet 5 of the implementation requirements (29% of the total), that due to

identified uncertainties it would partially meet 10 criteria (59% of the total), and that at present it would not meet 2 criteria (12%).

The evidence analysed indicates that screening for LC with LDCT fulfils 5 requirements related to the disease and to diagnosis and treatment, in the sense of being an important health problem, knowing its natural history or having an effective treatment which, when administered early, improves the prognosis of the disease. However, it also shows that it is necessary to reinforce and improve the effectiveness of prevention measures (tobacco control strategies, protection against carcinogenic exposure, etc.), that there is heterogeneity in the diagnostic process, that there is a need to improve the effectiveness of the prevention measures (in terms of the screening protocol) and tumours with aggressive progression to advanced stages where the latency period would not be adequate and that the usefulness of molecular biomarkers (risk markers) is limited and insufficient; reasons for partial compliance.

Moreover, it shows uncertainties in the fulfilment of 10 implementation requirements and is therefore considered to be partially fulfilled. These uncertainties focus especially on aspects related to the initial screening test (validity, reliability and acceptability) and to aspects related to the screening programme (morbidity and mortality risk reduction, risk-benefit balance, identification and selection of the target population, invitation strategies, screening protocol and interval, adherence, efficiency, integration of smoking cessation interventions, among others).

Finally, in organisational terms, the data analysed indicate that the existing resources, both human (primary and specialised care professionals) and material (CT scanners) would not be sufficient to cover the potential demand of the screening programme and would require a high level of investment. All this, together with the lack of knowledge of the interference that the screening programme could cause with routine medical care, the absence of specific indicators through which to measure the health outcomes of the programme and the achievement of the quality objectives, and the lack of a specific information system that would allow the complete evaluation of the programme with respect to its impact on health, indicate that its implementation in the NHS would not be feasible at the present time.

Justificación

El cáncer de pulmón (CP) es el cáncer con mayor mortalidad en España. Entre los múltiples factores de riesgo destaca el consumo de tabaco, que se sitúa como responsable del 85-90% de los casos y del 70% de las muertes mundiales por cáncer. A medida que aumenta el número de cigarrillos y el tiempo que se es fumador el riesgo de desarrollar CP aumenta, por lo que estos factores podrían utilizarse para seleccionar a la población susceptible de diagnóstico precoz.

No existen síntomas específicos para realizar un diagnóstico temprano y el diagnóstico tardío, en el que los pacientes presentan metástasis a distancia disminuye significativamente la supervivencia. Actualmente la cirugía es el tratamiento más efectivo en los estadios tempranos, mientras que el tiempo de supervivencia disminuye a medida que la enfermedad progresa. Disponer de una prueba de cribado que detecte la enfermedad en una fase temprana ayudaría a modificar el curso clínico de la enfermedad, facilitando el diagnóstico y tratamiento precoz con lo que mejoraría la supervivencia al evitar la progresión de la enfermedad. Actualmente, para realizar el cribado se valora utilizar como técnica de detección precoz la tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBD), estudiándose la utilidad de diferentes biomarcadores para mejorar el rendimiento diagnóstico (1, 2). Evaluaciones previas realizadas en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) (3) sobre la efectividad clínica del cribado de CP mediante TCBD mostraron serias incertidumbres, especialmente en los aspectos relacionados con el beneficio en la mortalidad, y el incumplimiento de algunos de los requisitos esenciales para su implantación en el SNS establecidos en el Documento Marco sobre Cribado Poblacional (4). Sin embargo, la reciente publicación de los resultados de estudios europeos como NELSON (5) o MILD (6) parecen indicar que el cribado de CP mediante TCBD podría disminuir la mortalidad específica por CP en personas de alto riesgo. Por otra parte, la evaluación de la efectividad clínica realizada en 2020 en el ámbito de la Red de colaboración europea EUnetHTA (7) mostró cierta evidencia a favor del cribado en términos de reducción de la mortalidad específica por CP en grandes fumadores activos y exfumadores, aunque este informe no fue concluyente acerca de la implantación del cribado y mostró que persiste incertidumbre en la relación riesgo-beneficio. Un informe previo de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) mostraba resultados de mortalidad similares a las publicaciones anteriores (8), señalando un bajo nivel de confianza en los resultados de los ensayos publicados. Además, concluía que el cribado con una única TCBD en fumadores de 60-75 años y con un riesgo de cáncer de al menos el 3% podría ser coste-efectivo en Reino Unido, bajo un umbral de 30 000 £/AVAC (año de vida ajustado por calidad).

Por estas razones se hace necesario reevaluar la efectividad clínica, su eficiencia, en términos de coste-efectividad e impacto presupuestario, y el grado de cumplimiento de los requisitos esenciales para incorporar programas de cribado a la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Su objetivo es evaluar la seguridad, efectividad clínica y eficiencia del cribado de CP y valorar el cumplimiento de los requisitos esenciales relacionados con la implementación del programa de cribado de CP con TCBD en relación con su inclusión en el SNS.

1. Introducción

1.1. Descripción del problema de salud

1.1.1. Características del cáncer de pulmón

El CP es un crecimiento maligno de las células del pulmón o del sistema bronquial (CIE-10: C34), que engloba un conjunto de enfermedades de diferente comportamiento y tratamiento. En función de las características de sus células se clasifican en dos grandes grupos: los carcinomas de células no pequeñas (CPCNP) que representan el 80% de los tumores pulmonares y los carcinomas de células pequeñas o microcíticos (CPCP) que representan el 15% del total y se caracterizan por su alta agresividad y crecimiento rápido. Existen otros subtipos menos frecuentes como los carcinoides que representan el 5% restante de los CP primarios. A su vez, los CPCNP se clasifican en adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma de células escamosas o carcinoma indiferenciado y de todos ellos, el adenocarcinoma es el más común (9).

Según el sistema internacional de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM) desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *Union for International Cancer Control* (UICC) (10), para clasificar la extensión de un tumor maligno se establecen 4 estadios en función de la combinación de 3 factores: las características del tumor primario (T) (tamaño y localización), la presencia o ausencia de afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la metástasis a distancia (M) (11):

- El CP en estadio I (T1), es un tumor pequeño (≤ 3 cm en su diámetro mayor) que no se ha extendido a ningún ganglio linfático y tampoco hay evidencia broncoscópica de invasión en el bronquio principal. En función del tamaño se divide en subestadios (T1a, T1b y T1c).
- Los tumores en estadio II (T2), también se dividen en subestadios (T2a y T2b), tienen un tamaño >3 pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor o presentan una de las siguientes características: el bronquio principal está afectado, pero sin afectación carinal, el tumor invade la pleura visceral o se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que afecta a una parte o a todo el pulmón.
- Los tumores en estadio III (T3) tienen un tamaño >5 pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor, o está asociado con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal), nervio frénico o pericardio parietal.
- Los tumores en estadio IV (T4) tienen un tamaño >7 cm en su mayor diámetro o están asociados a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral o carina.

Los síntomas del CP son bastante inespecíficos y suelen aparecer cuando la enfermedad ya se ha diseminado. Los más característicos son tos (8-75%), pérdida de peso (0-68%), dificultad para respirar (3-60%), dolor en el pecho (20-49%), hemoptisis (6-35%), dolor de huesos (6-25%), fiebre (0-20%) y sensación de debilidad (0-10%). Otras manifestaciones como el síndrome de vena cava superior, la disfagia y el estridor son menos frecuentes. En el momento del diagnóstico, los pacientes rara vez presentan un único síntoma de CP y el valor predictivo positivo (VPP) es mayor cuando se presentan dos o más síntomas (12). Los resultados de un estudio realizado en España que analizó las diferencias por sexo en el momento del diagnóstico de un CP en cuanto a síntomas, estadio, edad o tabaquismo mostró que el síntoma al diagnóstico más frecuente fue la pérdida de peso, anorexia o astenia (29.6%), seguido de la tos (27.7%), la disnea (25.7%) y el dolor (24.7%) (13). No identificaron diferencias en función del sexo en términos de síntomas al diagnóstico, número de síntomas, consumo de tabaco o estadio. Este estudio utilizó los datos del Registro Nacional de Tumores Torácicos e incluyó 13 590 pacientes con CP procedentes de 63 hospitales de todo el territorio nacional.

Carga de la enfermedad

El CP es el cuarto tumor más frecuente diagnosticado en la Unión Europea (UE) que afecta a más de 312 000 personas, destacando Hungría con una tasa estandarizada por edad 20 puntos superior a la media de la UE (51.6 por cada 100 000). El riesgo CP es aproximadamente 11 veces mayor en los fumadores que en los no fumadores. Además, el CP es el segundo diagnóstico de cáncer más común en los hombres y el tercero más frecuente en las mujeres. Aproximadamente 213 663 hombres y 98 982 mujeres en Europa son diagnosticados de CP cada año. Los datos muestran que en el mundo son más los hombres que padecen CP, pero la incidencia en las mujeres está aumentando. Dinamarca y los Países Bajos presentan actualmente las incidencias más elevadas en las mujeres (4 de cada 100 mujeres padecerán un CP), seguidas de Reino Unido, Irlanda y Noruega (3 de cada 100), mientras que Hungría, Polonia, Rumanía, Croacia y Letonia presentan las mayores incidencias entre los hombres (14, 15).

En España, según las estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer, el CP será en 2022 el tercer tumor más frecuente diagnosticado tanto entre los hombres (22 316 casos nuevos) como entre las mujeres (8632 casos nuevos). En los últimos años se observa una tendencia descendente o estabilización en la incidencia del CP entre los hombres (debido a la reducción del hábito tabáquico) y en las mujeres un incremento global (debido a su incorporación al mismo y al aumento del consumo de tabaco) (16).

En términos de mortalidad, el CP es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, responsable en 2020 de más de 1 796 000 fallecimientos (18% de la mortalidad total por cáncer). En España, el CP fue la primera causa de muerte por cáncer en 2020, produciendo 21 918 fallecimientos (19.4% del total de muertes por cáncer). En función del sexo, representó la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres (16 615 fallecimientos, 24.7% del total) y la segunda entre las mujeres (5303 fallecimientos, 11.6%), observando en las últimas décadas un fuerte aumento de la mortalidad por CP entre las

mujeres debido a su incorporación más tardía al hábito tabáquico, mientras que en los hombres se mantiene una tendencia descendente (16).

1.1.2. Factores de riesgo del cáncer de pulmón

Se han identificado diversos factores que aumentan el riesgo de desarrollar CP entre los que destacan el tabaquismo, la exposición ambiental o laboral a sustancias carcinógenas (como el radón o el asbesto), la presencia de enfermedad pulmonar (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la fibrosis pulmonar idiopática) o los antecedentes familiares de CP.

Hábito tabáquico

La adicción al tabaco es con diferencia la causa evitable más importante del CP, responsable del 90% de los casos en los hombres y del 80% en las mujeres (17, 18). Se estima que los fumadores tienen 11 veces más probabilidades de padecer un CP que los nunca fumadores (RR: 10.92, IC 95%: 8.28-14.40). El riesgo es similar para hombres (nueve veces mayor) y mujeres (12 veces mayor) y aumenta con la cantidad (número de cigarrillos) y duración del hábito tabáquico. Un consumo de cigarrillos de <20 paquetes/año aumenta 3 veces el riesgo de CP y se incrementa en 7, 11 y 12 veces con un consumo de 20-40 paquetes/año, 40-60 paquetes/año y >60 paquetes/año, respectivamente (14). Dejar de fumar reduce el riesgo de CP, de manera que al cabo de 15-20 años disminuye en un 90% y se aproxima al riesgo de los no fumadores. El número de años de vida ganados al dejar de fumar aumenta cuanto más temprana sea la edad de cesación tabáquica: el abandono a los 30 años añade unos 10 años de esperanza de vida mientras que a los 60 años unos 4 años (19). Un estudio realizado en España sobre la mortalidad atribuible al consumo del tabaco en población ≥ 35 años estimó que el tabaco fue responsable del 12.9% de la mortalidad total en España en 2017 (54 000 muertes) y que el 49.7% de las muertes atribuidas al consumo de tabaco fue por tumores (20).

El tabaquismo pasivo también se asocia a un mayor riesgo de CP, de manera que la exposición al humo del tabaco en los no fumadores aumenta su riesgo en un 20-30% comparado con los nunca fumadores no expuestos al humo pasivo (19). Las personas expuestas al humo ambiental del tabaco durante la edad adulta tienen 1.41 veces más probabilidades de padecer un CP que los nunca fumadores no expuestos al humo pasivo (RR: 1.41, IC 95%: 1.21-1.65) (14). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica como cancerígeno el humo pasivo (carcinógeno clase A según la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) y la Agencia de Protección Ambiental (EPA)), y considera perjudiciales todas las formas de consumo de tabaco (incluidos los cigarrillos electrónicos, el tabaco calentado y el tabaco sin humo), no existiendo niveles seguros de exposición (21).

En cuanto a la prevalencia de consumo de tabaco, en la UE, según la base de datos de la Oficina Europea de Estadística (Eurostat), en 2014 la proporción de fumadores diarios era del 19.3% (23.6% hombres, 15.3% mujeres), la de fumadores ocasionales del 4.9% (5.7% hombres, 4.1% mujeres) y la de no fumadores del 75.8% (70.8% hombres, 80.6% mujeres). En 2019, el 18.4% de los mayores de 15 años eran fumadores diarios (22.3% hombres y

14.8% mujeres), el 12.6% consumía <20 cigarrillos al día y el 5.9% ≥20 cigarrillos al día (grandes fumadores). La situación en España fue similar a la media europea: el 19.7% eran fumadores diarios (23.3% hombres, 16.4% mujeres) de los cuales el 4.9% eran grandes fumadores diarios y el 14.8% consumían <20 cigarrillos al día; el 2.3% eran fumadores ocasionales (2.6% hombres, 2.1% mujeres) y el 77.9% no fumadores (74.1% hombres, 81.5% mujeres) (22). Si se consideran otros productos del tabaco como puros, pipas o cigarrillos electrónicos y en base a los datos registrados en el Euro barómetro, en 2020 la proporción de fumadores diarios en Europa fue del 23% (mostrando una reducción del 3% con respecto a 2017) con un consumo medio de 14 cigarrillos/día. El 39% comenzó a fumar antes de los 18 años de edad (39% entre 15 y 17 años) y la duración media del hábito tabáquico fue de 27.3 años (rango: 32.1-22.0). Más de la mitad de los fumadores (53%) intentó dejar de fumar (reducción del 1% con respecto a 2017; el 76% sin ayuda y el 6% con ayuda médica) y el 49% nunca se lo planteó (aumento del 2%). En España, según el Euro barómetro el 24% eran fumadores diarios (un 4% menos con respecto al 2017) con un consumo medio de 12 cigarrillos/día; el 41% comenzó a fumar entre los 15 y los 17 años y la duración media del hábito tabáquico fue de 27.2 años. El 65% intentó dejar de fumar (aumento del 11% con respecto a 2017; el 82% sin ayuda y el 5% con soporte médico) y el 37% no se lo planteó (reducción del 11%) (23).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC también es un factor de riesgo independiente para el CP, presentando los pacientes con limitación del flujo aéreo más probabilidades de desarrollar CP que aquellos con una función normal de las vías respiratorias, independientemente de si fuman (17). Un metanálisis que incluyó 12 442 casos de CP con un seguimiento de 5 años concluyó que los antecedentes de EPOC atribuían un riesgo relativo de 2.06 (IC 95%: 1.50-2.85) en la aparición de un CP (24). La estratificación en función de gravedad de la EPOC indicó un riesgo de 1.46 para la EPOC leve, 2.05 para la moderada y 2.44 para la grave y en función del tabaquismo, las estimaciones de riesgo fueron similares en quienes nunca habían fumado y los que siempre habían fumado.

En cuanto a la prevalencia, el *Global Burden Disease Study* 2019, estima que la prevalencia de la EPOC en Europa es próxima al 5%, oscilando entre el 2.37% y el 8.72% entre los 28 miembros de la UE. Las tasas más bajas se registraron en Letonia (2.37%), Lituania (2.86%) y Eslovaquia (3.01%) y las más altas en Dinamarca (8.72%), Bélgica (7.93%), Países Bajos (7.86%), Alemania (7.58%) y Reino Unido (7.47%), presentando España una prevalencia del 6.68% (25). Un metanálisis reciente que incluyó 127 598 pacientes procedentes de 60 estudios estimó que la prevalencia global de la EPOC en los países europeos era del 13.29% (datos procedentes de 25 estudios, 18 países europeos), observando diferencias en función de la gravedad de la enfermedad (estadio I: 7.74%, estadio II: 8.14%, estadio III/IV: 1.89%) y el sexo (hombres: 18.03%, mujeres: 11.06%) (26). Según los datos del estudio epidemiológico EPISCAN II realizado en la población general española de 40 años o más (27), la prevalencia de la EPOC fue del 11.8% mostrando una alta variabilidad entre comunidades autónomas. En los hombres la prevalencia de la EPOC fue del 14.6% (IC 95%: 13.5 – 15.7) y en las mujeres del 9.4% (IC 95%: 8.6-6.2).

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática es una forma rara, crónica y progresiva de neumonía intersticial fibrosante de causa desconocida que se produce generalmente en mayores de 45 años, siendo la edad media de los pacientes de 65 años. Se ha descrito que esta enfermedad está asociada a un mayor riesgo de CP. Sin embargo, pocos estudios han explorado el riesgo específico asociado a esta enfermedad. La prevalencia del CP entre los pacientes que padecen esta enfermedad oscila entre el 2.7% y el 48% (28).

Es difícil establecer la prevalencia real debido al uso de diferentes definiciones de casos, criterios de diagnóstico y poblaciones de estudio. Se calcula que la fibrosis pulmonar idiopática afecta a unas 80 000–111 000 personas en Europa (29).

Antecedentes familiares de cáncer de pulmón

La susceptibilidad genética es un factor contribuyente en el desarrollo del CP, especialmente en aquellos que desarrollan la enfermedad a una edad temprana y en los no fumadores. Los antecedentes familiares de CP también confieren un mayor riesgo de padecer la enfermedad (17). En los familiares de primer grado de pacientes con CP, aumenta el riesgo de desarrollar CP (RR: 1.8, IC 95%: 1.6-2.0) incluso después de ajustar por edad, sexo y hábito tabáquico, y este riesgo es mayor en personas con varios miembros de la familia afectados o en los que fueron diagnosticados de cáncer a una edad temprana. Si los miembros de la familia tienen síndromes de susceptibilidad al cáncer (como el retinoblastoma y el síndrome de Li-Fraumeni), existe un riesgo considerablemente mayor de padecer CP si la persona también es fumadora (30).

Un metanálisis realizado por el *International Lung Cancer Consortium* demostró que las personas con antecedentes familiares de CP son de dos a tres veces más susceptibles de padecerlo que los que no tienen esos antecedentes. Las personas con un pariente de primer grado con CP presentaban un riesgo 1.51 veces mayor de padecerlo tras el ajuste por hábito tabáquico y otros posibles factores de confusión (IC 95%: 1.39- 1.63); esta asociación era mayor en el caso de tener hermanos afectados por el CP (OR: 1.82, IC 95%: 1.62-2.05) (31).

Exposición ambiental o laboral a carcinógenos

El radón es un gas radioactivo, incoloro, inodoro e insípido que se produce por la desintegración del radio y el uranio presentes de forma natural en determinados suelos, rocas y materiales de construcción. En 1998 el radón fue clasificado por la IARC como carcinógeno humano del grupo I. Según la EPA, la exposición al radón en interiores es el segundo factor de riesgo más importante de CP, después del hábito tabáquico, y el primero para los no fumadores. Se estima que causa aproximadamente 21 000 muertes por CP cada año y que más de un 10% de las muertes por CP relacionadas con el radón ocurren en personas nunca fumadoras (7). En España, cerca del 4% del total de muertes por CP en 2017 fueron atribuidas a la exposición al radón, siendo las comunidades más afectadas Galicia (7%) y Extremadura (6.9%) (32). La mayor parte de la mortalidad atribuible al radón se produjo entre los fumadores y exfumadores (95.6%) y en los nunca fumadores alcanzó el 4.40% (33).

En la población general, la mayor parte de las exposiciones al radón se producen en el interior de pequeños edificios o viviendas. Según los estudios sobre concentraciones de radón en interiores, la media mundial se sitúa aproximadamente en 39 Bq/m³, oscilando los niveles en Europa entre 21 Bq/m³ de Reino Unido y 110 Bq/m³ de Luxemburgo, presentando España concentraciones de 90 Bq/m³ (6). A nivel nacional la distribución de radón es heterogénea, existiendo grandes diferencias entre las comunidades autónomas y destacando Galicia, Extremadura e Islas Canarias con los mayores porcentajes de población expuesta a concentraciones >300 Bq/m³ (8.2%, 6.1% y 5.2% respectivamente) (32, 33).

Se considera que entre el 3% y el 14% de los CP están relacionados con el radón (34) y que éste incrementa el riesgo de forma lineal, de manera que por cada aumento de 100 Bq/m³ en la concentración media de radón el riesgo de CP aumenta un 16% (RR: 0.16, IC 95%: 0.05-0.31). En los nunca fumadores, con concentraciones de radón corregidas de 100 y 400 Bq/m³ el riesgo de CP se estimó en 1.2 y 1.6 respectivamente, comparado con el riesgo de los nunca fumadores expuestos a 0 Bq/m³. La combinación de la exposición al radón y el consumo de tabaco producen un efecto multiplicativo en el riesgo de CP, estimado que, con concentraciones de radón de 0, 100 y 400 Bq/m³ el riesgo combinado del radón y el hábito de fumar era de 25.8, 29.9 y 42.3 respectivamente, en los fumadores de 15 a 24 cigarrillos por día y comparado con los nunca fumadores a 0 Bq/m³ (35-37).

No hay evidencia de una posible concentración umbral por debajo de la cual la exposición al radón no presente ningún riesgo. Incluso las concentraciones bajas pueden dar lugar a un pequeño aumento del riesgo de CP (7).

Las exposiciones laborales también suponen un factor de riesgo del CP, destacando entre ellas la exposición al arsénico, amianto, berilio y sus compuestos, cadmio y derivados, cromo hexavalente y derivado, níquel y derivados, hollín, aluminio y sus compuestos, trabajos subterráneos con exposición al radón y sílice cristalina (32). A nivel europeo se ha calculado que, en el año 2000 entre el 7% y el 15% de las muertes por CP en los hombres y entre el 2% y el 9% en las mujeres fueron atribuibles a la exposición laboral a carcinógenos (7), siendo el asbesto el principal agente carcinógeno en el lugar de trabajo que representaba el 60.5% del total de muertes por CP. Se estima que entre el 20-25% de los trabajadores muy expuestos al asbesto desarrollan CP. Éste se encuentra principalmente en aislamientos, revestimientos de tuberías y pastillas de freno (17). Otras exposiciones laborales asociadas a una carga de mortalidad por cáncer son la sílice (16%), el humo ambiental de tabaco (14.7%), los gases de escape de motores diésel (5%), el níquel (2.7%) y el arsénico (2.69%) (38).

1.2. Manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de pulmón

1.2.1. Diagnóstico

En líneas generales, el proceso diagnóstico del CP incluye anamnesis y examen clínico, pruebas de laboratorio y de imagen, radiografía de tórax (Rx), TC torácica (incluida la zona abdominal superior hasta las glándulas suprarrenales), PET/TC de cuerpo completo

y broncoscopia. En la anamnesis, se deben tener en cuenta otros aspectos como los antecedentes familiares, el hábito tabáquico y la exposición a carcinógenos (radón, asbesto, amianto, derivados del arsénico, níquel o cromo). Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen recuento sanguíneo, electrolitos, parámetros hepáticos y renales y niveles de coagulación. No se recomienda la determinación sistemática de marcadores tumorales como el antígeno cardioembrionario, la enolasa específica de neurona o el fragmento de citoqueratina 21-1 debido a su limitada sensibilidad y especificidad (39). La prueba más utilizada en el CP es la broncoscopia con fibra óptica y la evaluación de los ganglios linfáticos regionales mediante ecografía (endobronquial y/o endoscópica). En la mayoría de los casos esto sería suficiente para diagnosticar un CPCNP, aunque sin poder clasificarlo con más detalle (40).

Para profundizar en el diagnóstico y ayudar a determinar el estadio, las GPC recomiendan realizar una tomografía torácica con contraste, y en pacientes potencialmente susceptibles de recibir un tratamiento curativo una tomografía por emisión de positrones (PET)/TC. Finalmente, dependiendo de la localización y la extensión del CP se realizarán pruebas adicionales, muchas de ellas invasivas que incluyen la endoscopia y la biopsia (31, 39, 41).

1.2.2. Tratamiento

Las opciones terapéuticas dependen del tipo de CP y estadio de desarrollo, siendo de gran importancia la valoración multidisciplinar. En primer lugar, ante la sospecha de un diagnóstico de CP se debe abandonar el hábito tabáquico. Cuando se evalúa la necesidad de cirugía se recomienda utilizar una escala de riesgo global como el *Thoracscore* (para CPCNP) para estimar el riesgo de mortalidad. En los estadios tempranos del CPCNP, la cirugía es el tratamiento más importante (lobectomía o cirugías más extensas como broncoangioplastia, bilobectomía y neumonectomía), mientras que la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia son alternativas más adecuadas para los estadios más avanzados así como en los pacientes en los que está contraindicada la cirugía o que la rechazan (39-42). En el CPCP la principal medida terapéutica es la quimioterapia combinada, que dependiendo del estadio se complementa con otros tratamientos locales como la radioterapia (41). En el informe completo de EUnetHTA se incluye una descripción más detallada (7).

El tratamiento en las fases precoces de la enfermedad es lo que más impacta en la supervivencia, siendo la cirugía (asociada o no a quimioterapia adyuvante) la principal herramienta terapéutica. La supervivencia del CP depende principalmente del subtipo de CP y estadio de la enfermedad, de forma que en los tumores localizados (estadios I-II) la supervivencia a 5 años es próxima al 63% y se reduce al 35% y 6% en el caso de diseminación o metástasis a distancia (estadio IV), respectivamente. Según datos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), más de la mitad de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos no sobreviven a los 5 años del diagnóstico, e indica que las mujeres, los menores de 70 años y los casos operables presentan una mediana de supervivencia más alta. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la

supervivencia neta en España estandarizada por edad a los 5 años del diagnóstico (período 2008-2013) fue del 12.7% en los hombres y del 17.6% en las mujeres, observando un ligero incremento con respecto al período anterior (2002-2007) (16).

1.3. Características de la intervención

1.3.1. Cribado de cáncer de pulmón

El cribado es una actividad de prevención secundaria que consiste en la realización de pruebas diagnósticas para la detección de la enfermedad en una fase temprana antes de que aparezcan los síntomas, con el objetivo de iniciar precozmente un tratamiento que contribuya a la disminución de la morbi-mortalidad y a la mejora de la calidad de vida. Estas actividades se ofrecen activamente al conjunto de la población susceptible de padecer una enfermedad aunque no tenga síntomas ni haya demandado ayuda médica, y su función es identificar a las personas con mayor riesgo de padecer dicha enfermedad (32). Una buena prueba de cribado debe ser sencilla, segura y aceptable tanto por los pacientes como por los profesionales sanitarios. Además, debe tener una alta sensibilidad y especificidad y presentar una buena relación coste-efectividad (7, 43, 44).

A nivel internacional, desde la publicación de los resultados del estudio NLST (45) diversos organismos oficiales y sociedades científicas americanas, europeas y asiáticas han emitido recomendaciones a favor del cribado de CP con TCBD, entre ellas la *US Preventive Services Task Force (USPSTF)*, la *American Cancer Society (ACS)*, el *American College of Chest Physicians*, la *American Society of Clinical Oncology*, la *American Lung Association*, la *American Thoracic Society (ATS)*, la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, la *Canadian Task Force on Preventive Health Care*, *Cancer Care Ontario*, la *European Society of Radiology (ESR)*, la *European Respiratory Society (ERS)*, la *European Society of Thoracic Surgeons* o la *European Society for Medical Oncology* o el *UK National Screening Committee* (30, 43-59). Para la selección de las personas, la mayoría adoptó los criterios de inclusión del NLST en relación a la edad, exposición acumulada al humo del tabaco y años transcurridos desde que dejaron de fumar: fumadores activos y exfumadores de entre 55 y 75 años, historial tabáquico de al menos 30 paquetes/año y un tiempo máximo desde que se dejó de fumar de 15 años para los exfumadores. Sin embargo, en los últimos años algunas sociedades han actualizado sus recomendaciones, ampliando el rango de edad entre los 50 y 80 años e incluyendo a personas con menor exposición al tabaco (≥ 20 paquetes/año) (como la USPSTF, ACS, *American Academy of Family Physicians* o la *American College of Chest Physicians*), especificando algunas que además deben presentar un riesgo de incidencia acumulada de cáncer a 5 años $\geq 1.5\%$ o un factor de riesgo añadido de CP (como la ATS, la NCCN o la *Canadian Association of Radiologists*). En general, no consideran apropiado el cribado en personas con comorbilidad importante (enfisema o enfermedad cardiovascular grave, entre otros) que impida tratamiento curativo o con una esperanza de vida reducida y remarcan que el cribado no sustituye la deshabituación tabáquica y la importancia de que los programas de cribado incluyan intervenciones efectivas y protocolizadas para la cesación tabáquica en todos los participantes. En el apéndice 6 del

informe completo de EUnetHTA se presenta un resumen de las actuales recomendaciones de las guías nacionales e internacionales sobre el cribado de CP (7).

La situación en Europa sobre la implementación del cribado de CP a nivel poblacional es muy variable. Los gobiernos de Polonia, Croacia e Italia se han comprometido a implementar un programa de cribado de CP en personas de alto riesgo, estando en fases muy avanzadas los dos primeros. Países como Reino Unido, Suecia o Alemania están explorando la viabilidad de su implementación, mientras que Francia, Bélgica, Países Bajos o España están en una fase previa de evaluación (60). Existen experiencias piloto en Francia (56), Reino Unido (61), China (62, 63), Korea (64) o Canada (65, 66), que se centran en optimizar los criterios de selección de los pacientes, estandarizar protocolos o incluir intervenciones de cesación tabáquica y educación de estilos de vida saludable.

Por otra parte, en base a un informe realizado por la SAPEA (*Science Advise for Policy by European Academies*), la Comisión Europea actualizó a finales de 2022 las recomendaciones sobre el cribado del cáncer entre las que propuso estudiar la viabilidad y eficacia del cribado de CP en personas de alto riesgo mediante estudios de implementación y vincular el cribado a enfoque de prevención primaria y secundaria. Además, recuerda que se debe prestar especial atención a la identificación y selección de perfiles de alto riesgo, empezando por los grandes fumadores y exfumadores que solían fumar intensamente, seguir investigando cómo llegar e invitar al grupo destinatario, ya que no se dispone de datos sistemáticos sobre el hábito de fumar, y prestar atención a la detección de otros perfiles de alto riesgo y dirigirse específicamente a ellos (67).

1.3.2. Selección de candidatos

Las guías recomiendan realizar el cribado de CP únicamente en personas con alto riesgo de padecerlo. El Panel de Cribado de Cáncer de Pulmón del NCCN considera que las personas con factores de alto riesgo de desarrollar CP (categoría 1: edad ≥ 50 años y con un historial de ≥ 20 paquetes/año) se deberían someter a pruebas de cribado con TCBD si son candidatos potenciales de tratamiento con intención curativa y han participado en un proceso de toma de decisiones compartida que incluya una discusión sobre los beneficios y riesgos (30, 68).

Tradicionalmente, la selección de las personas de alto riesgo candidatas a cribado se ha basado principalmente en la edad y consumo tabáquico, obviando otros factores de riesgo adicionales asociados al CP. Para solventar esta limitación, se ha propuesto como alternativa un enfoque basado en el riesgo que define la elegibilidad de las personas en función del riesgo individual de CP, desarrollándose en la última década más de 30 modelos diferentes de predicción del riesgo (69-71). Para calcular el riesgo individual de CP, además de la edad y el hábito tabáquico (intensidad y duración), la mayoría de los modelos incorporan el sexo y la etnia, la presencia de enfermedad pulmonar (EPOC y/o enfisema), los antecedentes familiares de CP y personales de cáncer, la exposición a carcinógenos como el asbesto, o el índice de masa corporal. Solo algunos de estos modelos han sido validados en poblaciones independientes, entre los que destacan el LLP (*Liverpool Lung Project*) y el PLCO_{M2012} (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Sreening Trial Model 2012*) (55, 61, 69).

Para optimizar los criterios de selección de las personas independientemente de la edad y la exposición al tabaco, también se han desarrollado modelos de predicción que incorporan biomarcadores (marcadores de reparación del ADN, sensibilidad a bleomicina, paneles de polimorfismos de un solo nucleótido, ensayo de micronúcleos con bloqueo de la citocinesis o variaciones genéticas germinales), así como modelos que incluyen información clínica (presencia de síntomas asociados con CP como disnea, tos persistente, pérdida de peso y apetito, hemoptisis o función pulmonar). Sin embargo, ninguno de estos modelos ha sido validado y requieren mayor investigación (69, 72).

1.3.3. Técnicas de cribado

Para la realización del cribado de CP se utilizan técnicas de imagen. El uso de radiaciones ionizantes con propósito diagnóstico solo está indicado si el beneficio para la salud supera el riesgo de la radiación (7). En el cribado de CP, se proponía inicialmente utilizar Rx, pero tras los resultados negativos de los ensayos se descartó su uso (73), siendo la TCBD la única prueba que actualmente recomiendan las guías, y se está evaluando la incorporación de otras pruebas como los biomarcadores (74).

Tomografía computarizada

La TC se debe realizar como un examen del tórax y de la parte superior del abdomen (glándulas suprarrenales e hígado). Dado que la TC proporciona información exacta sobre la localización de las lesiones, siempre se debería realizar antes de aplicar una medida invasiva como la broncoscopia o la mediastinoscopia. En los pacientes con sospecha de carcinoma pulmonar y con una opción terapéutica previsible, se debe realizar un examen con TC de los órganos torácicos, ya que el beneficio potencial supera el riesgo relativamente bajo de daños provocados por la radiación (7). La TCBD consiste en un protocolo de adquisición sin contraste intravenoso que obtiene imágenes de alta resolución (cortes 1.0-2.5 mm) durante una única inspiración profunda del paciente, cuya principal ventaja es que minimiza la exposición a la radiación (1-1.5mSv *versus* 7-8mSv de la TC estándar) (7, 75).

La realización de la prueba se considera sencilla y segura, aunque existe controversia sobre el riesgo asociado a las exposiciones de radiación sucesivas y su acumulación, especialmente en las personas con hallazgos indeterminados o resultados falsos positivos en la TCBD que requieren mayor seguimiento radiológico. Se estima que el riesgo de cáncer a lo largo de la vida atribuible a la radiación anual de la TCBD durante 10 años oscila entre 0.3 y 0.8 cánceres (pulmón, estómago, colon, hígado, vejiga, tiroides, mama, ovarios, útero o leucemia) por cada 1000 personas cribadas en función de la edad y sexo, y que en términos generales se producirá un cáncer inducido por radiación por cada 100 CP detectados por las pruebas anuales de cribado durante 10 años (76). En términos de rendimiento, un informe de evaluación realizado por la AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*) en 2021 (74) estimó que la sensibilidad de la TCBD osciló entre 59-95% (media 80.3%) y la especificidad entre el 26-99% (media: 76.4%) (datos procedentes de 7 ECA, n=40 792 pac); el VPP entre el 3.3-43.5% (media: 21.3%, 10 estudios, 48 500 pac) y el VPN entre 97.7-99.9% (media 99.2%, 7 ECA, 40 792 pac). El porcentaje de FP osciló entre el 8-27% en la

ronda basal y entre el 0.6-27.2% en las rondas de incidencia (n=1 156 544) que en general, fueron disminuyendo en cada ronda y el sobrediagnóstico se estimó entre el 0-67.2% (n=95 290 pac). La tasa global de detección del cribado anual con TCBD fue próxima al 5% (rango: 3.1-8.2) comparado con el 3.6% del grupo no cribado (rango: 1.8-5.6%).

Biomarcadores

Un biomarcador es una característica biológica que objetivamente se puede medir y evaluar como un indicador (72). En el cribado de CP, los biomarcadores se pueden utilizar con dos finalidades: para optimizar la selección de los pacientes de alto riesgo candidatos al cribado (como primera prueba de cribado) o para determinar el riesgo de malignidad de los nódulos indeterminados detectados en la TCBD (55, 61, 77).

En los últimos años se han propuesto diversos candidatos y paneles de biomarcadores, centrándose las investigaciones en componentes detectables en sangre/plasma como anticuerpos, células tumorales circulantes (CTC), células circulantes libres de ácidos nucleicos (ctDNA, microRNA), exosomas, proteínas o cambios de metilación en el ADN, entre otros. La mayoría se encuentran en diferentes fases de desarrollo y solo se ha evaluado el rendimiento diagnóstico y su influencia en la mortalidad de unos pocos como el *EarlyCDT-Lung* (un panel de cribado basado en 7 anticuerpos), el *Lung EpiCheck* (panel de cribado basado en 6 cambios en la metilación), un clasificador de la firma del microARN (escala de riesgo basada en 24 miARN plasmáticos) o el test miR (una firma de 13 miARN). Sin embargo, la evidencia no ha sido suficiente para justificar su implementación en la práctica clínica habitual (53). Las investigaciones más recientes evalúan la utilidad de componentes volátiles en aire exhalado o la combinación de marcadores biológicos con características clínicas y la tecnología radiómica que incluye la inteligencia artificial, entre otros. Aunque los candidatos y métodos existentes tienen un enorme potencial, actualmente no se utiliza ninguno en la práctica clínica habitual. Para ello, son necesarios estudios de validación del rendimiento de estos paneles que faciliten la selección de las combinaciones más adecuadas (61, 72, 74, 78).

2. Alcance y objetivo

2.1. Alcance

Este documento tratará de responder las siguientes preguntas de investigación clínicas:

¿Cuál es la eficacia, seguridad y eficiencia del cribado poblacional de CP mediante TCBD en población de alto riesgo? ¿Cuál sería el impacto organizativo para el SNS que supondría la implementación del programa poblacional de cribado en España? ¿La implementación del cribado poblacional de CP mediante TCBD tiene repercusiones éticas o medioambientales relevantes?

La población diana de esta evaluación estará compuesta por población adulta sin CP en el momento del diagnóstico (confirmado o sospechoso) y con alto riesgo de desarrollar CP definida como población fumadora o exfumadora o con otros factores de riesgo (exposición ocupacional o ambiental como radón, asbesto o partículas finas, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática o con antecedentes familiares de CP). Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.

2.2. Objetivo

El objetivo principal es evaluar la eficacia comparada, seguridad y eficiencia del cribado poblacional de CP en la población de riesgo descrita en el alcance.

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

1. Evaluar la eficacia comparada y seguridad del cribado de CP utilizando como prueba de cribado la TCBD.
2. Evaluar la eficacia comparada y seguridad de los biomarcadores moleculares en el proceso de cribado de CP mediante TCBD.
3. Determinar el coste-efectividad del programa de cribado de CP en población de alto riesgo.
4. Determinar el impacto presupuestario para el SNS que supondría la implementación de un programa nacional de cribado de CP en población de alto riesgo.
5. Analizar el impacto organizativo de la implementación del programa de cribado de CP en el SNS.

6. Analizar los aspectos sociales relacionados con la toma de decisiones informada sobre la participación en el cribado de CP.
7. Analizar el impacto ético de la introducción del programa de cribado de CP en el SNS.
8. Analizar el impacto medioambiental relacionado con el cribado de CP.
9. Describir las posibles necesidades de investigación asociadas al cribado de CP.
10. Reevaluar el cumplimiento de los requisitos esenciales para la implantación de programas de cribado poblacionales recogidos en el “Documento Marco sobre cribado poblacional” de acuerdo a la nueva evidencia disponible, de cara a valorar la posible inclusión del programa de cribado de CP en la Cartera Común de Servicios del SNS.

2.3. Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es el balance riesgo-beneficio del cribado de CP mediante TCBD en personas de alto riesgo comparado con no cribar o con el diagnóstico habitual?
2. ¿Cuál es el balance riesgo-beneficio de añadir biomarcadores moleculares a la TCBD para el cribado de CP en personas de alto riesgo comparado con el cribado mediante TCBD?
3. ¿Cuál es el coste-efectividad del programa de cribado de CP mediante TCBD?
4. ¿Cuál sería el impacto presupuestario para el SNS de la puesta en marcha de un programa de cribado de CP mediante TCBD en población de riesgo en España?
5. ¿Cuál es el balance riesgo-beneficio de las variantes organizativas del cribado sistemático de CP con TCBD (intervalos, invitación) en personas de alto riesgo de desarrollar CP?
6. ¿Cuáles son las mejores estrategias para informar a la población diana sobre un programa de cribado de CP mediante TCBD para optimizar la participación informada?
7. ¿Cuáles son las posibles repercusiones éticas de la implementación del programa de cribado de CP mediante TCBD?
8. ¿Cuáles son las posibles repercusiones medioambientales de la puesta en marcha del programa de cribado de CP mediante TCBD?

A continuación, se presentan las preguntas de investigación con formato PICO (población, intervención, comparador, medidas de resultado) y diseño de estudios, que serán los que definan los criterios de inclusión y exclusión de los estudios:

PICO 1: Balance riesgo-beneficio del cribado de CP mediante TCBD en personas de alto riesgo comparado con el diagnóstico habitual.

PICO 1	Alcance
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP: <ul style="list-style-type: none"> • fumadores o exfumadores • personas con otros factores de riesgo: exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34), entre otros. <i>Justificación: Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.</i>
Intervención	Cribado sistemático de CP (CIE-10: C34) mediante TCBD.
Comparación	No cribado, diagnóstico clínico habitual. La detección del CP con Rx se tendrá en cuenta como comparador adicional para las variables de mortalidad y consecuencias del sobrediagnóstico. <i>Justificación: en base a los resultados del estudio PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) se asume la comparabilidad de no cribar y cribar con Rx, al menos en términos de mortalidad específica por CP.</i>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (general y específica), morbilidad, calidad de vida. • Riesgos: del cribado (exposición a la radiación), del trabajo diagnóstico (biopsias invasivas) incluyendo el sobrediagnóstico, consecuencias de los resultados falsos positivos y negativos. • Eventos adversos (graves).
Diseño de estudio	Ensayo controlado aleatorizado (ECA).
Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; Rx: radiografía de tórax; CP: cáncer de pulmón.	

PICO 2: Balance riesgo-beneficio de añadir biomarcadores moleculares a la TCBD para el cribado de CP en personas de alto riesgo comparado con el cribado mediante TCBD.

PICO 2	Alcance
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP: <ul style="list-style-type: none"> • fumadores o exfumadores • personas con otros factores de riesgo: exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34). <i>Justificación: Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.</i>
Intervención	Cribado de CP (CIE-10: C34) añadiendo biomarcadores moleculares a la TCBD: <ul style="list-style-type: none"> • como prueba para seleccionar a las personas que se van a someter al cribado (primer nivel). • como prueba para caracterizar los nódulos indeterminados identificados en el proceso de cribado (segundo nivel).
Comparación	<ul style="list-style-type: none"> • Cribado de CP mediante TCBD. • No cribado, diagnóstico habitual (modificación del protocolo).
Resultados	Mortalidad (general y específica), morbilidad, calidad de vida. Riesgos: del cribado (exposición a la radiación), del trabajo diagnóstico (biopsias invasivas) incluyendo el sobrediagnóstico, consecuencias de los resultados falsos positivos y negativos. Eventos adversos (graves).
Diseño de estudio	Ensayo controlado aleatorizado (ECA).
Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; CP: cáncer de pulmón.	

PICO 3: Determinar la eficiencia del programa de cribado (coste-efectividad) a partir de estudios científicos publicados.

PICO 3	Alcance
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP: <ul style="list-style-type: none"> • fumadores o exfumadores • personas con otros factores de riesgo: exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34). <i>Justificación:</i> Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Cribado sistemático de CP (CIE-10: C34) mediante TCBD. • Cribado de CP (CIE-10: C34) utilizando biomarcadores.
Comparación	<ul style="list-style-type: none"> • No cribado, diagnóstico habitual. • Otra prueba de cribado.
Resultados	Coste-efectividad: ratio coste-efectividad incremental (RCEI), costes expresados en unidades monetarias y beneficios, sean estos expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), muertes asociadas a cáncer, o beneficios en unidades monetarias.
Diseño de estudio	Evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad, análisis coste-consecuencia y minimización de costes.
Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; CP: cáncer de pulmón.	

PICO 4: Determinar la eficiencia del programa de cribado (coste-efectividad) en España mediante un modelo de novo.

PICO 4	Alcance
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP. <i>Justificación:</i> Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.
Intervención	Cribado sistemático de CP (CIE-10: C34) mediante TCBD.
Comparación	No cribado, diagnóstico habitual.
Resultados	Coste-efectividad: ratio coste-efectividad incremental (RCEI) en términos de costes (€) por año de vida ajustado por calidad (AVAC).
Diseño de estudio	Análisis coste-utilidad.
Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; CP: cáncer de pulmón.	

PICO 5: Balance riesgo-beneficio de las variaciones organizativas del cribado sistemático de CP con TCBD (intervalos, invitación) en personas de alto riesgo de desarrollar CP.

PICO 5	Alcance
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP: <ul style="list-style-type: none"> • fumadores o exfumadores • personas con otros factores de riesgo: exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34). <i>Justificación: Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.</i>
Intervención	Cribado anual (sistemático) de CP (CIE-10: C34) mediante TCBD.
Comparación	Cribado de CP con TCBD utilizando otros protocolos de cribado (bienal, etc.) o variantes organizacionales (por invitación, etc.).
Resultados	Mortalidad (general y específica), morbilidad, calidad de vida. Riesgos: del cribado (exposición a la radiación), del trabajo diagnóstico (biopsias invasivas) incluyendo sobrediagnóstico, consecuencias de los resultados falsos positivos y negativos. Eventos adversos (graves).
Diseño de estudio	Ensayo controlado aleatorizado (ECA).
Fuente: elaboración propia.	
Abreviaturas: TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; CP: cáncer de pulmón.	

PICO 6: Estrategias para informar a la población diana sobre un programa de cribado de CP para optimizar la participación informada.

PICO 6	Alcance
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP: <ul style="list-style-type: none"> • fumadores o exfumadores • personas con otros factores de riesgo: exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34). <i>Justificación: Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.</i>
Intervención	Estrategias específicas de información sobre el cribado de CP (contenido, formas de distribución y difusión).
Comparación	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar una estrategia de información sobre el cribado de CP diferente de la utilizada en el grupo intervención. • No utilizar una estrategia específica de información.
Resultados	Satisfacción, empoderamiento, aumento del conocimiento de los participantes, toma de decisiones informadas. Porcentaje de participación en el cribado.
Diseño de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios observacionales de carácter prospectivo, estudios cualitativos.
Fuente: elaboración propia	

PICO 7: ¿Cuáles son las repercusiones éticas de la implementación del programa de cribado?

PICO 7	Alcance
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP. <i>Justificación:</i> Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.
Intervención	Cribado anual de CP (CIE-10: C34).
Comparación	No cribado, diagnóstico habitual.
Resultados	Ética, autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia, equidad, dignidad.
Diseño de estudio	En principio se incluirá todo tipo de estudio.
Fuente: elaboración propia.	

PICO 8: ¿Cuáles son las posibles repercusiones medioambientales de la puesta en marcha del programa de cribado?

PICO 8	Alcance
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP. <i>Justificación:</i> Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.
Intervención	Cribado anual de CP (CIE-10: C34).
Comparación	No cribado, diagnóstico habitual.
Resultados	Polución, contaminación, toxicidad medioambiental, impacto en medio ambiente, flora o fauna, uso de recursos renovables, consumo energético.
Diseño de estudio	En principio se incluirá todo tipo de estudio.
Fuente: elaboración propia.	

3. Metodología

En 2020, dentro del marco de trabajo de la red de colaboración europea *European Network of Health Technology Assessment* (EUnetHTA JA3 WP4), se realizó un informe de evaluación sobre la seguridad y efectividad del cribado de CP en grupos de alto riesgo definidos como: adultos fumadores o exfumadores, personas con EPOC o fibrosis pulmonar idiopática, personas con antecedentes familiares de CP o con exposición ocupacional o ambiental a radón, asbesto o partículas finas (7). En dicho proyecto participaron 5 agencias de evaluación europeas: *Austrian Institute for Health Technology Assessment* (AIHTA) (Austria), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (Alemania), Unidad de Asesoramiento científico-técnico (Avalia-t), Agencia del Conocimiento en Salud (ACIS) (Galicia-España), *Regione Emilia-Romagna* (RER) (Italia) y *University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology* (UMIT) (Austria) y se abordaron las siguientes preguntas de investigación:

1. Balance riesgo-beneficio del cribado de CP mediante TCBD en personas de alto riesgo comparado con el diagnóstico habitual (no cribado).
2. Balance riesgo-beneficio de añadir biomarcadores moleculares a la TCBD para el cribado de CP en personas de alto riesgo comparado con el cribado mediante TCBD.
3. Balance riesgo-beneficio de las variaciones organizativas del cribado sistemático del CP con TCBD (intervalos, invitación) en personas de alto riesgo de desarrollar CP.
4. Estrategias para informar a la población diana sobre un programa de cribado de CP para optimizar la participación informada.

El presente documento consiste en la adaptación del informe de EUnetHTA “*Lung cancer screening in high risk groups*” (7), que se complementó con la evaluación de los aspectos económicos, éticos y medioambientales y con la identificación de las necesidades de investigación futura. También, se realizó una contextualización a nuestro entorno sanitario y se reevaluó el cumplimiento de los requisitos esenciales para la implantación de programas de cribado poblacionales recogidos en el “Documento Marco sobre cribado poblacional” de acuerdo a la nueva evidencia disponible, de cara a valorar la posible inclusión del programa de cribado de CP con TCBD en la cartera común de servicios del SNS (4).

Este estudio se desarrolló de forma coordinada entre las Agencias de Evaluación Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) y Avalia-t, ACIS, en el marco de la RedETS, financiadas por el Ministerio de Sanidad. Avalia-t fue la agencia responsable de los dominios relacionados con el problema de salud y con la intervención, así como de los dominios de eficacia, seguridad, organizativo y ético, y SESCO fue responsable del dominio económico, análisis del impacto presupuestario y realización de un modelo de coste-efectividad *de novo* para España, así como del análisis de los aspectos sociales y medioambientales. Las necesidades de investigación futura, así como la reevaluación de los criterios de implementación de un programa de cribado, fueron analizados de manera conjunta por ambas agencias.

La metodología empleada se describe de forma detallada en cada uno de los dominios a evaluar.

4. Eficacia y seguridad clínica

4.1. Metodología

Se realizó la adaptación y actualización del informe colaborativo de EUnetHTA “*Lung cancer screening in high risk groups*” (7). Para ello, se siguió la misma metodología que la empleada en dicho informe (7), teniendo en cuenta las directrices europeas y las recomendaciones de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de la RedETS (79, 80). Se actualizaron e incorporaron los principales resultados del informe realizado previamente mediante la extracción sistemática de la evidencia relevante contenida.

En el informe completo de EUnetHTA se proporciona una descripción detallada de la metodología utilizada para la elaboración del informe (7).

4.1.1. Búsqueda bibliográfica

Partiendo del límite temporal abarcado en el informe previo de EUnetHTA (hasta junio 2020) se procedió a la actualización de las búsquedas bibliográficas con el fin de identificar nueva evidencia potencialmente relevante, de manera que solo se recuperaron estudios publicados con posterioridad a la publicación de dicho informe. Se consultaron las mismas bases de datos generales y específicas, se utilizaron los mismos términos de búsqueda y combinaciones libres, y se aplicaron restricciones por idioma de publicación (inglés y español) y por edad de la población (mayores de 18 años). Para la recuperación de revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se consultaron las bases de datos *Medline*, *Embase*, *Cochrane Database for Systematic Reviews*, *Health Technology Assessment Database* y *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, y para la localización de estudios en marcha o no publicados, los registros de *ClinicalTrials.gov* y la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos clínicos de la OMS. En el Apéndice 1 del informe completo de EUnetHTA se pueden encontrar las tablas detalladas que contienen las estrategias de búsqueda utilizadas (7).

Las RS se utilizaron como fuente de identificación de estudios primarios, y se realizó la revisión manual de la bibliografía citada en los estudios incluidos. El resultado de las búsquedas se volcó en un gestor de referencias bibliográficas, EndNote 2.0, para eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

4.1.2. Selección de estudios

Fue realizada por dos investigadoras de forma independiente y ciega, conforme a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos (tabla 1). En primer lugar, se evaluaron los resultados en base a la lectura de los títulos y resúmenes, para posteriormente realizar la lectura a texto completo de los considerados como relevantes y proceder a la selección definitiva. Las posibles discrepancias se resolvieron mediante discusión y

consenso, y en caso necesario con la ayuda de un tercer investigador. Todo este proceso se representó gráficamente a través de un diagrama de flujo conforme a la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematics Reviews and Meta-Analysis*) (81). Se seleccionaron los trabajos originales que evaluaron la eficacia y/o seguridad del cribado de CP que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

Tabla 1. Eficacia y seguridad TCBD: criterios de inclusión y exclusión

Aspecto	Inclusión
Características de los pacientes	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP: <ul style="list-style-type: none"> • Fumadores o exfumadores • Personas con otros factores de riesgo: exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34). <i>Justificación:</i> Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.
Intervención	PICO 1: Cribado sistemático de CP (CIE-10: C34) mediante TCBD. PICO 2: Cribado de CP (CIE-10: C34) añadiendo biomarcadores moleculares a la TCBD: <ul style="list-style-type: none"> • como prueba para seleccionar a las personas que se van a someter al cribado (primer nivel). • como prueba para caracterizar los nódulos indeterminados identificados en el proceso de cribado (segundo nivel).
Comparación	PICO 1: no cribado, diagnóstico habitual. PICO 2: Cribado con TCBD.
Variables de resultado	Mortalidad (general y específica), morbilidad, calidad de vida. Riesgos: del cribado (exposición a la radiación), del trabajo diagnóstico (biopsias invasivas) incluyendo sobrediagnóstico, consecuencias de los resultados falsos positivos y negativos. Eventos adversos (graves) como neumotórax u otras complicaciones derivadas de la cirugía.
Diseño del estudio	Ensayo controlado aleatorizado (ECA).
Idioma publicación	Inglés y español.
Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: CP: cáncer de pulmón; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación.	

4.1.3. Extracción de datos

La extracción de datos se realizó de forma sistemática en tablas de evidencia estandarizadas diseñadas específicamente para cubrir los aspectos más relevantes de los estudios.

4.1.4. Determinación riesgo sobrediagnóstico

El riesgo de sobrediagnóstico se calculó de dos maneras diferentes:

1. Personas diagnosticadas con CP durante la fase de cribado: la proporción de sobrediagnósticos se calculó como el número de personas con diagnóstico de CP (desde la aleatorización hasta el final del periodo de observación), tanto para el grupo intervención como para el de control, y el número de diagnosticados de CP al final de la fase de cribado en el grupo intervención. Este valor representa la frecuencia de sobrediagnósticos como la proporción del número total de diagnósticos de CP en el grupo intervención durante la fase de cribado.

2. Personas invitadas al cribado: se comparó el número de diagnósticos de CP entre el grupo intervención y control desde la aleatorización hasta el final del periodo de observación. La diferencia se utilizó para estimar el número de diagnósticos de CP adicionales derivados del cribado. Los diagnósticos de CP adicionales (al final del periodo de observación) se relacionan con el número de participantes invitados.

En principio, todo programa de cribado presenta una determinada frecuencia de sobrediagnóstico. Al cuantificar la proporción de sobrediagnósticos y determinar los errores estándar, la estimación matemática puede conducir a valores negativos. Dichas estimaciones negativas se cuantificaron como 0.

4.1.5. Evaluación de calidad de la evidencia y del riesgo de sesgo

Para evaluar la validez de los estudios y nivel de evidencia se utilizó la herramienta *Risk of Bias* (RoB) Cochrane para analizar el riesgo de sesgo de los ECA (a nivel de estudio y de desenlace clínico) (82), y la herramienta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) para los estudios no aleatorizados (83). El riesgo de sesgo se clasificó como alto o bajo. Si se presentaba un riesgo de sesgo bajo a nivel de estudio, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo a nivel de desenlace clínico. Si a nivel de estudio presentaba riesgo de sesgo alto, como este se traslada directamente al riesgo de sesgo de los resultados específicos del desenlace clínico, no se realizó la evaluación del riesgo de sesgo del resultado específico a nivel de desenlace. Clasificar el riesgo de sesgo como alto no conduce a la exclusión del estudio o de los datos de desenlaces clínicos. Más bien, la clasificación del riesgo de sesgo informa de la discusión sobre resultados heterogéneos de los estudios.

Para clasificar la calidad global de la evidencia disponible se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (84). En general, la certidumbre se evaluó a nivel de desenlace clínico (alta, moderada, baja y muy baja).

4.1.6. Análisis y síntesis de la evidencia

De forma general, en la evaluación del beneficio no se incluyeron los datos de los resultados basados en <70% de la población, y tampoco cuando la diferencia entre la proporción de pacientes no considerados entre ambos grupos de estudio superaba el 15%.

Se realizó un análisis comparativo de los resultados de los estudios individuales y, cuando los resultados lo permitieron, se realizó un metanálisis y un análisis de sensibilidad (para evaluar la robustez y certidumbre de los resultados), así como un análisis por subgrupos para identificar modificadores del efecto (sexo, edad, exposición al tabaco o sustancias tóxicas, otros factores de riesgo, estrategias de cribado). Solo se realizó el análisis por subgrupos si cada grupo contenía al menos 10 personas o 10 eventos (en el caso de datos binarios).

4.1.7. Consideraciones sobre el informe previo EUnetHTA

En los resultados de la primera pregunta de investigación del informe previo de EUnetHTA, balance riesgo-beneficio del cribado de CP mediante TCBD en personas de alto riesgo comparado con el diagnóstico habitual, no se evaluó la distribución de los estadios del CP ni las consecuencias derivadas de los hallazgos inciertos. En esta actualización tampoco se realizó dicho análisis.

En los criterios de inclusión de la segunda pregunta de investigación del informe de EUnetHTA, balance riesgo-beneficio de añadir biomarcadores moleculares a la TCBD para el cribado de CP en personas de alto riesgo comparado con el cribado mediante TCBD, solo se consideró como comparador la TCBD. En esta actualización, el diagnóstico habitual o no cribado se consideró comparador adecuado.

4.2. Resultados de eficacia clínica y seguridad del cribado con TCBD

4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

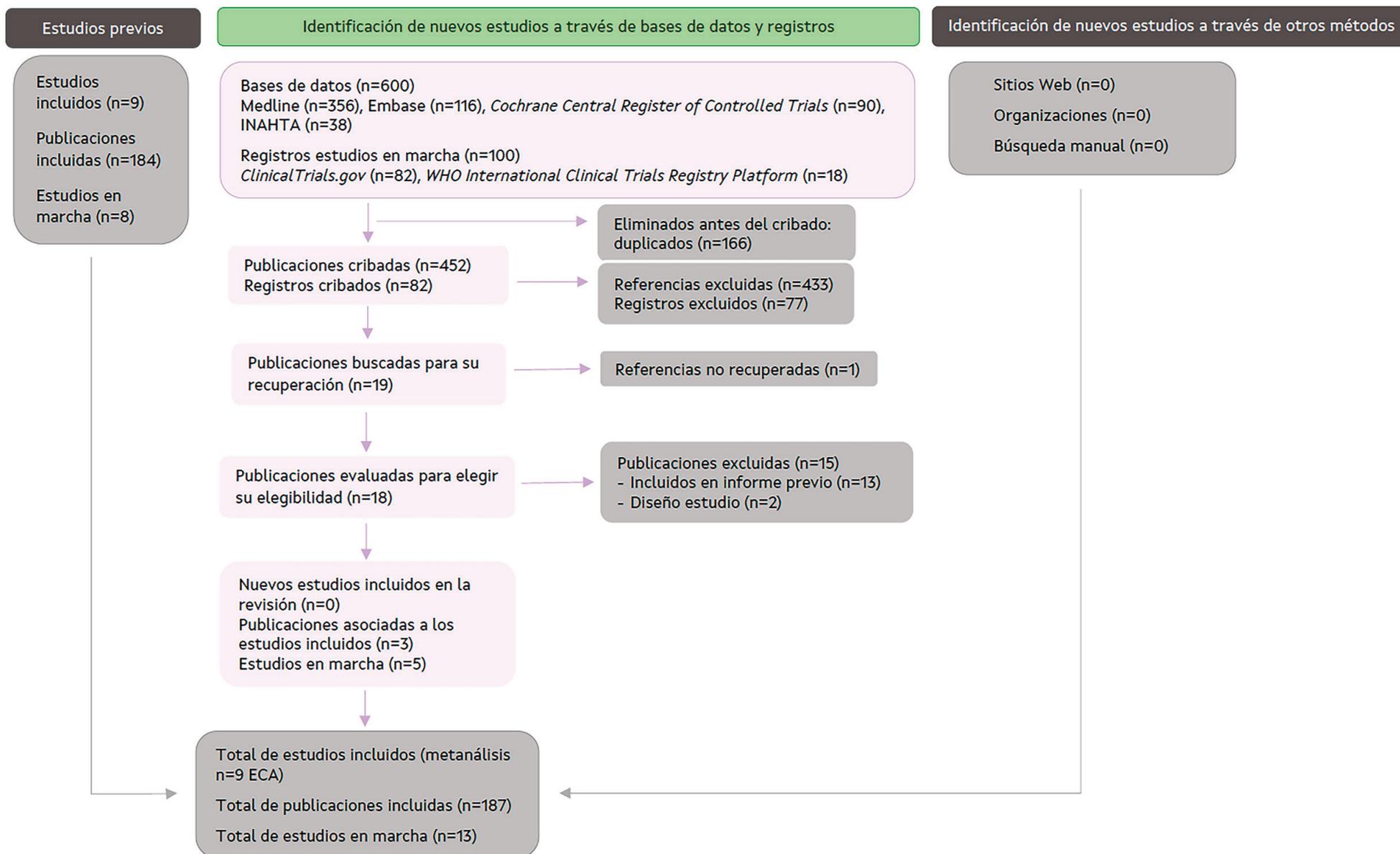
El informe de EUnetHTA incluyó 9 ECA con 189 publicaciones asociadas (5 relacionadas con DANTE, 16 con DLCST, 11 con ITALUNG, 4 con LSS, 5 con LUSI, 8 con MILD, 40 con NELSON, 75 con NLST y 10 con UKLS) y 8 estudios de investigación en marcha (7).

Las actualizaciones de las estrategias de búsqueda utilizadas en el informe previo recuperaron 452 referencias, una vez eliminados los duplicados. Tras realizar la lectura crítica de los títulos y resúmenes se seleccionaron 18 para su lectura a texto completo, de los que 3 cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos. Dichos estudios fueron publicaciones asociadas a los estudios DLCST (85), LUSI (86) y NLST (87).

A través de la búsqueda manual de la bibliografía citada en los estudios incluidos, no se identificó ninguna publicación relevante. Se localizaron 11 RS con metanálisis y ninguna aportó nuevos estudios primarios. Finalmente, las actualizaciones periódicas de la estrategia de búsqueda realizadas hasta diciembre de 2021 recuperaron 34 estudios, ninguno relevante para la pregunta de investigación. La consulta a las bases de datos de estudios de investigación en marcha identificó 82 referencias, cumpliendo 5 con los criterios de selección.

Globalmente se incluyeron 9 ECA con 192 publicaciones asociadas (tabla 2) y 13 estudios de investigación en marcha (tabla 3). En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios, y en el apartado de anexos se pueden consultar los estudios excluidos y las causas de exclusión.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de eficacia y seguridad de la TCBD



Fuente: elaboración propia

Tabla 2. Eficacia y seguridad de la TCBD: estudios relevantes utilizados en la evaluación

Estudio	Título, Registro	Publicaciones asociadas	
		EUnetHTA ^a	Nuevos
DANTE	<i>The DANTE Trial: a randomized study on lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography; study details.</i> NCT00420862 (88).	N=5	-
DLCST	<i>Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) (DLCST): study details.</i> NCT00496977 (89).	N=16	N=1
ITALUNG	<i>Italian Lung Cancer Screening Trial (ITALUNG): study details.</i> NCT02777996 (90).	N=11	-
LSS	<i>Lung Screening Study: study details.</i> NCT00006382 (46).	N=4	-
LUSI	<i>Spiral computed tomography scanning for the early detection of lung cancer.</i> ISRCTN30604390 (91).	N=5	N=1
MILD	<i>Early lung cancer detection in high risk individuals (MILD): study details.</i> NCT02837809 (92).	N=8	-
NELSON	<i>Nederlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON-screening trial) in high risk subjects.</i> Trial NL580 (NTR636) (93).	N=40	-
NLST	<i>National Lung Screening Trial (NLST) screening (NLST): study details.</i> <i>National Lung Screening Trial (NLST) screening (NLST): study results.</i> NCT00047385 (45, 94).	N=75	N=1
UKLS^b	<i>UK Lung Cancer Screening Pilot Trial (UKLS).</i> ISRCTN78513845 (95).	N=10	-

Fuente: actualizado del informe EUnetHTA.
a: en el informe completo de EUnetHTA se incluye el detalle de los estudios incluidos.
b: estudio de viabilidad que registrará datos de mortalidad y morbilidad durante un periodo de seguimiento 10 años. Este estudio no se ha utilizado para el análisis de la efectividad clínica porque por el momento no ha aportado resultados útiles de las variables de interés. Por lo tanto, en las siguientes tablas no se proporcionará una descripción más detallada.

Tabla 3. Eficacia y seguridad de la TCBD: lista de estudios en marcha (planificados, en marcha, retirados y finalizados sin resultados publicados)

Estudio	País, ID	Estado (finalización revista)	Tipo estudio	Nº pacientes
CHANCES (96)	China ChiCTR1900025257	Planificación (dic 2028)	ECA	115 200
Depiscan (97)	Francia	Desconocido ni	ECA	1000/año
Garg (98)	EE.UU.	Desconocido ni	ECA	400
JECS (99, 100)	JAPON JPRN-UMIN000005909	Activo (2034)	ECA	27 000
LUCAS (92, 93)	REINO UNIDO ISRCTN58557945	Finalizado ^a (2004)	ECA	2000
NCT00006087 (101)	EE.UU. NCT00006087	Desconocido ni	ECA	1000
NCT02898441 (102)	SHANGHAI NCT02898441	Desconocido (2018)	ECA	6000
YLST (103)	REINO UNIDO ISRCTN42704678	Activo, reclutando (jul 2024)	ECA	6892
Actualización				
YESS (104)	REINO UNIDO NCT03750110	Activo, no reclutando ni	ECA	1001
HANSE (105)	ALEMANIA NCT04913155	Activo, reclutando (ene 2028)	ECA	12 100
NCT03988322 (106, 107)	SHANGHAI NCT03988322	Activo, reclutando (sep 2022)	ECA	10 000
ILST (108, 109)	Internacional NCT02871856	Activo, no reclutando ni	ECA	2000 (4500)

Estudio	País, ID	Estado (finalización revista)	Tipo estudio	Nº pacientes
OaSiS trial (110)	EE. UU. NCT03291587	Finalizado ^a (feb 2021)	ECA	1100
Fuente: actualizado del informe EUnetHTA Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; ni: no informa. a: Sin resultados publicados.				

4.2.2. Características de los estudios incluidos

El estudio UKLS (10 publicaciones) es un estudio de viabilidad que, a pesar de cumplir los criterios de inclusión, no aporta datos sobre las variables de interés que se puedan utilizar en la evaluación de la efectividad clínica, por lo que no se detallará en mayor profundidad.

Los 8 estudios restantes (90 836 pacientes aleatorizados) presentaron diferencias en cuanto a las estrategias de cribado. En seis de ellos, las personas fueron asignados al grupo intervención (cribado con TCBD) o control (no cribado). En el DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD y NELSON, a los controles no se les aplicó ninguna técnica diagnóstica por imagen (basal o durante el seguimiento), a menos que existiera sospecha de CP. En DANTE, todos los pacientes tanto del grupo intervención como control, fueron sometidos a un examen inicial con Rx. A los controles no se le realizó ningún otro cribado durante el desarrollo del estudio, por lo que éste se clasificó como estudio que comparaba la TCBD frente al no cribado. Finalmente, LSS y NLST representan una comparación entre el cribado con TCBD y con Rx. Ambos estudios son ECA desarrollados en Estados Unidos.

En los controles, todas las variables de resultado se recogieron a través de formularios que, dependiendo del estudio, fueron consultas postales o telefónicas además de exámenes clínicos. Todos los estudios se realizaron en Europa (Italia, Dinamarca, Alemania, Países Bajos y Bélgica).

El tamaño muestral de los estudios osciló entre 3000 y 4000, excepto en NELSON y NLST que fue próximo a 16 000 y 53 500, respectivamente. La duración de la fase de cribado osciló entre 1 y 6 años, y el periodo de seguimiento previsto entre 5 y 10 años (en LSS la información sobre la duración del seguimiento no estaba disponible). En todos los estudios excepto en MILD y NELSON, el intervalo de cribado fue de 1 año. MILD fue el único estudio de tres brazos que realizó cribado anual o cada 2 años (bienal). Al inicio del estudio, los pacientes fueron asignados al azar al cribado anual o bienal y posteriormente comenzó la aleatorización a un grupo de control adicional, lo que dio lugar a grupos de diferente tamaño. En NELSON, el intervalo de cribado se amplió de 1 a 2 años y posteriormente a 2.5 años.

A continuación, en la tabla 4 se describen las principales características de los estudios incluidos y en los anexos 1.1 y 1.2 se recogen con más detalles las principales características de la intervención.

Tabla 4. Eficacia y seguridad de la TCBD: características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Nº pacientes	Intervención	Comparador	País, periodo reclutamiento	Duración fase cribado/ seguimiento estimado	Resultados ^a relevantes para pacientes
Cribado TCBD vs no cribado							
DANTE	ECA, multicentro	2811 • I: 1403 ^b • C: 1408 ^b	• Cribado anual TCBD • Rx y citología de esputo en el basal	• No Cribado • Examen médico anual • Rx y citología de esputo en basal	Italia, Mar 2001 a Feb 2006	4 años / ≥7 años	<u>Primario:</u> mortalidad por CP; mortalidad general. <u>Secundario:</u> incidencia de CP, tasa de resección.
DLCST	ECA, 1 centro	4104 • I: 2052 • C: 2052	• Cribado anual TCBD • Prueba de función pulmonar anual	• No Cribado • Prueba de función pulmonar anual	Dinamarca, Oct 2004 a Mar 2006	4 años / 10 años	<u>Primario:</u> mortalidad por CP. <u>Secundario:</u> mortalidad global, incidencia de CP, FP, calidad de vida relacionada con la salud.
ITALUNG	ECA, multicentro	3206 • I: 1613 • C: 1593	• Cribado anual TCBD • Invitación a un programa de prevención del tabaquismo	• No Cribado • Invitación programa de prevención del tabaquismo	Italia, 2004 a 2006	3 años / 10 años	<u>Primario:</u> mortalidad por CP <u>Secundario:</u> mortalidad global, sobrediagnóstico
LUSI	ECA, 1 centro	4052 • I: 2029 • C: 2023	• Cribado anual TCBD • Asesoramiento para dejar de fumar	• No Cribado • Asesoramiento para dejar de fumar	Alemania, Oct 2007 a Abr 2011	4 años / 9 años	<u>Primario:</u> mortalidad por CP <u>Secundario:</u> ni
MILD	ECA, 1 centro ^c	4099 ^d • I: 2376 Anual: 1190 Bienal: 1186 • C: 1723	• Cribado TCBD; dos brazos estudio (anual y bienal) • Prueba de función pulmonar basal • Invitación programa de prevención tabaquismo	• No cribado • Prueba de función pulmonar basal • Invitación programa de prevención tabaquismo	Italia, Sept 2005 a Ene 2011	6.2 años ^e / 10 años ^f	<u>Primario:</u> mortalidad por CP; mortalidad general <u>Secundario:</u> incidencia de CP, procedimientos para enfermedad pulmonar benigna
NELSON	ECA, multicentro	15 792 • I: 7900 • C: 7892	• Cribado TCBD a intervalos de 1, 2 y 2.5 años • Prueba de función pulmonar basal • Asesoramiento para dejar de fumar	• No cribado • Prueba de función pulmonar basal en una muestra • Invitación a asesoramiento para dejar de fumar	Países Bajos y Bélgica, 2003 (1ª ronda) y 2005 (2ª ronda)	5.5 años / 10 años	<u>Primario:</u> mortalidad por CP <u>Secundario:</u> calidad de vida relacionada con la salud
Cribado TCBD vs Rx							
LSS	ECA, multicentro	3318 • I: 1660 • C: 1658	• Cribado anual TCBD	• Cribado anual con Rx	EE.UU. Sept 2000 a Nov 2000	1 año / ni	<u>Primario:</u> Viabilidad de implementar un estudio sobre CP (reclutamiento, intervención, contaminación, prevalencia de hallazgos anormales, trabajo diagnóstico por resultados anormales)
NLST	ECA, multicentro	53 454 • I: 26 722 • C: 26 732	• Cribado anual TCBD	• Cribado anual Rx	EE.UU. Sept 2002 a Abr 2004	2 años / al menos 5 años	<u>Primario:</u> mortalidad por CP <u>Secundario:</u> mortalidad global, incidencia de CP.

Fuente: traducido del informe EUnetHTA.

Abreviaturas: C: grupo control; CP: cáncer de pulmón; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FP: falso positivo; I: grupo intervención; ni: no informa; Rx: radiografía de tórax; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

a: Los resultados primarios contienen información sin tener en cuenta su relevancia para esta evaluación. Las variables secundarias contienen únicamente información sobre los resultados relevantes disponibles para esta evaluación.

b: Los números difieren de los de las tablas de resultados. Tras la aleatorización, algunos participantes de ambos grupos de estudio fueron excluidos (errores de registro, ausencia de consentimiento o no elegibilidad).

c: diseñado originalmente como estudio multicéntrico, pero por restricciones económicas y organizativas se realizó como estudio monocéntrico.

d: planificado para reclutar 10 000 personas.

e: el estudio de diseño con una fase de cribado de 10 años.

f: duración real del seguimiento (la duración prevista no está clara).

4.2.2.1. Características de los pacientes

Los estudios incluyeron a hombres y mujeres fumadores (al menos 20 o 30 paquetes/año) o que dejaron de fumar hace menos de 10 años (15 años en el NLST). DANTE solo incluyó a hombres y NELSON, al inicio del estudio sólo reclutó hombres incorporando a las mujeres posteriormente durante el desarrollo del estudio. Los autores justificaron este hecho por la menor proporción de mujeres con exposición prolongada al consumo de tabaco en la población holandesa y por el mayor esfuerzo para reclutar el número de casos deseado. Por ello, el porcentaje de mujeres en NELSON es solo de un 16% aproximadamente, mientras que en los demás estudios es del 31% como mínimo. La edad de los participantes se estableció entre ≥ 49 y 75 años excepto en MILD, que fue el único que no fijó un límite máximo de edad.

En las tablas 5 y 6 se describen los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, así como las principales características de los pacientes.

Tabla 5. Eficacia y seguridad de la TCBD: criterios de inclusión y exclusión

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Cribado TCBD vs no cribado		
DANTE	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 60-74 años • Sexo: hombres • Hábito tabáquico: <ul style="list-style-type: none"> - fumadores - exfumadores (<10 años antes del reclutamiento) - ≥ 20 paq/año 	Comorbilidad severa con esperanza de vida ≤ 5 años; insuficiencia cardíaca grave; insuficiencia respiratoria grave; saturación de O_2 en reposo $< 94\%$; hipertensión no controlada; enfermedad vascular grave en fumadores activos; diabetes descompensada; otras alteraciones metabólicas graves; enfermedad renal; incapacidad para cumplir con el protocolo de seguimiento; demencia, esquizofrenia u otras enfermedades psiquiátricas graves; adicción a drogas o alcohol; condiciones que conlleven a una discapacidad grave; neoplasia maligna previa (excepto cáncer de piel no melanoma); cualquier cáncer, si fue tratado < 10 años; cáncer escamoso temprano de laringe/cavidad oral, < 5 años
DLCST	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 50-70 años • Sexo: hombres y mujeres • Hábito tabáquico: <ul style="list-style-type: none"> - fumadores - exfumadores (<10 años antes del reclutamiento y después de los 50 años de edad) - ≥ 20 paq/año 	Incapacidad de subir escaleras sin pausa (36 peldaños); peso corporal > 130 Kg; síntomas de CP; $FEV_1 \geq 30\%$ de lo normal en el basal; tratamiento previo de CP, mama, melanoma o adenocarcinoma renal; antecedentes de cualquier otro cáncer en los últimos 5 años, de tuberculosis en los últimos 2 años o cualquier enfermedad que reduzca la esperanza de vida a < 10 años; tomografía de tórax en el último año anterior al reclutamiento
ITALUNG	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 55-69 años • Sexo: hombres y mujeres • Hábito tabáquico: <ul style="list-style-type: none"> - fumadores - exfumadores (<10 años antes del reclutamiento), - ≥ 20 paq/año en los últimos 10 años 	Antecedentes de cáncer distinto del de piel no melanoma; estado de salud general que impida cirugía torácica
LUSI	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 50-69 años • Sexo: hombres y mujeres • Hábito tabáquico: <ul style="list-style-type: none"> - fumadores - exfumadores (<10 años antes del reclutamiento) - > 15 cigarrillos/día durante ≥ 25 años o > 10 cigarrillos/día durante ≥ 30 años 	Diagnóstico de cáncer hace ≤ 5 años; circunstancias médicas que impiden el tratamiento quirúrgico en caso de diagnóstico de CP; enfermedad grave que reduzca la esperanza de vida a < 10 años

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
MILD	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: ≥49 años • Sexo: hombres y mujeres • Hábito tabáquico: fumadores, exfumadores (<10 años antes del reclutamiento), ≥20 paq/año 	Diagnóstico de cáncer hace ≤5 años
NELSON	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 50-75 años (1928-1952) • Sexo: inicialmente hombres, mujeres posteriormente • Hábito tabáquico: <ul style="list-style-type: none"> - fumadores - exfumadores (<10 años antes del reclutamiento) - >15 cigarrillos/día durante ≥25 años o >10 cigarrillos/día durante ≥30 años 	Moderada o mala salud (autoinformada); incapacidad de subir 2 tramos de escaleras; peso corporal ≥140 Kg; reserva cardiopulmonar insuficiente para someterse a cirugía; cáncer de riñón, mama o melanoma (actual o previo); diagnóstico de CP hace ≤5 años o hace más de 5 años pero aún bajo tratamiento; tomografía de tórax <1 año antes de completar el primer cuestionario de estudio
Cribado TCBD vs Cribado Rx		
LSS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 55-74 años • Sexo: hombres y mujeres • Hábito tabáquico: <ul style="list-style-type: none"> - fumadores - exfumadores (<10 años antes del reclutamiento) - ≥30 paq/año 	Tomografía torácica o pulmonar hace ≤2 años; antecedentes de CP; tratamiento oncológico (excepto no melanoma); extirpación de una parte del pulmón o del pulmón completo; participación en otro ensayo de cribado de cáncer (incluido el estudio PLCO) o en un ensayo de prevención de cáncer distinto al estudio de cesación tabáquica
NLST	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 55-74 años • Sexo: hombres y mujeres • Hábito tabáquico: <ul style="list-style-type: none"> - fumadores - exfumadores (<15 años antes del reclutamiento) - ≥30 paq/año - Capacidad para tumbarse boca arriba levantando los brazos sobre la cabeza 	Dispositivos metálicos implantados en pecho o espalda como marcapasos; tratamiento o evidencia de cáncer distinto del no melanoma de piel o el carcinoma in situ hace ≤5 años; antecedentes de CP; extirpación de cualquier parte del pulmón (excluyendo biopsia con aguja); necesidad de suplementación de O ₂ domiciliario; participación en otro ensayo de cribado de cáncer o en un estudio de prevención del cáncer distinto al de cesación tabáquica; pérdida de peso inexplicable >6.8 Kg hace ≤12 meses; hemoptisis reciente; neumonía o infección respiratoria aguda tratada con ATB hace ≤12 semanas; tomografía de tórax hace ≤18 meses
<p>Fuente: traducido del informe EUnetHTA. Abreviaturas: ATB: antibióticos; FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; O₂: oxígeno; paq: paquetes; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis.</p>		

Tabla 6. Eficacia y seguridad de la TCBD: características basales de la población de estudio

Estudio	N	Edad media, años (DE)	Sexo M/H (%)	Fumador activo (%)	Consumo cigarrillos (mediana), paq-año (IQR)
Cribado TCBD vs no cribado					
DANTE					
Intervención	1264	64.6 (5.0) ^a	0/100	56.5	45.0 (28.5)
Comparador	1186	64.6 (4.1) ^a	0/100	57.4	45.0 (32.5)
DLCST					
Intervención	2052	57.9 (4.8)	44 ^a /56	75.3	36.4 (13.4) ^b
Comparador	2052	57.8 (4.8)	45 ^a /55	76.9	35.9 (13.4) ^b
ITALUNG					
Intervención	1613	60.9 (ni)	36/64	66	40 (ni)
Comparador	1593	60.7 (ni)	35/65	64	38 (ni)
LUSI					
Intervención	2029	55 ^c (ni)	35.1 ^a /64.8 ^a	62.1 ^a	ni
Comparador	2023	55 ^c (ni)	35.4 ^a /64.6 ^a	61.7 ^a	ni

Estudio	N	Edad media, años (DE)	Sexo M/H (%)	Fumador activo (%)	Consumo cigarrillos (mediana), paq-año (IQR)
MILD					
Intervención (anual)	1190	57 ^c (ni)	31.6/68.4	68.9	39 (ni)
Intervención (bienal)	1186	5 ^{bc} (ni)	31.5/68.5	68.3	39 (ni)
Comparador	1723	57 ^c (ni)	36.7/63.3	89.7	38 (ni)
NELSON					
Intervención	7900	58.0 (8.0) ^d	16.7/83.3	56.0	38 (19.8)
Comparador	7892	58.0 (8.0) ^d	16.2/83.8	55.1	38 (19.8)
Cribado TCBD vs Cribado Rx					
LSS		N (%)			N (%)
Intervención	1660	55-59 años: 616 (37.1) 60-64 años: 514 (31.0) 65-69 años: 337 (20.3) 70-74 años: 193 (11.6)	41.9/58.1	57.9	<40 paq/año: 300 (18.1) 44-55 ^e paq/año: 553 (33.3) 55-75 paq/año: 377 (22.7) >75 paq/año: 430 (25.39)
Comparador	1658	55-59 años: 624 (37.6) 60-64 años: 500 (30.2) 65-69 años: 348 (21.0) 70-74 años: 186 (11.2)	41.0/59.0	57.1	<40 paq/año: 289 (17.4) 44-55 ^e paq/año: 559 (33.7) 55-75 paq/año: 384 (23.3) >75 paq/año: 426 (25.7)
NLST					
Intervención	26 723 ^f	61.4 (5.0)	41.0/59.0	48.2	48.0 (27.0)
Comparador	26 733 ^g		41.0/59.0	48.3	48.0 (27.3)
<p>Fuente: traducido del informe EUnetHTA. Abreviaturas: DE: desviación estándar; H: hombres; IQR: rango intercuartílico; M: mujeres; N: número de personas aleatorizados (o incluidos); paq: paquetes; ni: no informa; Rx: radiografía de tórax; TCBD: tomografía computarizada baja dosis. a: cálculo propio; b: media (DE); c: mediana; d: mediana (IQR); e: no aclara a qué grupo se asignaron las personas con un consumo de 55 paq/año; f: incluye un duplicado, por lo tanto, hay una desviación con respecto a la tabla 4 características de los estudios y al anexo 1.1 características de la intervención; g: dos participantes fueron excluidos del análisis sin justificación, por lo que hay una desviación de las tablas de resultados.</p>					

4.2.2.2. Adherencia al cribado

La tasa de participación en el cribado varió entre el 81% y el 96%. DLCST, LUSI, MILD que utilizaron el diagnóstico habitual (no cribado) como comparador, informaron de una contaminación entre el 1% y el 7% (personas asignadas al grupo control que recibió una TCBD), aunque no está clara la validez de esta información. El NLST, con Rx como comparador, registró una contaminación del 4%, y los 4 estudios restantes (DANTE, ITALUNG, NELSON y LSS) no aportaron información al respecto.

En el anexo 1.3 se muestran las características del flujo de participación y la variación de la adherencia en las diferentes rondas de cribado.

4.2.2.3. Calidad y aplicabilidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se evaluó utilizando la herramienta RoB de la *Cochrane* obteniendo cuatro estudios un riesgo de sesgo bajo (DLCST, ITALUNG, LUSI y NELSON) y otros cuatro (DANTE, MILD, LSS y NLST) un riesgo de alto (anexo 1.4) debido a la incertidumbre sobre la generación de la secuencia de aleatorización (MILD, NLST), el cegamiento (DANTE, MILD y NLST) o la independencia de los resultados

(LSS). Además, en MILD se identificaron importantes diferencias en las características basales entre los grupos de intervención y control (edad, sexo, hábito tabáquico y consumo de paquetes/año) que dieron lugar a un riesgo de sesgo alto.

A nivel de resultados, en tres estudios (DLCST, ITALUNG y NELSON) la evaluación del riesgo de sesgo para la mortalidad (global y específica), las consecuencias de los FP y FN y el sobrediagnóstico se consideró bajo. En LUSI, aunque el riesgo de sesgo a nivel de estudio fue bajo, a nivel de desenlaces clínicos el riesgo de sesgo fue alto, debido en parte a las discrepancias en los resultados entre publicaciones. Para los eventos adversos, el único estudio que aportó información al respecto fue DANTE, obteniendo un riesgo de sesgo alto. Finalmente, en los estudios en los que el riesgo de sesgo a nivel de estudio se consideró alto (DANTE, MILD, NLST y LSS), existe inherente un riesgo de sesgo alto a nivel de desenlace, por lo que en estos estudios no se realizó una valoración específica a nivel de desenlace clínico.

En el apéndice 7 del informe completo de EUnetHTA se puede consultar el resultado de la valoración del riesgo de sesgo a nivel de desenlace (7).

En el anexo 1.6 de este informe, se presentan los perfiles de evidencia GRADE que, en términos generales indican un nivel de calidad de evidencia alto para los desenlaces mortalidad global, consecuencias de FP y sobrediagnóstico, calidad moderada para la mortalidad específica por CP y calidad baja para los eventos adversos. En términos de aplicabilidad, se consideró que la validez externa de la evidencia era alta, mostrando en el anexo 1.5 un resumen descriptivo del análisis de la aplicabilidad de los estudios.

4.2.3. Resultados clínicos

Todos los estudios aportaron información sobre mortalidad (general y específica por CP) y sobrediagnóstico (tabla 7). El cribado con Rx no se consideró un comparador adecuado para evaluar el efecto del cribado con TCBD en relación con las consecuencias de los resultados FP y FN, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o los eventos adversos en comparación con el diagnóstico habitual (no cribado). En consecuencia, para valorar estos desenlaces solo se tuvieron en cuenta los 6 estudios que compararon el cribado con TCBD frente al diagnóstico habitual (no cribado).

Tabla 7. Eficacia y seguridad de la TCBD: variables de resultados analizadas por los estudios incluidos

Estudio	Mortalidad		Morbilidad		CVRS
	Global y específica	Eventos adversos	Daños del cribado		
			Consecuencias de FP y FN	Sobrediagnóstico	
Cribado TCBD vs no cribado					
DANTE	•	•	•	•	-
DLCST	•	-	•	•	-
ITALUNG	•	-	•	•	-
LUSI	•	-	•	•	-

Estudio	Mortalidad	Morbilidad			CVRS
	Global y específica	Eventos adversos	Daños del cribado		
			Consecuencias de FP y FN	Sobrediagnóstico	
MILD	•	-	•	•	-
NELSON	•	-	•	•	-
Cribado TCBS vs Cribado Rx					
LSS	•	x	x	•	x
NLST	•	x	x	•	x

Fuente: traducido del informe EUnetHTA.
Abreviaturas: TCBD: tomografía computarizada de baja dosis, CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; Rx: radiografía de tórax; FP: falso positivo; FN: falso negativo.
 Datos notificados y evaluables.
 -: no proporciona información o los datos no fueron evaluables para el análisis del beneficio.
 x: para estas variables de resultado la radiografía de tórax no es un comparador adecuado para evaluar el efecto del cribado con TCBD frente al diagnóstico habitual (no cribado).

4.2.3.1. Mortalidad

Dado que en la actualización del informe de EUnetHTA no se localizó ningún estudio adicional que aportara información sobre este desenlace, se adoptarán los resultados obtenidos en el informe previo (7).

4.2.3.2. Mortalidad general

Se realizó un metanálisis con los datos aportados por seis estudios que compararon el cribado con TCBD frente al no cribado: tres con riesgo bajo de sesgo (DLCST, ITALUNG y NELSON) y otros tres con riesgo alto (DANTE, MILD y LUSI). Dada la heterogeneidad en el diseño de los estudios (intervalo de cribado, criterios de selección y evaluación de los hallazgos) se utilizó un modelo de efectos aleatorios, y se consideró el mayor período de seguimiento que osciló entre 8 y 11 años. El resultado del metanálisis no mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del cribado tanto en el análisis de los estudios con bajo riesgo de sesgo (IRR: 0.93, IC 95%: 0.69-1.26, p=0.43, I²: 51.4%) como en la combinación de todos los estudios (IRR: 0.95, IC 95%: 0.88-1.03, p=0.16, I²: 0%) (figura 2).

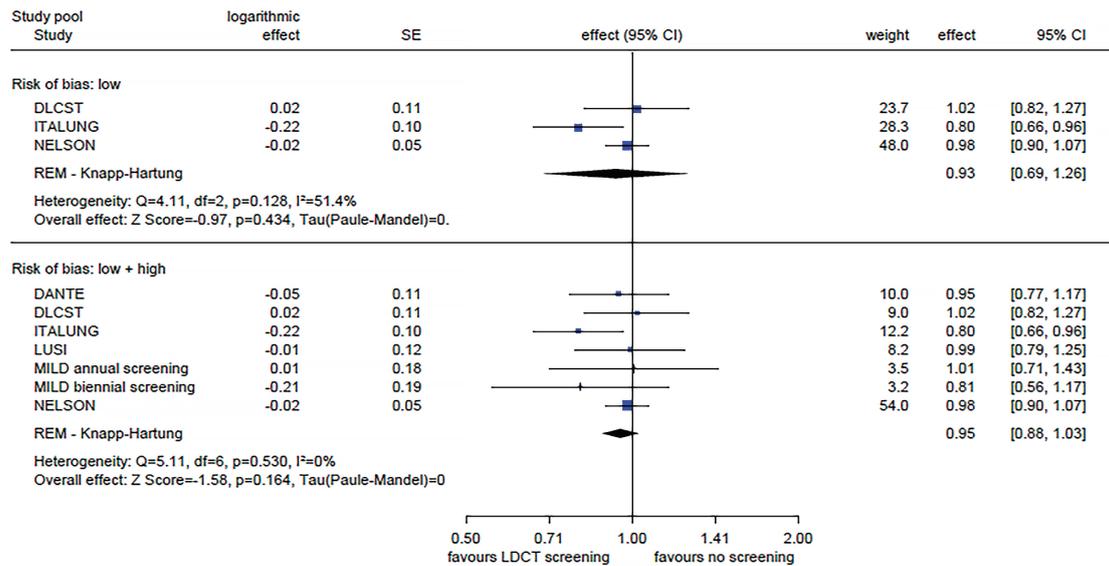
Para comparar el efecto del cribado con TCBD frente a la Rx, se utilizaron los datos de dos estudios con riesgo de sesgo alto (LSS y NLST), obteniendo resultados en la misma dirección (IRR: 0.97, IC 95%: 0.92-1.02, p=0.17, I²: 3.2%) (figura 3).

En la tabla 8 se presentan los resultados de mortalidad general, en las figuras 2 y 3 los diagramas *forest plots* del metanálisis y en el anexo 1.6 el perfil de evidencia GRADE.

Tabla 8. Eficacia TCBD: resultados de mortalidad global

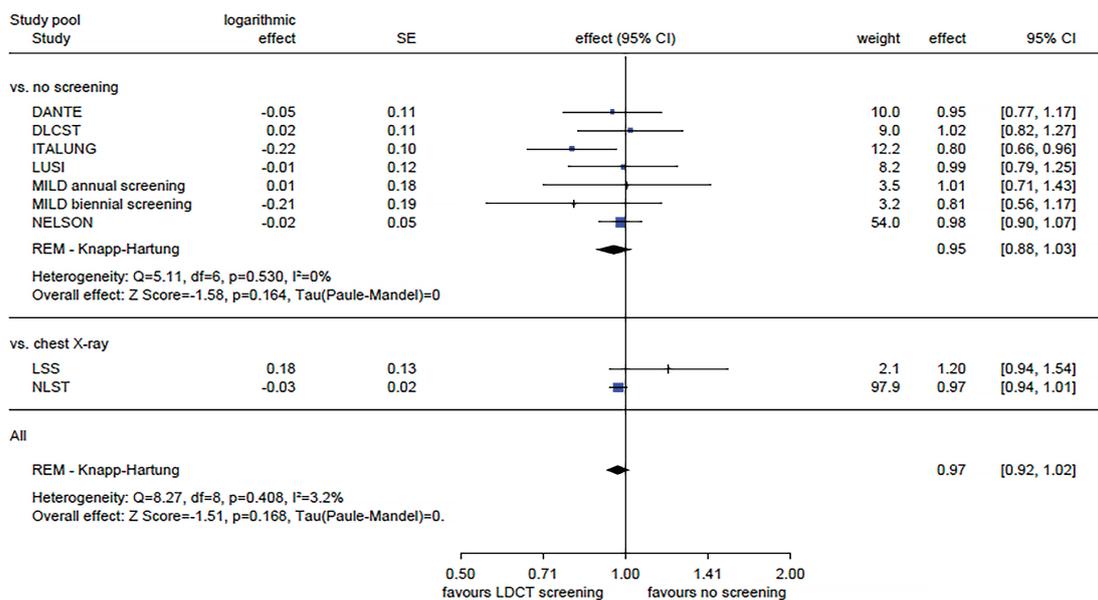
Estudio	Seguimiento	Intervención					Comparador					Intervención vs Comparador			
		N	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000 PYs ^a	N	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000PYs ^a	IRR	IC 95%	p	
			n	%				n	%						
Cribado TCBD vs no cribado															
DANTE	8.35 años (mediana)	1264	180	14.24	10 875	16.6 ^b	1186	176	14.84	10 104	17.4 ^b	0.95 ^c	(0.77-1.17)	ni	
DLCST	10 años	2052	165	8.0 ^b	19 439	8.4 ^b	2052	163	7.9 ^b	19 547	8.3 ^b	1.02 ^c	(0.82-1.27)	0.86	
ITALUNG	11.3 años (mediana)	1613	203	12.6 ^b	17 587	11.5 ^b	1593	246	15.4 ^b	17 051	14.4 ^b	0.80	(0.66-0.96)	0.02	
LUSI	≥7 años, media 8.8 años	2029	148	7.3 ^b	ni	Ni	2023	150	7.4 ^b	ni	ni	0.99 ^b	(0.79-1.25)	0.95	
MILD	Anual	10 años	1190	76	6.4 ^b	11 521	6.6 ^b	1723	106	6.2	16 210	6.5 ^b	ni ^e	ni ^e	ni
	Bienal		1186	61	5.1 ^b	11 562	5.3 ^b						ni ^e	ni ^e	ni
NELSON	10 años	7900	959	12.1 ^b	75 099 ^b	12.77 ^b	7892	974	12.3 ^b	74 785 ^b	13.02 ^b	ni ^e	ni ^e	ni	
Cribado TCBD vs Rx															
LSS	5.2 años (mediana)	1660	139	8.4 ^b	8 339	16.7	1658	116	7.0 ^b	8384	13.8	1.20	(0.94-1.54)	ni	
NLST	12.3 años (mediana)	26 722	5 253	19.7 ^b	ni	Ni	26 730	5366	20.1 ^b	ni	ni	0.97	(0.94-1.01)	ni	
<p>Fuente: traducido de EUnetHTA.</p> <p>Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; IRR: <i>incidence rate ratio</i>; n: número de participantes con el evento; N: número de participantes analizados; ni: no informa; PYs: personas-año; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis; RX: radiografía de tórax.</p> <p>a: para calcular el efecto absoluto se aplicó el IRR del metanálisis a la mediana del riesgo en el grupo control (riesgo basal).</p> <p>b: cálculo propio.</p> <p>c: razón de riesgos del modelo de riesgos proporcionales de COX.</p> <p>d: razón de riesgos del modelo de riesgos proporcionales de COX ajustada por edad.</p> <p>e: el estudio no aportó este dato, pero se pudo calcular para el metanálisis.</p>															

Figura 2. Mortalidad global: cribado TCBD vs no cribado (medida del efecto tasa de incidencia)



Fuente: tomado del informe previo EUnetHTA

Figura 3. Mortalidad global: análisis de sensibilidad, inclusión de los estudios que comparan cribado con TCBD vs Rx (medida del efecto tasa de incidencia)



Fuente: tomado del informe previo EUnetHTA

El resultado del metanálisis indica que el cribado de CP con TCBD produce ninguna o poca diferencia en la mortalidad global en comparación con el no cribado. La conclusión se basa en evidencia de alta calidad (la mayoría de los estudios proporcionaron evidencia de calidad alta).

Análisis por subgrupos

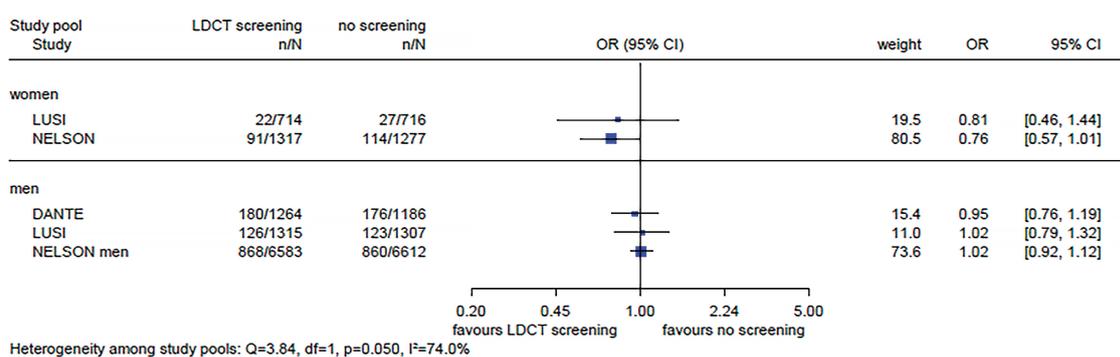
No fue posible realizar un análisis por subgrupos en función de la exposición al tabaco (p. ej., consumo de tabaco, condición de fumador) o la estrategia de cribado (p. ej., número de

rondas de cribado) ya que los estudios no se pudieron asignar a las categorías adecuadas o no había diferencias significativas entre los estudios con respecto a la característica.

Como variables de estratificación se incluyeron la antigüedad del aparato de TC (antiguos: el uso de equipos TC multicorte con <16 cortes *versus* nuevos: los equipos TC con ≥16 cortes; 8 estudios), el tamaño del centro (8 estudios), el sexo (4 estudios) y la duración del intervalo de cribado (1 estudio). El tamaño del centro se calculó relacionando el número de participantes reclutados con el número de centros, y se clasificó como pequeño, <3000 participantes por centro, o grande, ≥3000 participantes por centro. El análisis por subgrupos según la antigüedad del equipo de TC y el tamaño del centro de cribado incluyeron los mismos estudios. Los estudios que utilizaron equipos de TC más antiguos se realizaron en centros pequeños, mientras que los que utilizaron equipos de TC más nuevos se realizaron en centros grandes. Para analizar la influencia del sexo, se utilizaron los datos de los cuatro estudios disponibles (DANTE, LUSI, NELSON y NLST) y para valorar el efecto de la duración del intervalo de cribado se utilizaron los datos del estudio MILD, ya que el cribado se realizó anualmente o cada 2 años en los dos grupos de intervención.

En la comparación frente al no cribado, la prueba de homogeneidad o interacción no mostró significación estadística en ninguno de los análisis por subgrupos. En el análisis de sensibilidad, la inclusión de los estudios de cribado con Rx como comparador no modificó los resultados. En cuanto a la antigüedad del aparato de TC (p=0.11), el tamaño del centro (p=0.11), el sexo (p=0.05) o la duración del intervalo de cribado (p=0.38), el análisis por subgrupos no mostró ninguna interacción estadísticamente significativa, es decir, no mostró ninguna modificación del efecto (7).

Figura 4. Mortalidad global: análisis por sexo, cribado TCBD vs no cribado (medida del efecto odds ratio)



Fuente: tomado del informe previo EUnetHTA

Mortalidad específica por CP

Al igual que en el caso anterior, se realizó un metanálisis con los datos procedentes de seis estudios que compararon el cribado con TCBD frente al no cribado: tres con riesgo bajo de sesgo (DLCST, ITALUNG y NELSON) y otros tres con riesgo alto (DANTE, MILD y LUSI). De forma individual, 4 estudios (DANTE, DLCST, ITALUNG y LUSI) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de comparación y los dos restantes (MILD y NELSON) no aportaron información. Dada la heterogeneidad

en el diseño de los estudios, se utilizó un modelo de efectos aleatorios y se consideró el mayor período de seguimiento que osciló entre 8 y 11 años. La combinación de los tres estudios con riesgo de sesgo bajo no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (IRR: 0.80; IC 95%: 0.60-1.06; $p=0.07$, $I^2: 0\%$), y el análisis combinado de los estudios con riesgo de sesgo bajo y alto mostró un efecto estadísticamente significativo a favor del cribado con TCBD (IRR: 0.81; IC 95%: 0.72-0.91; $p=0.004$, $I^2: 0\%$) (figura 5).

Para comparar el efecto del cribado con TCBD frente a la radiografía de tórax, se utilizaron los datos de dos estudios con riesgo de sesgo alto (LSS y NLST) para el periodo de observación más largo (5 y 12 años desde la aleatorización). Solo uno de ellos (NLST) obtuvo una diferencia estadísticamente significativa a favor de la TCBD. El análisis de sensibilidad mostró resultados similares a la comparación del cribado con TCBD *versus* no cribado (IRR: 0.89, IC 95%: 0.82-0.96, $p=0.01$, $I^2: 0\%$) (figura 6).

A continuación, en la tabla 9 se presentan los resultados de mortalidad, en las figuras 5 y 6 los diagramas *forest plots* del metanálisis y en el anexo 1.6 el perfil de evidencia GRADE.

El resultado del metanálisis indica que el cribado de CP con TCBD probablemente reduce la mortalidad específica por CP en comparación con el no cribado. La conclusión se basa en evidencia de calidad moderada (se redujo un nivel porque la evaluación de los estudios con riesgo de sesgo bajo no mostraba diferencias estadísticamente significativas).

Tabla 9. Eficacia TCBD: resultados de mortalidad específica por CP

Estudio	Seguimiento	Intervención					Comparador				Intervención vs Comparador				
		N	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000 PYs ^a	N	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000 PYs ^a	IRR	IC 95%	p	
			n	%				n	%						
Cribado TCBD vs no cribado															
DANTE	8.35 años (mediana)	1264	59	4.66	10 875	5.4 ^b	1186	55	4.64	10 104	5.4 ^b	0.99 ^c	(0.69-1.43)	ni	
DLCST	≥9 años	2052	39	1.9 ^b	19 439	2.0	2052	38	1.9 ^b	19 547	1.9	1.03 ^c	(0.66-1.6)	0.88	
ITALUNG	11.3 años (mediana)	1613	58	3.6 ^b	17 587	3.3 ^b	1593	74	4.6 ^b	17 051	4.3 ^b	0.76	(0.54-1.07)	0.12	
LUSI	≥7 años, media 8.8 años	2029	29	1.4 ^b	ni	ni	2023	40	2.0 ^b	ni	ni	0.74 ^d	(0.46-1.19)	0.21	
MILD	Anual	10 años	1190	19 ^e	1.6 ^b	11 521	1.6 ^b	1723	40	2.3	16 210	2.5 ^b	ni ^g	ni ^g	ni
	Bienal		1186	21 ^f	1.8 ^b	11 562	1.8 ^b						ni ^g	ni ^g	ni
NELSON	10 años	7900	205 ^b	2.6 ^b	81 967 ^b	2.50 ^b	7892	263 ^b	3.3	81 633 ^b	3.22 ^b	ni ^g	ni ^g	ni	
Cribado TCBD vs Rx															
LSS	5.2 años (mediana)	1660	32	1.9 ^b	8 339	3.8	1658	26	1.6 ^b	8384	3.1	1.24	(0.74-2.08)	ni	
NLST	12.3 años (mediana)	26 722	1147	4.3 ^b	ni	ni	26 730	1236	4.6 ^b	ni	ni	0.92	(0.85-1.00)	0.05	

Fuente: traducido de EUnethHTA.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; IRR: *incidence rate ratio*; n: número de participantes con el evento; N: número de participantes analizados; ni: no informa; PYs: personas-año; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis; RX: radiografía de tórax.

a: para calcular el efecto absoluto se aplicó el IRR del metanálisis a la mediana del riesgo en el grupo control (riesgo basal).

b: cálculo propio.

c: razón de riesgos del modelo de riesgos proporcionales de COX.

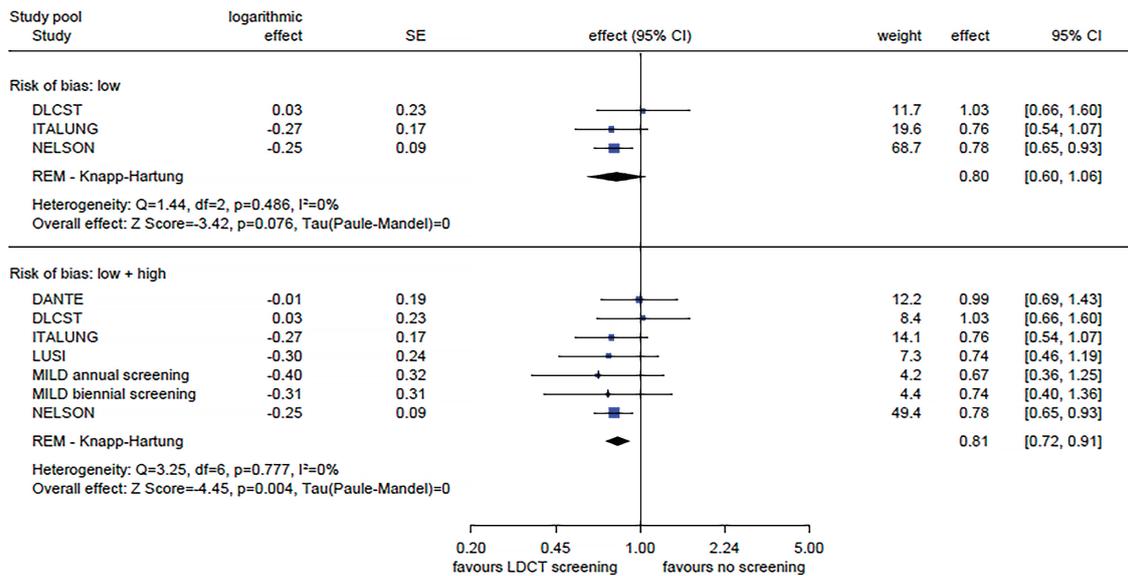
d: razón de riesgos del modelo de riesgos proporcionales de COX ajustada por edad.

e: en una persona no se proporcionó información sobre la causa de la muerte.

f: en dos personas no se proporcionó información sobre la causa de la muerte.

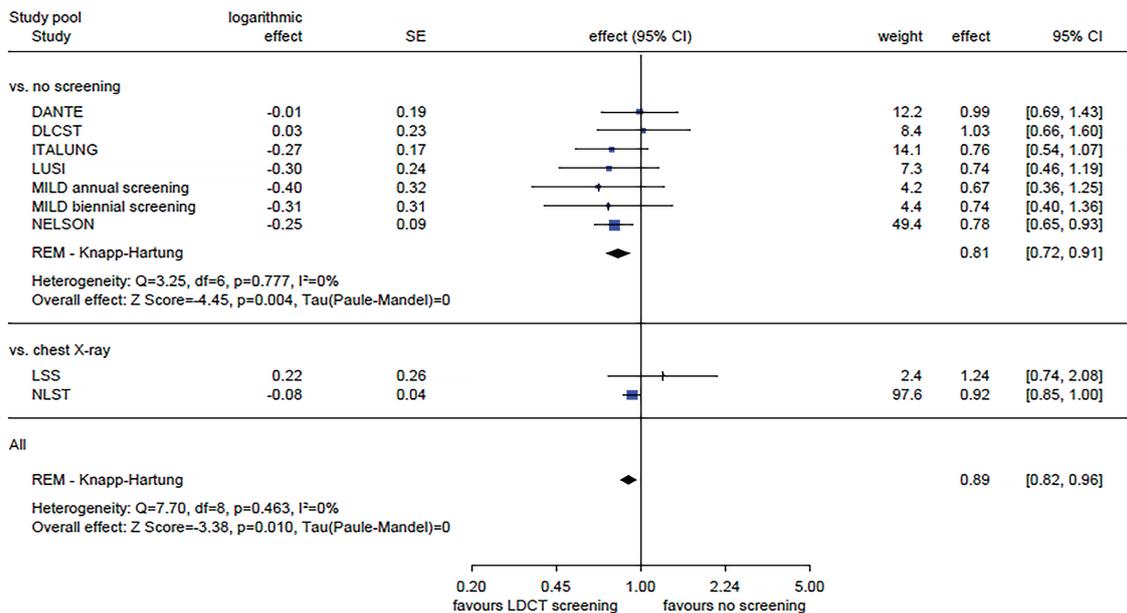
g: los estudios no aportaron este dato, pero se pudo calcular para el metanálisis.

Figura 5. Mortalidad específica por CP: cribado TCBD vs no cribado (medida del efecto de tasa de incidencia)



Fuente: tomado del informe previo EUnethTA

Figura 6. Mortalidad específica por CP: análisis de sensibilidad, inclusión de los estudios que comparan cribado con TCBD vs RX (medida del efecto tasa de incidencia)



Fuente: tomado del informe previo EUnethTA

Análisis por subgrupos

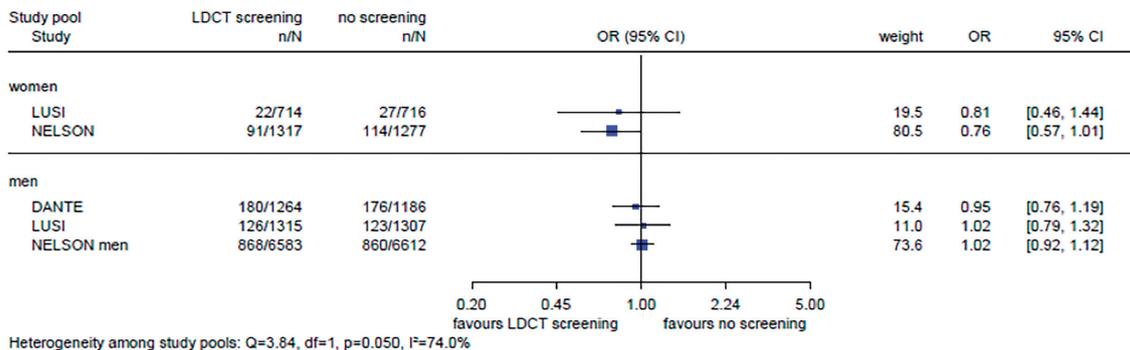
Al igual que en el caso anterior, no fue posible realizar un análisis por subgrupos en función de la exposición al tabaco o la estrategia de cribado ya que los estudios no se pudieron asignar a las categorías adecuadas o no había diferencias significativas entre los estudios con respecto a la característica. Como variables de estratificación se incluyeron la antigüedad del aparato de TC (8 estudios) y el tamaño del centro de cribado (8 estudios). El análisis por subgrupos según la antigüedad del equipo de TC y el tamaño del centro de cribado

incluyeron los mismos estudios. Los estudios que utilizaron equipos de TC más antiguos se realizaron en centros pequeños y los que utilizaron equipos más nuevos se realizaron en centros grandes. En la comparación frente al no cribado, el análisis por subgrupos no mostró ninguna modificación del efecto y al añadir los estudios que comparaban frente al cribado con radiografía de tórax, tampoco se encontró modificación del efecto.

Basándose en los análisis de subgrupos disponibles o las evaluaciones debidamente estratificadas de varios estudios, también fue posible analizar el efecto de la edad (NELSON), la duración del intervalo de cribado (MILD: cribado anual o bienal) y la presencia de EPOC (DLSCT). La prueba de interacción no mostró significación estadística en ninguno de los análisis de subgrupos. Cuando fue posible, se realizó un análisis de sensibilidad que incluía los estudios que comparaban el cribado con TCBD frente al cribado con Rx, obteniendo resultados en la misma dirección.

La prueba de homogeneidad o interacción no mostró significación estadística en ninguno de los análisis por subgrupos. No hubo modificación del efecto en la mortalidad específica por CP con respecto a la antigüedad del dispositivo de TC, el tamaño del centro, la presencia de EPOC, el sexo, la edad o la duración del intervalo de cribado (7).

Figura 7. Mortalidad específica por CP: análisis por sexo, cribado TCBD vs no cribado (medida del efecto tasa de incidencia)



Fuente: tomado del informe previo EUnetHTA

Beneficio sobre la mortalidad

En general, la calidad de la evidencia osciló entre alta y moderada (ver anexo 1.6 perfiles de evidencia GRADE). En relación con la mortalidad global, la mayoría de los estudios proporcionaron evidencia de alta calidad. En este sentido, el cribado de CP con TCBD produce poca o ninguna diferencia en la mortalidad global comparado con el no cribado. En cuanto a la mortalidad específica por CP, la calidad de la evidencia se redujo un nivel pasando a moderada porque la evaluación de los estudios con riesgo de sesgo bajo no mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Por lo tanto, el cribado de CP con TCBD probablemente reduce la mortalidad específica por CP en comparación con el no cribado.

La estimación del efecto absoluto fue de 5 muertes menos por cada 1000 personas (IC 95%: -3 a 12) en la mortalidad global y 5 muertes menos por cada 1000 personas (IC

95%: 3-8) en la mortalidad específica por CP en unos 10 años, observando que los efectos absolutos y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) eran de una magnitud similar. Sin embargo, hay que destacar que el IC de la mortalidad global incluye el valor de no efecto, lo que significa que la TCBD puede estar asociada a entre 3 muertes más y 12 muertes menos comparado con el no cribado. En base a los datos analizados procedentes de 33 703 personas (17 234 sometidas a cribado y 16 469 controles) se estima que el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte por CP sería de 166 en 10 años (IC 95%: 104.8-401.3) y la reducción absoluta de riesgo del 0.01%, lo que indicaría que de cada 100 personas cribadas se evitaría una muerte más en el grupo cribado con TCBD comparado con el no cribado.

4.2.3.2. Morbilidad

Dado que en la actualización del informe de EUnetHTA no se localizó ningún estudio adicional que aportara información sobre este desenlace, se adoptarán los resultados obtenidos en el informe previo. Los eventos adversos pueden ocurrir en ambos grupos, intervención y control, por lo que son diferentes de las variables de resultado recogidas en el apartado de Riesgos del Cribado (7).

Eventos adversos

Solo un estudio con riesgo de sesgo alto proporcionó datos al respecto (DANTE). Comparó el cribado con TCBD frente al no cribado y aportó información sobre los eventos adversos tras la cirugía y los eventos adversos de gravedad ≥ 3 tras la cirugía.

Los resultados se presentaron sobre el periodo de observación más largo desde la aleatorización (máximo 8 años). El análisis de los datos mostró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de eventos adversos tras la cirugía por hallazgos sospechosos en contra del cribado con TCBD (OR: 3.48, IC 95%: 1.41–8.62, $p=0.004$), al igual que en el caso de los eventos adversos de gravedad ≥ 3 (OR: 4.25, IC 95%: 0.92-19.69, $p=0.04$). En base a los datos analizados (N=2450 personas) se estima que por cada 81 personas cribadas se registraría un evento adverso tras la cirugía, y por cada 184 personas cribadas se registraría un evento adverso de gravedad ≥ 3 .

En el grupo sometido a cribado, se registraron complicaciones postoperatorias en 22 personas (28.6%). En nueve de ellas fueron de gravedad ≥ 3 y tres fallecieron en el postoperatorio (tasa mortalidad: 4%): una de una fístula broncopleurales después de una lobectomía, otra por síndrome de dificultad respiratoria después de neumonectomía, y la última experimentó muerte súbita cardíaca 8 días después una lobectomía. El resto de complicaciones incluyeron: fuga de aire con/sin infección (n=6), atelectasia (n=3), hemorragia (n=3), lesión del nervio recurrente (n=2), infarto del lóbulo remanente (n=2), neumonía grave (1), infección (1), fiebre prolongada (n=1). En el grupo control, 6 personas experimentaron complicaciones postoperatorias (19%); en dos de ellas fueron de gravedad ≥ 3 , falleciendo una persona por fístula broncopleurales y síndrome de dificultad respiratoria después de neumonectomía (tasa mortalidad: 3%). El resto de complicaciones fueron de tipo cardíaco (n=2), fuga de aire (n=2) y quilotórax (n=1).

En la tabla 10 se presentan los resultados del estudio y en el anexo 1.6 el perfil de evidencia GRADE. Debido a la ausencia de los datos necesarios, no se pudo realizar un análisis por subgrupos.

Beneficio sobre los eventos adversos

La calidad de la evidencia para la variable importante eventos adversos se clasificó como baja (ver anexo 1.6 perfiles de evidencia GRADE). En el estudio DANTE, la calidad de la evidencia se redujo en dos niveles debido al elevado riesgo de sesgo e imprecisión, ya que los resultados se basan en un estudio relativamente pequeño que conlleva a un gran intervalo de confianza. En conclusión, el cribado de CP con TCBD puede aumentar los eventos adversos en comparación con el no cribado.

En la tabla 10 se muestran los eventos adversos asociados al cribado de CP reportado por el estudio incluido.

Tabla 10. Seguridad TCBD: resultados sobre eventos adversos

Estudio	Periodo observación	Intervención				Comparador				Intervención vs Comparador			NNC
		Personas	Cirugía	Casos ^a con EA		Personas	Cirugía	Casos ^a con EA		OR	IC 95%	p	
		N	n	n	Por pers incluida %	N	n	n	Por pers incluida %				
Cribado TCBD vs no cribado													
DANTE													
EA tras la cirugía por hallazgos sospechosos	Final del periodo de observación, máximo 8 años	1264	77	22	1.7 ^b	1186	31	6	0.5 ^b	3.48 ^b	(1.41-8.62) ^c	0.004 ^d	-81.00
EA de gravedad $\geq 3^{\circ}$ tras la cirugía por hallazgos sospechosos		1264	77	9	0.7 ^b	1186	31	2	0.2 ^b	4.25 ^b	(0.92-19.69) ^c	0.046 ^f	-184.03
<p>Fuente: traducido de EUnethTA. Abreviaturas: EA: evento adverso; IC: intervalo de confianza; n: número de personas con el evento; N: número de personas analizadas; NNC: número necesario de personas a cribar para evitar un evento; OR: odds ratio. a: se asume que el número de casos reportados con EA se corresponde con el número de personas con EAs. b: cálculo propio. c: cálculo propio (asintótico) d: cálculo propio (prueba exacta incondicional, según el método CSZ (111)) e: no especifica más. f: cálculo propio (prueba exacta incondicional, según el método CSZ (111)). Discrepancia entre el valor p (exacto) y el IC (asintótico) debido a los diferentes métodos de cálculo.</p>													

4.2.3.3. Riesgos del cribado

Para valorar los daños derivados del cribado se analizaron los siguientes desenlaces: las consecuencias de los resultados falsos (positivos y negativos) y el sobrediagnóstico.

Consecuencias de los resultados falso negativo (FN) y falso positivo (FP)

Ninguno de los estudios incluidos aportó información sobre las consecuencias de los FN del cribado.

Para valorar las consecuencias de los FP se utilizaron los datos de los participantes que en el proceso de cribado obtuvieron un resultado positivo y cuya sospecha no se confirma en la evaluación diagnóstica invasiva posterior, es decir, no obtienen confirmación histológica o citológica. Se utilizaron los datos de los procedimientos puramente diagnósticos y los datos de los procedimientos terapéuticos quirúrgicos en el caso de no poder separarlos claramente. Esta situación se produce cuando ambos se pueden realizar en una única intervención, como la VATS (cirugía videotoroscópica). No se consideraron los hallazgos sospechosos que únicamente fueron examinados mediante pruebas diagnósticas de imagen, como otra TC al cabo de unos meses ya que no entran en esta definición. El periodo de observación considerado fue el momento en que se completó la fase de cribado en cada estudio.

Globalmente, tres estudios con riesgo de sesgo bajo (DLCST, ITALUNG y NELSON) y tres estudios con riesgo de sesgo alto (DANTE, MILD y LUSI) aportaron información sobre FP. En los estudios, la necesidad de un procedimiento diagnóstico invasivo solo se registró para el grupo de intervención, excepto en DANTE. Por otra parte, aunque todos los estudios compararon el cribado con TCBD frente al no cribado, en DANTE todos los participantes, con independencia del grupo asignado, se sometieron a una Rx y a una citología de esputo tres días antes del inicio del estudio, por lo que hay incertidumbre en si la diferencia entre ambos grupos se debe únicamente al cribado con TCBD. También se observó cierta heterogeneidad entre los estudios en la presentación de los datos: algunos aportaron datos agregados de intervenciones y biopsias, mientras que otros informaron de cada técnica de forma individual. En algunos estudios se dispone de información sobre diversas alternativas que muestran un alto impacto en el número de eventos. En consecuencia, para este desenlace no se proporciona una estimación global, sino un rango (mínimo-máximo) de las estimaciones del efecto de los estudios individuales.

En términos generales, entre el 0.1% y el 1.5% de los participantes invitados al cribado recibieron una prueba diagnóstica invasiva como consecuencia de un resultado FP, y en el 0.1-1.3% de los participantes con hallazgos benignos se realizó una cirugía. Los participantes que experimentaron una consecuencia derivada de un resultado FP oscilaron entre el 0.1% y el 1.5%. Solo dos estudios (DLCST y NELSON) reportaron complicaciones de la cirugía en participantes con resultados benignos. En el DLCST, dos de cada siete participantes que se sometieron a una cirugía con resultado benigno sufrieron una complicación de carácter menor, lo que representa el 0.1% de los participantes invitados al cribado. En el NELSON, solo se registraron las complicaciones derivadas de la toracotomía o la VATS, registrando 3 complicaciones graves (0.04%) y 20 leves (0.3%) entre los pacientes con resultado benigno sometidos a cirugía. En la tabla 11 se presentan los principales resultados de los estudios.

En resumen, los datos de los estudios indican que el cribado de CP con TCBD provoca daños derivados de los resultados FP en comparación con el no cribado (calidad de la evidencia alta).

Tabla 11. Seguridad TCBD: consecuencias de los falsos positivos del cribado

Estudio	Periodo observación	N	Personas con evento	
			n	%
Resultados grupo de cribado TCBD				
DANTE^a				
Cirugía ^b con hallazgos benignos	Toda la fase de cribado	I: 1264 C: 1186	I: 17 C: 5	I: 1.3 C: 0.4
DLCST				
Cirugía ^c con hallazgos benignos	1 año después del último cribado	2052	7	0.3 ^d
Complicaciones menores tras cirugía con hallazgo benigno		2052	2 ^e	0.1 ^d
ITALUNG				
FBS negativa	Toda la fase de cribado (4 rondas, T0 – T3)	1613	16 ^f	1.0 ^d
Resección con patología pulmonar benigna		1613	4	0.2 ^d
LUSI				
Biopsias por hallazgos benignos	1º ronda cribado	2029	30	1.5
	2º ronda cribado	2000	19	1.0 ^d
	3º ronda cribado	1978	12	0.6 ^d
	4º ronda cribado	1954	16	0.8 ^d
	5º ronda cribado	1925	13	0.7 ^d
MILD				
Procedimiento ^g diagnóstico invasivo con hallazgos benignos	7.3 años (mediana)	Cribado anual: tras 7 rondas		
		1190	1	0.1 ^d
		Cribado bienal: tras 4 rondas		
		1186	3	0.3 ^d
Resección pulmonar con histología benigna	10 años	Cribado anual		
		1190	0	0
		Cribado bienal		
		1186	3	0.3 ^d
NELSON				
Procedimientos ⁱ diagnósticos invasivos tras uno o más FP	Tras 3 rondas de cribado ^h	7915	67	0.8 ^d
Complicaciones graves ^j tras cirugía ^k en pacientes con hallazgos benignos	Abr 2004 a Dic 2008 ^h	7915	3	0 ^{d,l}
Complicaciones menores ^m tras cirugía ^k en pacientes con hallazgos benignos		7915	20	0.3 ^d

Fuente: traducido del informe EUnetHTA.
Abreviaturas: C: comparadores, FBS: fibrobroncoscopio, FP: falso positivo, I: intervención, N: número de personas invitadas al cribado, TCBD: tomografía computarizada de baja dosis, VATS: video toracoscopia.
a: en ambos grupos de estudio, se realizaron Rx y citología de esputo a los 3 días del inicio del estudio. Este estudio solo aportó información para este criterio. **b:** mediastinoscopias, resecciones en cuña VATS, resecciones en cuña abierta y biopsia VATS. **c:** VATS. **d:** cálculo propio. **e:** una persona con fuga aérea durante más de 7 días y otra con fibrilación auricular. **f:** en 6 casos se diagnosticó CP en un examen posterior. **g:** punción transtorácica con aguja fina, FBS y aguja fina transbronquial. **h:** la fase de cribado no estaba finalizada en el momento de la recogida de los datos, pero para una gran mayoría. **i:** 61 intervenciones (mediastinoscopia, esternotomía, VATS, toracotomía) y 6 biopsias transtorácicas. **j:** las complicaciones graves incluyeron hemorragia que precisó reintervención, empiema, neumonía, infarto de miocardio, insuficiencia renal, ictus postoperatorio, arritmia cardíaca crítica y embolia pulmonar, paro respiratorio e insuficiencia cardíaca postoperatoria con edema pulmonar, quilotórax, hemotórax y complicaciones que requieren reintervención quirúrgica y laparotomía. **k:** solo se notificaron complicaciones para casos leves sometidos a VATS o toracotomía; se desconocen las complicaciones para todos los casos sometidos a cirugía con hallazgos benignos. **l:** 0.04 redondeado a 0. **m:** complicaciones que no ponen en peligro la vida del paciente.

Análisis por subgrupos

No fue posible realizar un análisis por subgrupos sobre las consecuencias de los resultados falsos ya que no se disponía de datos utilizables.

Tan solo en el caso de los resultados de cribado falsos positivos, el estudio MILD proporcionó datos desglosados para los intervalos de cribado anual y bienal. Sin embargo, de las tres resecciones pulmonares por histología benigna, todas las intervenciones se realizaron en el grupo de cribado bienal. Teniendo en cuenta que el número total de estas intervenciones fue muy bajo, este resultado no es muy fiable y no se interpreta como una interacción.

Sobrediagnóstico

Para valorar el sobrediagnóstico se utilizaron de los datos procedentes de 6 estudios que comparaban el cribado con TCBD frente al no cribado: tres con riesgo de sesgo bajo (DLCST, ITALUNG y NELSON) y de otros tres con un riesgo de sesgo alto (DANTE, LUSI y MILD), y para la comparación del cribado con TCBD frente a Rx, se disponía de los datos de dos estudios (LSS y NLST) con un riesgo de sesgo alto.

En los ocho estudios el periodo de observación de los participantes de ambos grupos continuó aproximadamente 5 años después de finalizar la fase de cribado. Además, todos registraron una alta tasa de participación (adherencia al cribado) y una baja contaminación, por lo que se consideraron adecuados para calcular el riesgo de sobrediagnóstico (esta cuestión se aborda en la conclusión sobre la calidad de la evidencia).

Se observó que la proporción de sobrediagnósticos variaba tanto entre los estudios que impidió realizar una estimación global ya que no podría interpretarse correctamente. Aspectos concretos que explicarían esta heterogeneidad, como los aspectos individuales de la estrategia de cribado o las características de la población del estudio, no pudieron ser identificados. La heterogeneidad era menos clara en la proporción de sobrediagnósticos de las personas invitadas al cribado, por lo que fue posible realizar una estimación global en la comparación con el no cribado, pero el IC asociado era tan amplio como el rango de los estimadores puntuales de los estudios individuales, por lo que el estimador agrupado no proporcionaba información adicional. Con el objetivo de presentar los resultados de forma transparente y uniforme, se presenta la proporción de sobrediagnósticos para ambos valores de referencia como un rango (mínimo-máximo) de las estimaciones puntuales de los estudios individuales.

Sobrediagnóstico relacionado con las personas invitadas al cribado

Entre los estudios que compararon el cribado con TCBD frente al no cribado, ITALUNG fue el único en el que se diagnosticaron menos CP en el grupo de intervención que en el grupo de control. Tampoco se encontró sobrediagnóstico en el grupo de cribado bienal del estudio MILD. Los estudios DANTE y DLCST, presentaron los mayores riesgos de sobrediagnóstico con un 2.2% y un 2.1%, respectivamente, oscilando el resto entre el 0.6% en NELSON y el 1.4% en MILD (grupo de cribado anual). En los estudios que comparaban

el cribado con TCBD con el cribado con Rx, se obtuvo un riesgo de sobrediagnóstico del 1.2% y el 0.1% (tabla 12).

Sobrediagnóstico relacionado con las personas diagnosticadas con CP durante la fase de cribado

Para calcular el riesgo de sobrediagnóstico en presencia de un diagnóstico de CP, se utilizaron los datos de 4 estudios que utilizaron como comparador el no cribado (DLCST, ITALUNG, LUSI y NELSON) y 1 estudio que comparaba frente a Rx (NLST). El resultado del DLCST llamó especialmente la atención, ya que mostraba un riesgo de sobrediagnóstico del 63.2% (calculado utilizando como denominador el número total de diagnósticos de CP en el grupo de intervención). En LUSI y NELSON, el riesgo de sobrediagnóstico fue del 28.6% y del 16.2%, respectivamente, y en ITALUNG, no se detectó ningún sobrediagnóstico. En el estudio NLST se calculó un riesgo de sobrediagnóstico del 2.8% en comparación con el cribado con radiografía de tórax (tabla 12).

Análisis por subgrupos

Como no se realizó un metanálisis para este desenlace, no se calcularon pruebas de interacción, motivo por el cual, los resultados de los subgrupos se presentan en forma de tabla (tabla 13) y se evalúan cualitativamente.

En dos estudios (DANTE y NELSON), solo se registraron resultados para los hombres, mientras que en otros dos (LUSI y NLST) se proporcionaron datos desglosados por sexo. En ambos casos los datos no sugieren que exista una modificación del efecto en función del sexo.

En el estudio MILD se disponía de datos del cribado anual y bienal. Sobre los intervalos de cribado, las diferencias numéricas en la proporción de sobrediagnóstico entre los dos grupos de cribado son probablemente aleatorias. Así lo sugiere el hecho de que existe solapamiento entre los IC 95% para los dos estimadores que contienen las estimaciones puntuales del otro grupo. Por lo tanto, este resultado tampoco indica que exista una modificación del efecto por el intervalo de cribado en el sobrediagnóstico.

Conclusión sobre calidad de la evidencia y declaración de beneficios respecto al sobrediagnóstico

El riesgo de sobrediagnóstico se puede extraer con evidencia de alta calidad de ECA si se cumplen al menos los siguientes criterios (112):

1. Al grupo de intervención se le ofrece una estrategia de cribado (medida de detección temprana y en caso necesario, tratamiento) durante un periodo de tiempo determinado (fase de cribado, periodo 1).
2. Esta estrategia de cribado no se ofrece en el grupo de control (periodo 1).
3. Ambos grupos son objeto de seguimiento tras el periodo 1 sin aplicar más medidas de detección temprana durante un periodo suficiente (periodo 2).

Todos los estudios cumplen el primer criterio. En el caso de los estudios que comparan el cribado con TCBD frente a Rx, se asumía que el cribado con Rx era comparable con el no cribado. En consecuencia, todos los estudios también cumplen el segundo criterio. Sin embargo, una baja tasa de participación (adherencia al cribado) en el grupo intervención y un alto nivel de contaminación en el grupo control podrían distorsionar los resultados e infraestimar el riesgo de sobrediagnóstico (106). De los 8 estudios incluidos, 4 informaron de una contaminación entre el 1% y el 7%, y de los otros no se dispone de información. Las tasas de participación (adherencia al cribado) variaron entre el 96% y el 81%.

Para estimar adecuadamente el riesgo de sobrediagnóstico es necesario un periodo de seguimiento suficiente tras la fase de cribado. El tiempo mínimo del periodo 2 debe corresponder al tiempo de adelanto diagnóstico (*lead time*), y si es posible debe ser significativamente más largo, ya que de lo contrario se sobreestimaría el riesgo de sobrediagnóstico. Este adelanto es el periodo de tiempo entre la detección de la enfermedad mediante cribado y el momento en que debería ser diagnosticada por la aparición de síntomas. El adelanto en el momento del diagnóstico no se puede observar y solo se puede estimar (113). Patz et al (114) estimaron la fase preclínica o adelanto diagnóstico para el CPCNP en 3.6 años de media. A diferencia de los CPCNP, los CPCP, que representan aproximadamente el 15% de todos los CP, progresan más rápidamente.

Los datos del estudio DLCST se refieren a un periodo de observación de 5 años tras finalizar la fase de cribado. DANTE, MILD y NELSON informan para un periodo de seguimiento ligeramente menor y NLST e ITALUNG para un seguimiento mayor. El periodo más corto se registró en LUSI, con una media de 3.8 años. En el caso del estudio LSS, no se disponía de datos de seguimiento tras el cribado. A excepción de este estudio (LSS), la duración del periodo 2 se considera suficiente en todos los demás estudios, por lo que se considera que el criterio 3 también se cumple.

Para clasificar la calidad de la evidencia en el resultado del sobrediagnóstico, también hay que tener en cuenta la heterogeneidad analizada anteriormente. El diagnóstico del CP requiere confirmación diagnóstica histológica o citológica. Se puede suponer que casi todos los diagnósticos de CP también fueron tratados. Cada procedimiento diagnóstico y terapéutico conlleva un riesgo de efectos secundarios y complicaciones.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, la calidad de la evidencia relativa al sobrediagnóstico se considera alta (ver anexo 1.6 perfiles de evidencia GRADE). En conclusión, el cribado de CP con TCBD provoca daños en comparación con el no cribado en el sentido del sobrediagnóstico, por las pruebas diagnósticas invasivas y los tratamientos resultantes, incluidas las complicaciones y los efectos secundarios asociados.

Tabla 12. Seguridad TCBD: resultados de sobrediagnóstico

Estudio	Observación	Intervención					Comparador				Riesgo sobrediagnóstico, % ^{a,b} (IC 95%) ^{a,b}		
		N _s	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000 PYs	N _c	Personas con evento	PYs	Eventos por 1000 PYs	Invitados al cribado	Diagnosticadas en fase cribado	
			S ₁	S ₂				C ₂					
Cribado TCBD vs no cribado													
DANTE	8.35 años (mediana)	1264	ni	104	ni	ni	1186	72	ni	ni	2.2 (0.1-4.2)	ni	
DLCST	≥9 años	2052	68	96	19 439	4.9 ^a	2052	53	19 547	2.7 ^a	2.1 (1.0-3.2)	63.2 (29.0-137.8)	
ITALUNG	11.3 años (mediana)	1613	42	91	16 870	5.4 ^a	1593	100	17 306	5.8 ^a	0 ^c (0-1.1)	0 ^c	
LUSI	≥7 años, media 8.8 años	2029	63	85	ni	ni	2023	67	ni	ni	0.9 (0-2.0)	28.6 (6.0-135.9)	
MILD	Anual	10 años	1190	ni	58	11 285 ^a	5.1 ^a	1723	60	16 210	3.7 ^a	1.4 (0-3.1)	ni
	Bienal		1186	ni	40	11 429 ^a	3.5 ^a					0 ^c (0-1.5)	ni
NELSON (solo hombres)	10 años	6583	247	344	ni	5.58	6612	304	ni	4.9	0.6 (0-1.4)	16.2 (4.2-61.8)	
Cribado TCBD vs Rx													
LSS	1 año	1660	ni	40	ni	ni	1658	20	ni	ni	1.2 (0.3-2.1)	ni	
NLST	11.3 años (mediana)	26 722	720	1701	ni	6.38	26 730	1681	ni	6.3	0.1 (0-0.5)	2.8 (0.0-742.1)	

Fuente: traducido de EUnethTA.

Abreviaturas: C₂: número de participantes diagnosticados de CP en el grupo control al final del periodo de observación; IC: intervalo de confianza; N_c: número de personas en el grupo control; N_s: número de personas en el grupo de cribado; ni: no informa; PYs: personas-año; S₁: número de personas con diagnóstico de CP en el grupo de cribado al final de la fase de cribado; S₂: número de personas con diagnóstico de CP en el grupo de cribado al final del periodo de observación; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis; Rx: radiografía de tórax.

a: cálculo propio.

b: estimadores negativos se establecieron en 0.

c: menos casos de CP se diagnosticaron en el grupo intervención que en el control, por eso no se ha detectado sobrediagnóstico.

Tabla 13. Seguridad TCBD: resultados de sobrediagnóstico en función del sexo

Estudio	Observación	Intervención					Comparador				Riesgo sobrediagnóstico	
		N _s	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000 PYs	N _c	Personas con evento	PYs	Eventos por 1000 PYs	Invitados al cribado	Diagnosticadas en fase cribado
			S ₁	S ₂				C ₂			% ^{a,b} (IC 95%) ^{a,b}	% ^a (IC 95%) ^a
Cribado TCBD vs no cribado												
LUSI												
Mujeres	≥7 años,	714	20	26	ni	ni	716	21	ni	ni	0.7 (0-2.6)	25.0 (1.2-540.9)
Hombres	media 8.8 años	1315	43	59	ni	ni	1307	16	ni	ni	1.0 (0-2.5)	30.2 (5.0-184.2)
Cribado TCBD vs Rx												
NLST												
Mujeres	6.5 años (mediana)	10 953	ni	434	ni	63.8 ^a	10 969	395	ni	58.0 ^a	0.4 (0-0.9)	ni
Hombres		15 769	ni	655	ni	67.8 ^a	15 761	574	ni	59.4 ^a	0.5 (0.1-0.9)	ni
<p>Fuente: traducido de EUnethHTA.</p> <p>Abreviaturas: C₂: número de participantes diagnosticados de CP en el grupo control al final del periodo de observación; IC: intervalo de confianza; N_c: número de personas en el grupo control; N_s: número de personas en el grupo de cribado; ni: no informa; PYs: personas-año; S₁: número de personas con diagnóstico de CP en el grupo de cribado al final de la fase de cribado; S₂: número de personas con diagnóstico de CP en el grupo de cribado al final del periodo de observación; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis; Rx: radiografía de tórax.</p> <p>a: cálculo propio.</p> <p>b: estimadores negativos se establecieron en 0.</p>												

4.2.3.4. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Ninguno de los estudios incluidos aportó información sobre la CVRS o no eran útiles para la evaluación del beneficio.

4.2.4. Beneficios y riesgos del cribado

Beneficios

Los estudios indican que el cribado con TCBD probablemente reduce el riesgo de morir por CP en los (ex) grandes fumadores. El cribado evitaría que aproximadamente 5 de cada 1000 personas (IC 95%: 3-8) fallezcan de CP en aproximadamente 10 años. Sin embargo, no se demuestra estadísticamente que la mortalidad global también mejore con el cribado. Puede suceder que, debido a la competencia con otras causas de mortalidad, en particular otras enfermedades relacionadas con el tabaco (como otras neoplasias o enfermedades cardiovasculares), algunos de los participantes cribados fallezcan por causas distintas al CP en un momento comparable, y por tanto su esperanza de vida no aumente de forma significativa.

El estudio NELSON remarcó este problema (5), en el que a pesar de obtener una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad específica por CP (IRR: 0.76, IC 95%: 0.61-0.94), no encontró ningún cambio detectable en la mortalidad global (IRR: 1.01, IC 95%: 0.92-1.11). En cambio, observó que otras causas de muerte tendían a producirse con mayor frecuencia. Opiniones en contra han argumentado que el cribado con TCBD podría conducir únicamente a un “intercambio de muertes debidas al CP por muertes debidas a otra causa” (115), sin reflejar un beneficio global en la mortalidad. Sin embargo, hay que indicar que los datos de NELSON se refieren únicamente a los hombres mientras que, en el metanálisis por subgrupos realizado en función del sexo, se observó una reducción numérica de la mortalidad global entre las mujeres. El detalle de dichos metanálisis puede consultarse en el informe de EUnetHTA (el estudio NELSON se incluyó con datos tanto de hombres como de mujeres; 16% de la población estudiada) (7).

Además, los resultados de la mortalidad global tomados en conjunto no contradicen los resultados de la mortalidad específica por CP. Los dos estimadores de los respectivos metanálisis apuntan en la misma dirección. La estimación del efecto absoluto y su intervalo de confianza para la mortalidad global son similares al efecto en la mortalidad específica por CP. La estimación del efecto absoluto es de 5 por cada 1000 personas (IC 95%: -3 a 12) para la mortalidad global y de 5 por cada 1000 personas (IC 95%: 3-8) para la mortalidad específica por CP en 10 años. Por lo tanto, se considera probable que el efecto del cribado con TCBD en la mortalidad por CP se refleje también en la supervivencia general.

Una reciente revisión de la Colaboración Cochrane publicada en 2022, mostró una reducción en la mortalidad específica por CP del 21% a favor del cribado con TCBD comparado con el grupo control que incluyó la combinación de no cribado o cribado con Rx (RR: 0.79, IC 95%: 0.72-0.87, 8 ECA, 91 122 personas, evidencia calidad moderada). Realizó un análisis por subgrupos en función del tipo de comparador utilizado, y para

la combinación TCBD frente a no cribado (excluyendo Rx) mostró una reducción de la mortalidad específica por CP del 22% (*usual care*: RR: 0.78, IC95%: 0.69-0.88, 7 ECA, 37 668 personas, $I^2=0\%$). En términos de mortalidad global (incluidas las relacionadas con CP), la revisión Cochrane mostró una reducción del 5% (RR: 0.95, IC 95%: 0.91-0.99, 8 ECA, 91 107 personas, evidencia calidad moderada) considerando como controles la combinación conjunta no cribado y cribado con Rx, y para esta variable no realizó un análisis por subgrupos en función del tipo de comparador (116).

Riesgos

Daños derivados del tratamiento

Los datos disponibles proceden de un único estudio (DANTE) que comparó el cribado con TCBD frente al no cribado, por lo que el daño real basado en estos datos no está claro. Este estudio solo informó de los eventos adversos que se producían tras la cirugía por un hallazgo sospechoso y no incluye las complicaciones derivadas de otras formas de tratamiento como la quimioterapia. Debido a la mayor tasa de cirugías en el grupo de intervención, el riesgo de sufrir un evento adverso como resultado de la cirugía también aumenta. Además, la aparición de eventos adversos en el grupo de cribado y en el grupo de control no es directamente comparable. Es probable que, si se adelanta el momento del diagnóstico en el grupo de cribado, los eventos adversos se produzcan considerablemente antes que en el grupo de control como consecuencia de un tratamiento más temprano. Además, debido a las diferentes formas de tratamiento en los distintos estadios del cáncer, también cabe esperar que los eventos adversos en el grupo de intervención y en el de control difieran en su gravedad. Sin embargo, la ausencia de datos no permite realizar una afirmación al respecto. La información disponible solo proporciona una parte muy pequeña de la dinámica del tiempo, el tipo y la gravedad de los eventos adversos que pueden producirse cuando se comparan grupos sometidos a cribado y no sometidos a cribado, por lo que se consideran poco significativos a la hora de sopesar el balance riesgo – beneficio. Cabe suponer que el efecto del cribado en la tasa de eventos adversos está representado fundamentalmente por el sobrediagnóstico.

Daños derivados de la exposición a la radiación

En el contexto de un programa de cribado, una persona sería sometida a lo largo de su vida al menos a 15 o 20 TCBD de las cuales, una de cada cuatro pruebas podría ser un falso positivo que implicaría la realización de más pruebas radiológicas y la acumulación de mayor radiación (en la ronda basal entre 8.0-26.9%; y en las rondas de incidencia entre 0.6-27.2%; datos procedentes del informe de evaluación de la AHRQ 2021). Dado que la exposición a la radiación ionizante de la TC aumenta el riesgo de sufrir otros cánceres, es importante estimar la exposición a la radiación acumulada que va asociada al cribado de CP con TCBD. Según Rampinelli et al. (76), la exposición a la radiación acumulada del cribado anual con TCBD durante 10 años es aproximadamente de 9 mSv en los hombres y de 13 mSv en las mujeres (incluyó la radiación de la ronda de cribado y en su caso, rellamadas con TCBD y PET/TC). El estudio reclutó 5203 personas de alto riesgo que fueron sometidas a 42 228 TCBD incluyendo: 39 981 TCBD anuales, 1965 primeras

rellamadas, 282 segundas rellamadas y 635 PET/TC. La dosis basal media administrada en la ronda de cribado fue de 1.0 mSv en los hombres (rango 0.6-6.5) y de 1.4 mSv en las mujeres (0.9-14.9), siendo un 40% menor que la dosis utilizada en el estudio NLST. Combinando estos datos de exposición con los modelos de riesgo estándar, estiman que el riesgo de cáncer a lo largo de la vida atribuible a la radiación anual de la TCBD durante 10 años oscilaría entre 3 y 8 cánceres (pulmón, estómago, colon, hígado, vejiga, tiroides, mama, ovarios, útero o leucemia) por cada 10 000 personas cribadas, aumentando el riesgo al comenzar a edades más tempranas (50-54 años) que a partir de los 65 años (hombres 2.1 y mujeres 5.5 cánceres (50-54 años) *versus* 1.4 y 3.8 cánceres (≥ 65 años) por cada 10 000 personas cribadas), y que en términos generales se producirá un cáncer inducido por radiación por cada 100 CP detectados por las pruebas anuales de cribado durante 10 años (74, 76). Comparado con los hombres, las mujeres tienen un riesgo mayor, en primer lugar, porque el cribado con TC requiere dosis de radiación aproximadamente un 40% más altas (117) y en segundo lugar, porque las mujeres son más radiosensibles. A pesar de la existencia de una relación dosis-respuesta lineal entre la exposición a la radiación ionizante y el desarrollo de un cáncer inducido por radiación, no existe consenso científico sobre la dosis umbral de esta asociación (118). Por otro lado, aunque los riesgos de radiación asociados al cribado con TC no son despreciables y son muy variables, existe un consenso generalizado de que estos riesgos son aceptables porque se evitan más muertes por cáncer que las causadas por el cribado con TC en una población de alto riesgo (76). En este sentido, la Asociación Americana de Físicos en Medicina (AAPM) considera que el riesgo (en términos de aumento de la incidencia o mortalidad por cáncer) asociado a dosis de radiación acumuladas inferiores a 100 mSv es improbable y no concluyente (119).

Sobrediagnóstico

El riesgo de sobrediagnóstico en las personas a las que se les diagnosticó CP durante la fase de cribado osciló entre el 0% (en ITALUNG) y el 63% (en DLCST). Ambos estudios presentaron un diseño y unos criterios de inclusión y de exclusión bastante similares. Las estrategias de cribado también eran comparables en lo que respecta al valor de corte del diámetro de un nódulo pulmonar; clasifica como hallazgo positivo cuando se produce por primera vez (≥ 5 mm de diámetro). A diferencia de ITALUNG, que utilizó equipos TC más antiguos (un solo corte), en DLCST solo se utilizaron dispositivos multicorte y además se empleó un cálculo volumétrico de los nódulos pulmonares, de modo que en una TC de seguimiento podía determinarse el cambio volumétrico de un nódulo pulmonar y estimar su malignidad en función del cambio de volumen. En LUSI y NELSON también se utilizó la evaluación electrónica para clasificar un nódulo pulmonar y ambos utilizaron equipos TC modernos. Una posible explicación sería que el uso de equipos de TC modernos y la determinación por ordenador del ritmo de crecimiento de un nódulo pulmonar pueden llevar a más hallazgos de verdaderos positivos y, por tanto, a un mayor sobrediagnóstico.

Los estudios estimaron que de cada 1000 personas invitadas a someterse al cribado de CP, entre 0 y 22 fueron diagnosticadas de un CP que no habría causado síntomas durante el resto de su vida. No se observó ninguna relación entre el riesgo de sobrediagnóstico y las estrategias de cribado. Resultados similares se obtuvieron en la revisión Cochrane que estimó un sobrediagnóstico del 18% asociado al cribado con TCBD comparado con el no

cribado (excluyendo Rx) (diferencia de riesgo: 18%, IC 95%: -0.00 a 0.36, 5 ECA, 28 656 personas, $I^2=73\%$, evidencia de baja calidad). Es decir, por cada 1000 personas cribadas estimó que 7 serán sobrediagnosticadas de un CP (IC 95%: 2 a 84 casos) (116).

Falsos negativos y falsos positivos

No hubo datos disponibles sobre las consecuencias de los FN del cribado. En este caso, las personas creen equivocadamente que no tienen CP. La consecuencia más notable sería la de ignorar los síntomas, lo que podría retrasar el diagnóstico y el tratamiento. Sin embargo, en el caso de que esto supusiera un aumento de la mortalidad, se reflejaría en la mortalidad específica por CP. En general, se estima que la influencia en el balance riesgo-beneficio de la ausencia de datos específicos de las consecuencias de los FN es pequeña. En el caso de los FP, las personas sufren un daño por la notificación de un hallazgo sospechoso y por las posteriores pruebas diagnósticas invasivas y sus complicaciones asociadas. De acuerdo con los resultados de esta evaluación, entre 1 y 15 de cada 1000 participantes invitados al cribado de CP será sometido a una evaluación diagnóstica invasiva o a una resección con posterior resultado benigno. La complicación más común de la biopsia pulmonar es el neumotórax. El riesgo de sufrir un neumotórax varía en función de la técnica de biopsia y de la localización del nódulo pulmonar. Algunas de estas personas requerirán drenaje torácico (7). En la revisión Cochrane se mostró mayor frecuencia de resultados FP y rellamadas en el grupo cribado con TCBD (evidencia de calidad baja) y mayor frecuencia de test invasivos en el grupo sometido a cribado con TCBD (RR:2.20, IC 95%: 2.41-2.80, 3 ECA, 60 003 personas, evidencia moderada) cuando lo compara con la combinación conjunta no cribado y Rx (no realiza análisis por subgrupos en función del tipo de comparador utilizado) (116).

Hallazgos incidentales

Puede suceder que la extirpación de un nódulo pulmonar benigno proporcione información sobre otros diagnósticos y prevenir futuras complicaciones, como una neumonía por retención de secreciones. En NELSON se registraron los hallazgos incidentales en el grupo de cribado (120). Sin embargo, en esta evaluación no se ha realizado una investigación sistemática de los hallazgos incidentales, ya que la información sobre estos eventos y sus consecuencias solo estaba disponible en los grupos de cribado. Por lo tanto, no está claro si estos hallazgos benefician o perjudican a las personas. Aunque el NLST tuvo en cuenta los hallazgos aleatorios en ambos grupos, el cribado con Rx no es un comparador adecuado para analizar el efecto en comparación con el no cribado. Por ejemplo, Loomans-Kropp et al. (121) analizaron si los hallazgos aleatorios pueden conducir a un aumento de la incidencia y sobrediagnóstico del carcinoma de tiroides. Según sus autores, los datos podrían indicarlo. Tras un periodo medio de observación de 6.6 años en el grupo intervención y 6.5 años en el grupo control, se diagnosticaron 35 carcinomas de tiroides en el grupo de cribado con TCBD (n=26 457) y 25 en el grupo de cribado con Rx (n=26 238). En total, siete de las 60 personas con cáncer de tiroides fallecieron, seis de ellas en el grupo de cribado con TCBD, siendo la neoplasia maligna de la glándula tiroidea la causa de la muerte en solo tres personas. Otras causas de éxitus fueron otros diagnósticos de cáncer o dolencias cardíacas.

Otros factores de riesgo

No se localizaron ECA sobre el cribado con TCBD en personas con otros factores de riesgo, como la exposición al radón, asbesto o partículas finas, EPOC o fibrosis pulmonar idiopática o antecedentes familiares de CP. El estudio UKLS (7) incluyó a fumadores y a pacientes con un mayor riesgo de CP según el modelo de predicción de riesgo del *Liverpool Lung Project* (PPL), sin embargo, no aportó resultados que pudieran utilizarse para la evaluación del beneficio. Por dos razones, no es posible extrapolar los resultados del cribado de (ex)fumadores a personas con otros factores de riesgo: en primer lugar, es muy probable que la TCBD sea menos precisa a la hora de examinar los pulmones afectados por factores de riesgo específicos como la exposición al asbesto; en segundo lugar, el tipo de tumor o su crecimiento podría diferir entre los distintos factores de riesgo, lo que afectaría a la eficacia del cribado, de las pruebas diagnósticas o terapéuticas. Además, el hábito tabáquico como factor de riesgo es más fácil de determinar y cuantificar que otros factores de riesgo. En resumen, no se dispone de evidencia fiable que avale el cribado con TCBD en personas con otros factores de riesgo.

4.2.5. Conclusión

La evidencia de calidad alta muestra que el cribado de CP con TCBD produce poca o ninguna diferencia en la mortalidad global en comparación con el no cribado. En la mortalidad específica por CP, la evidencia de calidad moderada muestra que el cribado de CP con TCBD probablemente reduce la mortalidad por CP en comparación con el no cribado.

Sin embargo, el cribado de CP con TCBD puede aumentar los eventos adversos y provocar daños derivados de las consecuencias de los falsos positivos. Además, puede resultar perjudicial en términos de sobrediagnóstico. Los estudios no informaron sobre las consecuencias de los FN. Se estima que su influencia en el balance riesgo-beneficio es pequeña. Para valorar los eventos adversos solo se disponía de los datos de un estudio y para la CVRS no se localizaron datos utilizables. Sin embargo, es probable que el efecto del cribado en la tasa de eventos adversos y en la CVRS esté parcialmente englobado por el efecto sobre sobrediagnóstico.

El cribado con TCBD probablemente evita que alrededor de 5 de cada 1000 personas (IC 95%: 3–8) mueran de CP en un plazo aproximado de 10 años y, en potencia, puede prolongar la vida de algunos de los participantes en el cribado en comparación con el no cribado. Al beneficio en términos de mortalidad se opone principalmente el daño derivado de los resultados falsos positivos y del sobrediagnóstico. Debido a los resultados falsos positivos, se realizan procedimientos invasivos que no se habrían realizado sin el cribado en al menos 1 de cada 1000 personas, y como máximo en 15 de cada 1000. Estas intervenciones pueden provocar complicaciones, como la aparición de neumotórax. El sobrediagnóstico se considera un daño debido a las innecesarias intervenciones diagnósticas y terapéuticas posteriores, incluidas las complicaciones derivadas. El riesgo de sobrediagnóstico en los estudios individuales se sitúa entre 0 y 22 por cada 1000 personas invitadas al cribado. El riesgo de sobrediagnóstico en presencia de un diagnóstico de CP está entre el 0% y

el 63% en los estudios individuales. Esto subraya lo importante que es para una relación riesgo-beneficio positiva el mantener bajo el riesgo de sobrediagnóstico con estrategias de cribado óptimas, ya que dicho balance podrá variar en función de la estrategia de cribado utilizada.

4.3. Resultados de eficacia clínica y seguridad del cribado con biomarcadores

4.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El informe de EUnetHTA no identificó ningún estudio relevante, publicado o en marcha, que analizase la efectividad de añadir biomarcadores moleculares a la TCDB para el cribado de CP en pacientes de alto riesgo comparado con el cribado mediante TCBD.

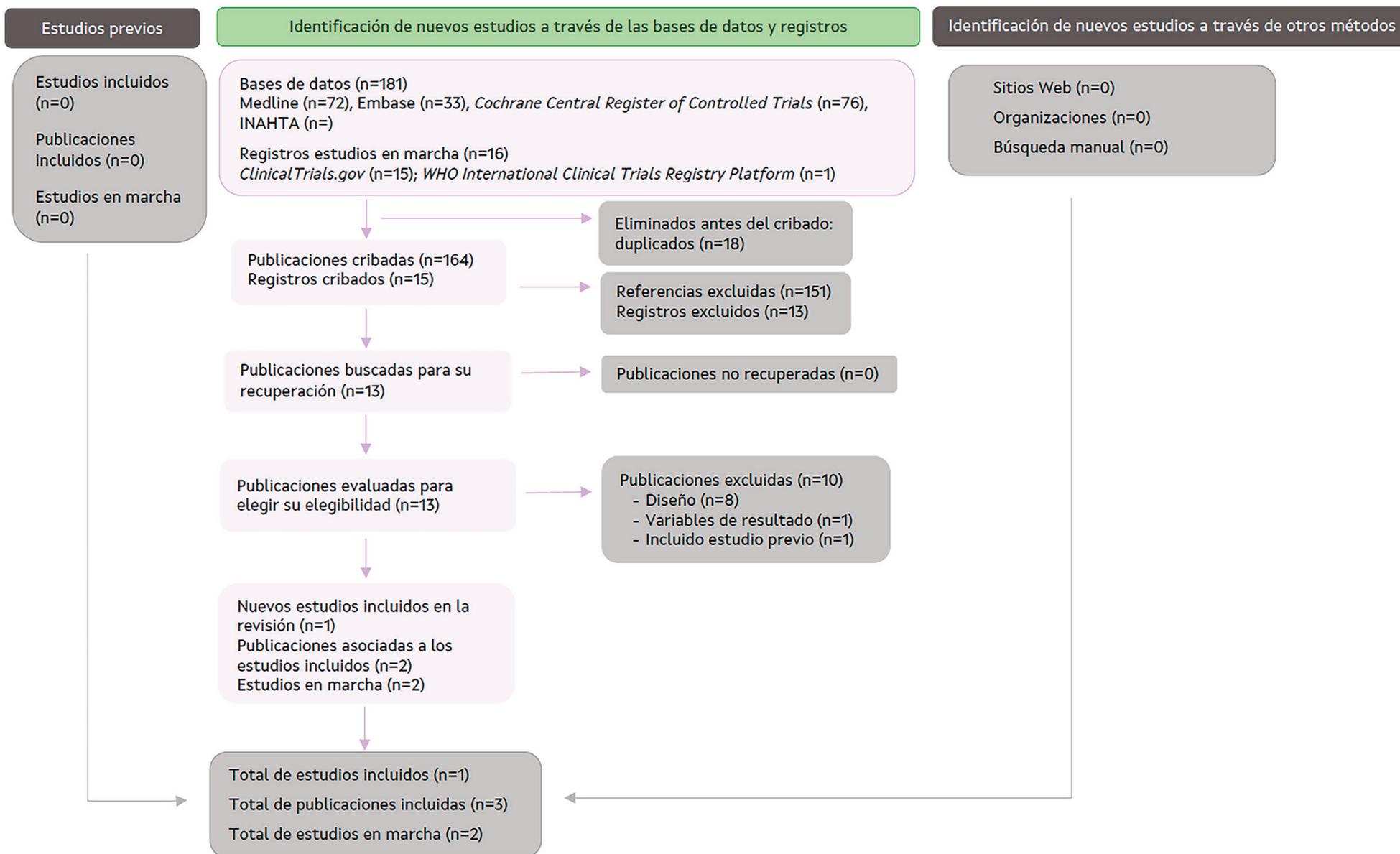
Las actualizaciones de las estrategias de búsquedas realizadas en el informe previo recuperaron 164 referencias, una vez eliminados los duplicados. Tras realizar la lectura crítica de los títulos y resúmenes se seleccionaron 13 para su lectura a texto completo, cumpliendo uno de ellos con los criterios de inclusión establecidos (1).

A través de la búsqueda manual de la bibliografía citada en los estudios incluidos, no se identificó ninguna publicación relevante. Finalmente, las actualizaciones periódicas de la estrategia de búsqueda realizadas hasta diciembre de 2021 recuperaron 27 estudios, ninguno relevante para la pregunta de investigación. La consulta a las bases de datos de estudios de investigación en marcha, permitió la identificación de 15 referencias, cumpliendo 2 con los criterios de selección (tabla 14).

Globalmente se incluyó 1 ECA (1) con dos publicaciones asociadas relacionadas con los aspectos sociales (122, 123) y 2 estudios de investigación en marcha (124, 125).

En la figura 8 se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios, y en el anexo 1.7 los estudios excluidos y las causas de exclusión.

Figura 8. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de eficacia y seguridad de biomarcadores



Fuente: elaboración propia

Tabla 14. Eficacia y seguridad de biomarcadores: lista de estudios en marcha (planificados, en marcha, retirados y finalizados sin resultados publicados)

Estudio	País, ID	Estado (finalización prevista)	Tipo estudio	Nº pacientes	Biomarcador
NCT01700257 (124)	EE.UU. NCT01700257	Finalizado ^a (dic 2020)	ECA	1361	Early CDT Lung test
NCT00596310 (125)	EE.UU. NCT00596310	Finalizado ^a (ene 2020)	ECA	531	ni

Fuente: elaboración propia
 Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; ni: no informa.
 a: sin resultados publicados.

4.3.2. Características del estudio incluido

El estudio ECLS (*Early Diagnosis of Lung Cancer Scotland*) es un ensayo en fase IV que evalúa la efectividad de un test de anticuerpos en la detección precoz del CP (*EarlyCDT®-Lung test*) que permite la estratificación de las personas según su riesgo de desarrollar CP. El ensayo compara el cribado de CP mediante la asociación del test de anticuerpos a la TCBD frente a la práctica clínica habitual (no cribado) (1, 126).

Los pacientes asignados al grupo intervención recibieron el test de anticuerpos en el basal y en función del resultado se realizaba un seguimiento diferente:

- Si el test era positivo: se realizaba Rx seguida de una TC (sin contraste). Si se revelaban anormalidades u opacidades sospechosas se realizaba una TC con contraste, y en caso de no revelar evidencias de CP se programaba una TCBD cada 6 meses durante 2 años (la Rx de tórax se utilizaba para priorizar el acceso de los pacientes con hallazgos positivos a la TC).
- Si el test era negativo: los pacientes recibían recomendaciones de cesación tabáquica y visitas clínicas de seguimiento (al igual que los controles).

Los pacientes asignados al grupo de control recibieron recomendaciones de cesación tabáquica y vigilancia clínica (práctica clínica habitual: ante la presencia de síntomas compatibles con CP, se realiza examen clínico y pruebas de imagen que incluyen Rx, TC y broncoscopia, según necesidad). El estudio se realizó en Europa (Reino Unido), reclutó más de 12 000 personas, la duración de la fase de cribado fue de 2 años y el intervalo entre rondas de 6 meses.

A continuación, en la tabla 15 se describen las principales características del estudio incluido y en el anexo 1.1 se recoge con más detalles las principales características de la intervención.

Tabla 15. Eficacia y seguridad de biomarcadores: características del estudio

Estudio	Tipo estudio	Nº pacientes	Intervención	Comparador	País, periodo reclutamiento	Duración cribado	Resultados a relevantes para pacientes
Cribado biomarcador + TCBD vs no cribado							
ECLS	ECA, multicentro	12 208 I: 6 088 C: 6 121	<ul style="list-style-type: none"> • <i>EarlyCDT Lung test</i> • Si test +: Rx y TCBD 	<ul style="list-style-type: none"> • No Cribado • Examen médico anual 	Reino Unido, Abr 2013 a Jul 2016	2 años	<p>Primario: incidencia de CP, eventos adversos.</p> <p>Secundario: mortalidad general, mortalidad por CP.</p>

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: C: grupo control; CP: cáncer de pulmón; ECA: ensayo controlado aleatorizado; I: grupo intervención; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; Rx: radiografía de tórax.

a: los resultados primarios contienen información sin tener en cuenta su relevancia para esta evaluación. Las variables secundarias contienen únicamente información sobre los resultados relevantes disponibles para esta evaluación.

4.3.2.1. Características de los pacientes

El estudio ECLS incluyó a hombres y mujeres con riesgo de desarrollar CP de al menos un 2% en 2 años, definidos como (ex) fumadores de al menos 20 paquetes/año o con un historial tabáquico menor, pero con antecedentes familiares de CP de primer grado. Los autores justificaron este hecho porque consideran que proporciona un riesgo individual similar al historial tabáquico de 20 paquetes/año. Además, los candidatos debían presentar un estado de salud suficiente para someterse a un tratamiento radical (resección pulmonar o radioterapia estereotáctica), no presentar síntomas sugestivos de malignidad y no recibir tratamiento inmunosupresor. La edad de los participantes se estableció entre 50 y 75 años, siendo la media de edad de 60.5±6.58 años y el consumo medio de tabaco fue de 38.2±18.5 paquetes/año. El 50.9% fueron hombres y el 49.1% mujeres, el 25.7% presentaba antecedentes familiares y el 4.8% EPOC.

En la tabla 16 se describen los criterios de inclusión y exclusión y en la tabla 17 las principales características de los pacientes.

Tabla 16. Eficacia y seguridad de biomarcadores: criterios de inclusión y exclusión

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Cribado biomarcador + TCBD vs no cribado		
ECLS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 50-75 años • Sexo: hombres y mujeres • Hábito tabáquico: <ul style="list-style-type: none"> - fumadores o exfumadores ≥20 paq/año - fumadores o exfumadores <20 paq/año y con antecedentes familiares de primer grado de CP 	Estado de salud deteriorado (<i>grado ECOG >2</i>); neoplasia maligna previa (excepto cáncer de piel no melanoma) y/o cáncer de cuello uterino <i>in situ</i> ; presencia de síntomas sugestivos de CP en los últimos 6 meses (hemoptisis, pérdida de peso involuntaria de al menos el 5%); enfermedad terminal; uso prolongado (> 3 meses) de fármacos citotóxicos y/o inmunosupresores.

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale*; paq: paquetes; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; CP: cáncer de pulmón.

Tabla 17. Eficacia y seguridad de biomarcadores: características basales de la población de estudio

Estudio	N	Edad años, N (%)	Sexo M/H (%)	Fumador activo (%)	Consumo cigarrillos, paq-año (md±DE)	Antecedentes familiares, N (%)	EPOC, N (%)
ECLS							
Intervención	6088	50-54 años: 1393 (22.9) 55-59 años: 1562 (25.7) 60-64 años: 1300 (21.4) 65-69 años: 1179 (19.4) 70-75 años: 654 (10.7)	49.2/50.8	52.5	38.4±18.7	1550 (25.5)	306 (5.0)
Comparador	6121	50-54 años: 1409 (23.0) 55-59 años: 1531 (25.0) 60-64 años: 1318 (21.5) 65-69 años: 1203 (19.7) 70-75 años: 660 (10.8)	48.9/51.1	51.9	38.0±18.5	1614 (26.4)	287 (4.7)
<p>Fuente: elaboración propia Abreviaturas: DE; desviación estándar; EPOC; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; H: hombres; M: mujeres; md: media; N: número de personas aleatorizados; Paq: paquetes.</p>							

Adherencia al cribado

La tasa global de participación en el cribado fue del 89.9%, alcanzando el 90.2% en el grupo intervención y 89.6% en el grupo de control. No se informó de la contaminación. En el anexo 1.2 se muestran las características del flujo de participación.

Calidad y aplicabilidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se evaluó con la herramienta Rob de la *Cochrane* obteniendo un riesgo de sesgo alto (anexo 1.4) debido a la incertidumbre en el cegamiento y en la ocultación de la asignación de los tratamientos.

A nivel de resultados, la evaluación del riesgo de sesgo para la mortalidad tanto global como específica se consideró alta. Dado que a nivel de estudio el riesgo de sesgo fue alto, existe un riesgo de sesgo alto a nivel de desenlace, por lo que no se realizó una valoración específica a nivel de desenlace clínico.

4.3.3. Resultados clínicos

El estudio ECLS aportó información relevante para el desenlace de mortalidad, tanto general como específica. Para el resto de desenlaces, morbilidad y la calidad de vida, no registró ningún tipo de información o ésta no fue útil, como es el caso de los eventos adversos ya que solo notificó los relacionados con la obtención de muestra de sangre para la realización del test de anticuerpos (116).

4.3.3.1. Mortalidad

Mortalidad general

Los resultados proceden de un estudio de alto riesgo de sesgo, que comparó el cribado de CP con un test de anticuerpos combinado con la TC frente al no cribado. El análisis de los

datos no mostró diferencias significativas en la reducción de la mortalidad global entre los grupos de intervención y de control (HR: 0.8, IC 95%: 0.61-1.07, p=0.11).

Como no fue posible realizar un metanálisis para este desenlace, los resultados del estudio se presentan en la tabla 18 y se evalúan de manera cualitativa. Debido a la ausencia de datos, tampoco se pudo realizar un análisis por subgrupos.

El análisis de los datos sugiere que el cribado de CP con test de anticuerpos seguido de una prueba de imagen puede tener poca o ninguna diferencia en la mortalidad global en comparación con el no cribado (evidencia de baja calidad).

Mortalidad específica

Al igual que en el desenlace anterior, los resultados proceden de un estudio de alto riesgo de sesgo. El análisis de los datos tampoco mostró diferencias significativas en la reducción de la mortalidad específica por CP entre los grupos de intervención y de control (HR: 0.71, IC 95%: 0.38–1.34, p=0.28). Los resultados del estudio se presentan en la tabla 19 y se evalúan de manera cualitativa, y debido a la ausencia de datos tampoco se pudo realizar un análisis por subgrupos.

El análisis de los datos sugiere que el cribado de CP con test de anticuerpos seguido de una prueba de imagen puede tener poca o ninguna diferencia en la mortalidad específica por CP en comparación con el no cribado (evidencia de baja calidad).

Beneficio sobre la mortalidad

La calidad de la evidencia para el desenlace de mortalidad se clasificó como baja (ver anexo 1.6 perfiles de evidencia GRADE). Los resultados del estudio parecen mostrar una tendencia que sugiere una reducción de la mortalidad, tanto global como específica por CP, pero no tuvo el poder estadístico suficiente para detectar diferencias significativas.

La estimación del efecto absoluto fue de 2 muertes menos por cada 1000 personas (IC 95%: -1 a 7) en la mortalidad global y de 1 muerte menos por cada 1000 personas (IC 95%: -1 a 2) en la mortalidad específica por CP en dos años, observando que los efectos absolutos y sus intervalos de confianza son de una magnitud similar (anexo 1.6). Sin embargo, hay que destacar que ambos intervalos de confianza incluyen el valor de no efecto, lo que significa que el cribado con test de antígenos seguido de una prueba de imagen podría estar asociado a entre 1 muerte más y 7 muertes menos (mortalidad global) o 1 muerte más y 2 muertes menos (mortalidad específica por CP) comparado con el no cribado.

Por todo lo anterior se considera que el cribado de CP con test de anticuerpos seguido de una prueba de imagen puede tener poca o ninguna diferencia en la mortalidad global o específica por CP en comparación con el no cribado.

Tabla 18. Eficacia biomarcadores: resultados de mortalidad global

Estudio	Seguimiento	Intervención					Comparador				Intervención vs Comparador			
		N	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000 PYs	N	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000PYs	HR	IC 95%	p
			n	%				n	%					
Cribado Biomarcador + TCBD vs no cribado														
ECLS	2 años	6087	87	1.43 ^a	ni	ni	6121	108	1.76 ^a	ni	ni	0.80	(0.61-1.07)	0.11

Fuente: elaboración propia.
Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*, de riesgo; n: número de participantes con el evento; N: número de participantes analizados; ni: no informa; PYs: personas-año; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; Rx: radiografía de tórax. a: cálculo propio.

Tabla 19. Eficacia biomarcadores: mortalidad específica por CP

Estudio	Seguimiento	Intervención					Comparador				Intervención vs Comparador			
		N	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000 PYs	N	Personas con evento		PYs	Eventos por 1000PYs	HR	IC 95%	p
			n	%				n	%					
Cribado Biomarcador + TCBD vs no cribado														
ECLS	2 años	6087	17	0.27 ^a	ni	ni	6121	24	0.39 ^a	ni	ni	0.71	(0.38-1.34)	0.28

Fuente: elaboración propia.
Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*; n: número de participantes con el evento; N: número de participantes analizados; ni: no informa; PYs: personas-año; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; Rx: radiografía de tórax. a: cálculo propio.

4.3.4. Beneficios y riesgos del cribado con biomarcadores y TCBD

Ante la ausencia de ECA de calidad, no es posible establecer si el uso de biomarcadores como complemento de la TCBD dentro del proceso de cribado de CP en los grupos de riesgo redundaría en un beneficio extra o en un menor daño en comparación con el cribado de CP con TCBD sola o frente a la práctica clínica habitual.

4.4. Discusión

4.4.1. Consistencia del efecto del cribado en la mortalidad

El beneficio global del cribado con TCBD depende fundamentalmente de mostrar un beneficio en la mortalidad. Dado que solo una pequeña proporción de las muertes en un ensayo de cribado son causadas por el cáncer por el que se realiza el cribado, la potencia estadística de un ensayo de cribado para detectar una diferencia en la mortalidad por cualquier causa es muy baja (7,127,128). Por el contrario, la mortalidad específica por cáncer permite detectar más fácilmente un efecto del cribado, pero también puede introducir un sesgo debido a las incertidumbres cuando se determina la causa exacta de la muerte (7,127,129). La discusión entre los investigadores que prefieren la mortalidad por cualquier causa como principal criterio de decisión y los que también aceptan la mortalidad específica por cáncer no está resuelta (7). Por lo tanto, en este informe se optó por un abordaje equilibrado basado en ambos criterios de valoración. El hecho de que el efecto sobre la mortalidad global no fuera significativo queda reflejado en el apartado de mortalidad 4.2.3.1. Aun así, está justificado suponer que existe un beneficio en la mortalidad, porque la mortalidad global también mostró una reducción (no significativa) de similar magnitud al efecto sobre la mortalidad específica por cáncer. En resumen, la certeza de un beneficio en la mortalidad es baja. Recientemente, una revisión de la Colaboración Cochrane mostró una reducción tanto de la mortalidad específica por CP como de la mortalidad global, del 21% y 5% respectivamente (mortalidad específica: RR: 0.79, IC 95%: 0.72-0.87, 8 ECA, 91 122 personas, evidencia calidad moderada; mortalidad global (incluidas las relacionadas con CP): RR: 0.95, IC 95%: 0.91-0.99, 8 ECA, 91 107 personas, evidencia calidad moderada), no obstante para el grupo control mostró los resultados de manera agregada (con cribado y Rx). Para la mortalidad específica por CP realizó un análisis por subgrupos en función del tipo de comparador utilizado (no cribado o Rx) obteniendo resultados en la misma dirección (reducción del 22%), sin embargo para la mortalidad global no presentó los resultados desagregados (116).

Al examinar los efectos de la mortalidad en los estudios primarios, estas consideraciones son aún más importantes, ya que algunos estudios no mostraron esta similitud en la valoración de la mortalidad. En el NELSON (5), que registró las estadísticas de causa de muerte en los hombres, se informó de un 6% menos de muertes por CP en el grupo cribado que en el control (18.4% vs 24.4%), pero la mortalidad por cáncer (excluyendo el de pulmón) fue un 3% más alta en el grupo cribado (36.6% vs 33.6%). En el estudio no queda claro cómo encajan estos datos. Para explicar estos resultados, se necesitan más análisis e información, como por ejemplo un análisis de supervivencia (tiempo hasta un evento). Actualmente solo se puede especular si la mayor proporción de cánceres mortales en el

grupo de intervención es resultado de un error sistemático (por ejemplo, una clasificación errónea de causas desconocidas) o, por ejemplo, la existencia de riesgos concurrentes (7).

Por el contrario, los datos de ITALUNG plantean la cuestión de si el cribado con TCBD podría mejorar la mortalidad más allá del efecto directo en la mortalidad por CP. Tras un seguimiento medio de 11.3 años, encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor del cribado con respecto a la mortalidad global, pero no en la mortalidad específica por CP. Además, las enfermedades cardiovasculares fueron una causa de muerte poco frecuente en el grupo cribado. Los autores sugieren que informar de la presencia de calcificaciones coronarias puede hacer que los afectados adquieran conciencia de su propio riesgo y lleven un estilo de vida más saludable. Sin embargo, los autores también sugieren que la asignación al grupo de cribado podría haber conducido a un estilo de vida más saludable, lo que también podría explicar la reducción de la mortalidad cardiovascular en el grupo de cribado (7, 130).

4.4.2. Calidad de vida relacionada con la salud

Cuatro estudios que comparaban el cribado con TCBD con el no cribado informaron sobre la CVRS, sin embargo, estos datos no se utilizaron por diversas razones (7).

Aunque el NELSON presentó numerosos datos sobre CVRS, su carácter incompleto socava de forma crítica su validez. Solo aportaron información sobre el grupo de intervención, cuando también se recogieron datos en el grupo de control, y la exhaustividad del seguimiento difirió enormemente entre ambos grupos. Dado que diferencias entre grupos superiores al 15% en el seguimiento conducen a un riesgo de sesgo importante, estos resultados no se consideraron aceptables por los autores del informe EUnetHTA (7).

Los datos sobre las consecuencias psicosociales del cribado de CP registrados en el estudio DLCST no se utilizaron para la evaluación de los beneficios, ya que el cuestionario que utilizó se diseñó para evaluar las consecuencias psicosociales de los falsos positivos. Sin embargo, el estudio solo examinó cómo valoran los participantes su asignación al grupo de intervención o al de comparación. Estos datos no se recogieron con un instrumento adecuadamente validado y no responden a la pregunta planteada en este informe.

En el estudio UKLS, al igual que en el DLCST, se examinó, por un lado, la influencia de la asignación al grupo de intervención o al de control y, por otro, la influencia del resultado del cribado en el grupo de intervención sobre el estrés psicosocial. Ninguno de ellos se consideró relevante para la evaluación de los beneficios.

Los datos sobre la CVRS del NLST no se tuvieron en cuenta ya que es dudoso que el cribado con Rx sea un comparador adecuado para estudiar el efecto correspondiente del cribado con TCBD en comparación con el no cribado. Los datos se recogieron con diferentes escalas y herramientas, no todas validadas.

El estudio ECLS, que comparó el cribado con biomarcador (test de anticuerpos) seguido de TCBD frente al no cribado, evaluó el impacto psicológico y la influencia en el comportamiento tabáquico del resultado del cribado en un subgrupo de los pacientes

asignados al grupo intervención. Solo incluyeron a los participantes que obtuvieron un resultado positivo en el test de anticuerpos y compararon el impacto psicológico y el cambio de comportamiento tabáquico de aquellos en los que se detectó un nódulo en la primera TCBD y los que obtuvieron una lectura normal en la TCBD de seguimiento a los 3-6 meses. Los datos se recogieron con diferentes escalas y herramientas, no todas validadas (122, 123).

4.4.3. No considerar como variables de resultados el proceso diagnóstico, el tratamiento y el estadiaje tumoral

El tipo y el número de intervenciones que se producen como resultado directo del cribado no se consideraron como variables de resultado. La diferente frecuencia e intensidad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en los dos grupos de estudio no se pueden interpretar en términos de beneficio y riesgo para los participantes. El objetivo del cribado de CP es lograr un diagnóstico en estadio temprano para iniciar tratamiento precoz, y este tratamiento precoz conlleva un cambio de tratamiento debido al cambio de estadio. Las diferencias de grupo o el tratamiento desigual son, por tanto, una consecuencia directa de un diagnóstico precoz intencionado. Como los datos del grupo de control faltan en su mayoría, serían necesarias numerosas asunciones sobre la frecuencia e intensidad de estas intervenciones en este grupo, por lo que la interpretación de estos datos sería controvertida. Además, en los resultados de los estudios es difícil diferenciar entre intervenciones estrictamente diagnósticas y terapéuticas. Se cree que la detección del CP en un estadio precoz mejora la tasa de supervivencia y esta suposición se ve respaldada por los resultados de mortalidad. Por tanto, el cambio de estadio en sí mismo no es una variable de resultado relevante para el paciente. El beneficio de las intervenciones debe reflejarse en última instancia en la mortalidad. El daño se puede representar en forma de sobrediagnóstico (debido al diagnóstico, tratamiento y complicaciones resultantes) y de eventos adversos resultantes del proceso diagnóstico y del tratamiento en una comparación de los grupos. Las consecuencias de los falsos positivos son una excepción. En este caso, los procedimientos invasivos que determinan el carácter benigno de un hallazgo sospechoso se consideraron una variable de resultado, ya que son procedimientos innecesarios y propensos a complicaciones que probablemente en el grupo no cribado se produzcan en menor medida. Otros estudios han llegado a la conclusión de que entre el 14% y el 34% de las intervenciones invasivas confirman hallazgos benignos y, por tanto, en ausencia de cribado estas intervenciones se podrían haber evitado (7, 131).

4.4.4. Estudios sobre el cribado con TCBD frente al cribado con Rx para valorar el sobrediagnóstico

Asumiendo que el cribado con Rx fuera asimilable a un grupo control sin cribado, para estimar el sobrediagnóstico debido al cribado con TCBD se tuvieron en cuenta los resultados de los estudios LSS y NLST. Patz et al. (114) mostraron que la proporción de sobrediagnósticos en el cribado con TCBD era mayor al compararlo frente al no cribado que frente a la Rx. Así pues, en los estudios LSS y NLST la proporción de sobrediagnósticos en el cribado con TCBD podría estar subestimada, pero las proporciones de sobrediagnósticos

con respecto a las personas invitadas al cribado, 1.2% en LSS y 0.1% en NLST, están dentro del rango de valores de los estudios que utilizan como comparador el no cribado (0%-2.2%) (7).

4.4.5. Participantes con factores de riesgo de CP distintos del hábito tabáquico

Además del hábito tabáquico, considerado como el principal factor de riesgo de CP y responsable del 80-90% de los CP, existen otros factores que aumentan el riesgo de la enfermedad, entre los que se encuentran los antecedentes personales de cáncer o enfermedad pulmonar, los antecedentes familiares de CP, la exposición al radón o la exposición laboral a carcinógenos, entre otros (7,30,59). Actualmente las GPC recomiendan el cribado periódico de CP principalmente en fumadores activos o exfumadores con un elevado consumo de tabaco, o con un consumo de tabaco menor si también existe algún factor de riesgo adicional. En los no fumadores con factores de riesgo adicionales, no se recomienda el cribado (7,30,59).

A través de la búsqueda bibliográfica, la mayoría de los ECA identificados analizaban el cribado de CP en fumadores activos o exfumadores. En uno de ellos (DLCST), también se examinaron los resultados de la mortalidad específica por CP en el subgrupo de fumadores con EPOC previa. El análisis de subgrupos no mostró modificación del efecto por la presencia de EPOC como factor de riesgo adicional. Un análisis post hoc del NLST (cohorte ACRIN) evaluó el efecto de la EPOC en el cribado de CP con TCBD (132). Concluyó que la presencia de EPOC identificaba a los fumadores con mayor riesgo de CP, y que se asociaba con una mayor incidencia de CP en el grupo cribado con TCBD, con cánceres de tipos histológicos más agresivos y con un sobrediagnóstico significativamente menor (o mínimo). Sugerían que el sobrediagnóstico se producía mayoritariamente en personas con función pulmonar normal de menor riesgo por lo que consideraban que la evaluación del riesgo de CP debería incluir variables subyacentes al riesgo de EPOC, ya que podría ayudar a optimizar la relación riesgo-beneficio del cribado con TCBD. En el NLST, la proporción de personas con exposición laboral al amianto era del 4.6% en el brazo de la TCBD y del 4.8% en el brazo de la Rx, pero no se aportaron los resultados desagregados. En el estudio ECLS, se incluyeron personas con un hábito tabáquico menor de 20 paquetes/año pero con antecedentes familiares de CP. La proporción de pacientes con EPOC asignados al grupo de cribado era del 5.0% y en el grupo no cribado del 4.7%. Sin embargo, no se realizó ningún análisis por subgrupos para ninguno de los desenlaces de interés. No se localizó información sobre otros factores de riesgo además del humo del tabaco o de estudios de cribado de CP en personas con uno o más factores de riesgo distintos del hábito tabáquico.

En una RS realizada en 2019 sobre el cribado de CP (133) se incluía un ECA chino con 6657 participantes que analizaba el cribado cada 2 años en una población mixta con al menos un factor de riesgo de CP (134). El estudio presentó los resultados de la primera ronda de cribado (2 años de seguimiento), lo cual es probablemente un periodo demasiado corto para mostrar cualquier efecto relevante. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en la mortalidad específica por CP entre el grupo cribado y no cribado. En este ECA no se analizaron otros desenlaces de interés. La proporción de fumadores activos o exfumadores era del 28% y solo el 7.1% cumplía los criterios de inclusión del NLST. El factor de riesgo más frecuente fue la exposición a largo plazo a los gases emanados por el aceite de cocina (60%), que es de gran importancia en Asia, pero secundario en Europa. Como en las actuales guías europeas y/o estadounidenses la exposición a largo plazo a los humos de aceite de cocina no figura como factor de riesgo de CP, y no cumple con los criterios de inclusión predefinidos en este informe, este ECA fue excluido. Otra revisión del 2019 (135), que examinó el cribado con TCBD en personas con exposición laboral al amianto e incluyó 16 estudios observacionales, también concluyó que el cribado con TCBD podría ser eficaz en la detección temprana del CP en fumadores expuestos al amianto, pero el cribado de personas expuestas al amianto sin otros factores de riesgo de cáncer no sería viable debido a la baja tasa de detección.

No hay evidencia directa de los ECA sobre el cribado de CP en personas con factores de riesgo de CP diferentes del hábito tabáquico. La extrapolación de los resultados del cribado de CP en fumadores activos o exfumadores a personas con otros factores de riesgo de CP no está clara. Se estima que el riesgo de padecer un CP es 11 veces mayor en los fumadores que en los no fumadores, que en las personas con EPOC el riesgo se duplica, que en las personas con antecedentes familiares de CP el riesgo aumenta de 2 a 3 veces o que en las personas expuestas a sustancias cancerígenas como amianto, cromo o gases procedentes de combustibles fósiles (diésel, carbón) aumenta 1.5 veces. Sin embargo, no se puede hacer ninguna afirmación fiable sobre la transferibilidad de los resultados a otros grupos de riesgo debido a las (posibles) diferencias no solo en el riesgo de CP, sino también en la evolución de la enfermedad, la precisión o pruebas diagnóstica del cribado y la eficacia del tratamiento (7).

4.4.6. Biomarcadores en el cribado de CP

No se identificó ningún estudio que evaluase una estrategia de cribado de CP combinado la utilización de TCBD y biomarcadores en comparación con una estrategia de cribado que utilizara solo la TCBD. Frente a la estrategia de no cribado se localizó un ECA, aunque éste no estaba diseñado para evaluar la contribución específica de los biomarcadores, sino la reducción en la tasa de detección de CP en estadio avanzado y solo presenta los resultados a 2 años de seguimiento.

En el contexto del cribado de CP se han descrito dos aplicaciones diferentes de los biomarcadores: 1) como herramienta diagnóstica (prueba pre-cribado) para mejorar la evaluación del riesgo individual de CP antes de la TCBD y, por lo tanto, optimizar la selección de los pacientes de alto riesgo y tomar una decisión a favor o en contra de la TCBD y 2) como prueba complementaria tras un hallazgo positivo con la TCBD, para evaluar la malignidad de los nódulos detectados y tomar las medidas apropiadas de derivación a trabajo diagnóstico (55, 72). En general, se espera que el uso de biomarcadores mejore la precisión del cribado de CP y reduzca los falsos positivos y las intervenciones diagnósticas innecesarias asociadas. La utilidad clínica de un biomarcador para identificar la elegibilidad

de los pacientes para cribado es su capacidad para reducir la mortalidad específica por CP sin aumentar los riesgos y costes, o de mantener una tasa de mortalidad específica por CP similar asegurando una reducción de riesgos y costes u optimizando ambos. Por el contrario, la utilidad de un biomarcador para el manejo de nódulos pulmonares se refleja en un diagnóstico más temprano con un número comparable de procedimientos o la reducción de procedimientos sin retrasar el diagnóstico de CP (55). Se han publicado los resultados de diversos tipos de biomarcadores en varios estudios de validación y estudios clínicos individuales.

El cribado combinado con un panel de biomarcadores se analizó en el estudio ITALUNG (136). La medición de biomarcadores se realizó sobre las muestras de sangre de 517 participantes asignados al brazo de cribado con TCBD con un CP detectado en el cribado y sobre una selección aleatoria de personas sin diagnóstico de CP. En un análisis post hoc, el cribado combinado de biomarcadores y TCBD mostró una mayor especificidad, 90% frente al 74% del cribado con TCBD solo. Una revisión sistemática (RS) incluyó otros tres estudios sobre biomarcadores para el cribado de CP (137): dos estudios investigaron el uso de biomarcadores solos y uno las propiedades analíticas del cribado combinado con biomarcadores y TCBD en comparación con la TCBD sola. De nuevo, el cribado combinado mostró una mejora en la precisión de la prueba. Esta revisión seleccionó para su estudio los biomarcadores que se encontraban en las fases de desarrollo más avanzadas *EarlyCDT-Lung* test, miR-test y MSC (microRNA). El valor de los biomarcadores como primera prueba de cribado se investigó en el estudio ECLS que mostró una sensibilidad del 52% y una especificidad del 90% para la detección de estadios precoces de CP con el uso combinado del test *EarlyCDT-Lung* seguido de TCBD en comparación con la práctica clínica habitual (1). Sin embargo, para la detección de los estadios avanzados (III-IV) el VPP y la sensibilidad fueron muy bajos, del 1.0% y 18%, respectivamente (1). Otras investigaciones como el estudio BIOMILD evalúan el uso combinado del perfil de 24 microRNA circulantes (MSC) y la TCBD para predecir el riesgo individual de CP y personalizar el intervalo de cribado (138, 139). Los resultados preliminares sugieren que en el cribado inicial la combinación TCBD/MSC podría predecir la incidencia y mortalidad individual por CP, con un mayor efecto del MSC en las personas TCBD positiva. De esta manera, sería posible optimizar la intensidad del cribado y reducir la exposición a la radiación derivada de las TCBD innecesarias en las personas de menor riesgo y sin detrimento del efecto en la detección del CP y mortalidad. El estudio incluyó 4119 voluntarios, grandes fumadores de 60 años de edad media, el 39.3% mujeres y mediana de seguimiento de 5.3 años. La mayoría fumadores (79.2%) con un consumo de 42 paquetes/año (mediana). En función del resultado de las pruebas, las personas TCBD-/MSC- y TCBD-/MSC+ repetían la TCBD a los 3 años y al año respectivamente; y las TCBD+ al año o a intervalos menores (3 meses) en función de las características de la TCBD y con independencia del resultado MSC. Sin embargo, los autores indican que los datos no respaldan el uso del MSC en el cribado basal de todas las personas, ya que el elevado VPN de la TCBD obtenido por el elevado umbral de corte de los nódulos sólidos limita la utilidad del MSC, por lo que se precisa mayor investigación. Estos estudios son necesarios para evaluar cualquier posible beneficio del uso coadyuvante de los biomarcadores en el contexto del cribado de CP.

Durante la fase de revisión de este informe (diciembre 2022) se publicó un informe de evaluación sobre la eficacia diagnóstica del test *EarlyCDT Lung* para la clasificación del riesgo de CP en pacientes con nódulos sólidos pulmonares. Sus resultados sugieren que el test tiene poca precisión diagnóstica cuando se utiliza de forma aislada para el diagnóstico de nódulos pulmonares (menor que la notificada por la casa comercial) con una sensibilidad del 20.2% (695 pacientes, IC95%: 10.5-35.5, evidencia alto riesgo de sesgo) y una especificidad del 92.2% (IC95%: 86.2-95.8). Tampoco encontró evidencia sobre el impacto clínico del uso test para diagnosticar nódulos pulmonares. Sus autores concluyen que la evidencia es insuficiente para establecer conclusiones sobre su valor clínico o diagnóstico (140).

A nivel nacional existen dos proyectos privados de investigación: 1) el estudio REFINE (*REgistry and Follow up of Indeterminate Nodules using EarlyCDT*) liderado y financiado por la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) que tiene por objetivo crear un registro de pacientes con nódulos pulmonares indeterminados analizados con el test *EarlyCDT* y analizar la aplicabilidad del test y su impacto en el manejo de los nódulos pulmonares indeterminados y 2) el estudio DEFINE (*Diagnostic Evaluation and Follow up of Indeterminate Nodules using EarlyCDT*), desarrollado en tres centros de Cataluña y financiado por la industria, que tiene como objetivo evaluar la eficacia y rendimiento diagnóstico del *EarlyCDT-Lung* test como herramienta diagnóstica complementaria para el manejo del nódulo pulmonar solitario (Comunicación personal).

En general, los biomarcadores podrían ser un complemento de la TCBD en el cribado de CP, pero la evidencia actual es insuficiente para justificar su uso en la práctica clínica. En la actualidad, no existen biomarcadores que puedan utilizarse de manera eficiente e implementarse de forma fiable en un programa de cribado TCBD (55).

5. Análisis económico

5.1. Metodología

Bajo el dominio económico se realizó una RS de estudios de coste-efectividad y se realizó una evaluación económica y un análisis del impacto presupuestario para España.

5.1.1. Revisión sistemática del coste-efectividad

Se realizó una revisión de la literatura científica disponible sobre el coste-efectividad de los programas de cribado de CP en población de alto riesgo. La RS se realizó de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (141, 142).

Se llevó a cabo una búsqueda preliminar de RS de evaluaciones económicas previas e informes de ETS emitidos por otras agencias en las bases de datos *Trip Database*, *Cochrane Database for Systematic Reviews* and *Health Technology Assessment Database*, páginas web de agencias de ETS seleccionadas (*National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), por ejemplo), Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA) y EUnetHTA. Esto permitió identificar 4 RS de evaluaciones económicas (8, 143-145) e incluso una RS de RS de evaluaciones económicas (146). Se valoró su alcance, exhaustividad, actualidad y calidad metodológica mediante la herramienta AMSTAR-2 (147) y se optó por adaptar y actualizar la RS de evaluaciones económicas completas de cribado de CP mediante TCBD incluida en el informe de ETS de Snowsill et al. publicado en 2018 (8). El anexo 2.1 recoge más información sobre este trabajo. La RS más reciente está publicada en chino (143). No se identificó ninguna RS de evaluaciones económicas de biomarcadores por lo que se realizó una propia sin restricción temporal.

5.1.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron los trabajos originales que evaluaban el coste-efectividad del cribado de CP de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión (tabla 20):

Tabla 20. Criterios de selección de evaluaciones económicas

	Inclusión	Exclusión^a
Población	<p>Personas adultas (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fumadoras o exfumadoras • con otros factores de riesgo: exposición a carcinógenos ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34) <p><i>Justificación: Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado , fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.</i></p>	<p>Personas con cáncer (incluyendo CP)</p> <p>Personas con sospecha de CP</p> <p>Personas con síndrome de cáncer hereditario</p>
Intervención	<p>Cribado sistemático de CP (CIE-10: C34) mediante TCBD</p> <p>Cribado de CP (CIE-10: C34) utilizando biomarcadores (además de TCBD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • como prueba para la selección de las personas que se van a someter al cribado (primer nivel) • como prueba para la caracterización de los nódulos indeterminados identificados en el proceso de cribado (segundo nivel). 	
Comparación	<ul style="list-style-type: none"> • No cribado, diagnóstico habitual • Otro cribado (TCBD^b, Rx) 	<p>No comparador</p> <p>Cribado con pruebas que no son de imagen (cultivo de esputo, espirometría).</p>
Resultados	<p>Se incluyeron aquellos estudios en los que se informan, para las alternativas en comparación, costes expresados en unidades monetarias y beneficios, sean estos expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), muertes asociadas a cáncer o beneficios en unidades monetarias.</p>	<p>Se excluyeron aquellos estudios que no realizaban análisis incremental o que no presentaron datos que permitieran el análisis incremental.</p>
Diseño estudios	<p>Evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad, análisis coste-consecuencia</p>	<p>Análisis de minimización de costes</p> <p>Evaluaciones económicas parciales^c</p> <p>Revisiones (sistemáticas o no) de evaluaciones económicas</p> <p>Estudios publicados únicamente en formato resumen de congreso</p> <p>Editoriales, comentarios, cartas</p>
Idioma publicación	<p>Inglés y español</p>	<p>Estudios publicados en idiomas distintos de inglés y español</p>
Fecha de publicación	<ul style="list-style-type: none"> • TCBD: Se seleccionaron estudios publicados a partir de 2017 dado que se optó por actualizar la RS de Snowsill et al. cuya búsqueda llegaba hasta abril de ese año. • Biomarcadores: Se seleccionaron estudios sin restricción de fecha. 	

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: CP: cáncer de pulmón; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganados; Rx: radiografía de tórax.

a: Criterios compatibles con Snowsill et al. (8).

b: La TCBD se identifica como comparador del cribado de CP con biomarcadores

c: Evaluaciones económicas parciales de cribado de CP o de CP en general realizadas en España fueron tenidas en cuenta para el desarrollo del modelo *de novo* pero no fueron formalmente incluidas en la revisión sistemática.

5.1.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las bases de datos electrónicas a consultar para la búsqueda de evaluaciones económicas fueron: MEDLINE, Embase, y Web of Science (WoS). Se diseñaron dos estrategias y se realizaron dos búsquedas independientes, una para cribado mediante TCBD y otra para cribado mediante biomarcadores (véase anexos 2.2 y 2.3). La estrategia replica la realizada en el informe EUnetHTA, la cual es similar a la búsqueda aplicada por Snowsill et al.

(8), con el añadido del filtro económico del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). La búsqueda de evaluaciones económicas de biomarcadores no contó con restricción temporal alguna. No se aplicaron restricciones por idioma de publicación ni por edad. Las referencias bibliográficas recuperadas en las búsquedas fueron exportadas al gestor de referencias EndNote 20, donde se eliminaron los duplicados mediante su función de verificación de duplicados. Los registros sin duplicados se exportaron a un documento Excel para llevar a cabo la selección de los estudios de acuerdo a los criterios de selección descritos anteriormente en la tabla 20.

5.1.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisoras seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados en la búsqueda de la literatura. Los textos completos de los estudios seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por las dos revisoras, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Las dos revisoras contrastaron sus opiniones y, cuando hubo dudas o discrepancias, éstas fueron resueltas mediante discusión o con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

5.1.1.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica

La valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas fue realizada con el instrumento CHEC (148), dado que este fue el instrumento utilizado por Snowsill et al. (8) en su RS. La calidad fue valorada por una revisora y comprobada por una segunda revisora. Las dudas y/o desacuerdos fueron resueltos tras discusión o consulta con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Las evaluaciones económicas realizadas para España fueron además evaluadas mediante la lista de López Bastida et al. (149) para la comprobación de requisitos de evaluaciones económicas en España.

5.1.1.5. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por dos revisoras utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada. Los datos fueron extraídos por una revisora y comprobados por una segunda revisora. Las dudas y/o desacuerdos fueron resueltos tras discusión o consulta con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los datos extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología (objetivo, duración del estudio, características de los pacientes, descripción de las intervenciones, medidas de resultado, tipo de análisis, perspectiva, etc.) y con los resultados del estudio (resultados de efectividad, costes, RCEI, etc.) con especial atención a las fuentes de información clínicas empleadas para el desarrollo de la evaluación económica y el coste del programa de cribado. Cuando fue necesario se extrajeron datos

de los artículos incluidos en la RS previa, por ejemplo, las RCEI no informadas en el informe de ETS de Snowsill al. (8).

5.1.1.6. Síntesis de los datos

Se realizó una síntesis narrativa con tabulación de resultados. Se presentan por separado los resultados de la RS del cribado mediante TCBD y del cribado mediante biomarcadores. También se presentan por separado los estudios foráneos de aquellos realizados en España. Las RCEI se convirtieron de unidades monetarias originales a euros de España de 2021 mediante el CCEMG – EPPI - *Centre Cost Converter* (150, 151). Se adopta la síntesis de datos y calidad de Snowsill et al. de aquellos estudios que cumplen nuestros criterios de selección.

5.1.1.7. Desviaciones del protocolo

Evaluación crítica de la calidad metodológica: la revisión no fue realizada finalmente de forma independiente por dos personas, sino que, dado el volumen de artículos, fue realizada por una persona y chequeada por un segundo revisor.

5.1.2. Análisis coste-efectividad

La evaluación económica respeta las recomendaciones de la guía para la realización de evaluaciones económicas en España de López-Bastida et al. (149). Se construyó un modelo matemático siguiendo métodos y técnicas descritas en la bibliografía y aceptadas internacionalmente (152, 153) e inspirado en una evaluación económica previamente publicada (154). Se presentan métodos y resultados siguiendo los estándares de CHEERS (155).

5.1.2.1. Población

La población diana del cribado de CP se compone de aquellas personas adultas sin CP (confirmado o sospecha) con alto riesgo de desarrollar CP (CIE-10: C34), esto es, personas fumadoras y personas exfumadoras.

Se define a la población fumadora como aquella que fuma al menos 20/30 paquetes-años (20 cigarrillos al día durante 20/30 años). Se define a la población exfumadora como aquella que hubiera fumado al menos 20/30 paquetes-años y que haya dejado de fumar en los últimos 15 años (el número de paquetes-años varía en función del ECA en el que se evaluó la sensibilidad y especificidad del cribado).

Se parte de una cohorte de sujetos de 50 años de edad y se analiza su evolución con o sin cribado durante toda la vida. Al tratarse de programas de cribado donde los intervalos de edad son determinantes, se analizan los grupos de edad susceptibles de recibir el cribado como parte de la definición de las alternativas y no como subgrupos de población.

Debido a las características de los estudios clínicos existentes sobre la efectividad de los programas de cribado de pulmón, la evaluación económica no se extiende a población con riesgo de CP debido a otros factores (exposición laboral o ambiental a sustancias

tóxicas como el asbesto o el radón por ejemplo, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades intersticiales, antecedentes familiares de CP).

La cohorte está formada por 100 000 sujetos donde las proporciones de hombres y mujeres se corresponden con las prevalencias de fumadores de más de 20 cigarrillos/día entre las personas de 45 o más años por sexo en España: 20.3% en hombres y 9.2% en mujeres (7).

5.1.2.2. Alternativas en comparación

Se realizó una evaluación económica completa en la que se compararon costes y efectos del programa de cribado de CP y del comparador consistente en no hacer cribado.

La alternativa evaluada es el programa de cribado poblacional de CP mediante TCBD. Se descarta evaluar el cribado mediante biomarcadores dado que no existen pruebas científicas suficientes sobre su efectividad y seguridad en la actualidad (véase apartado 4.3). Se evalúan dos posibles estrategias dependiendo de la frecuencia del cribado, esto es: programa de cribado anual, consistente en realizar la TCBD cada año, y un programa de cribado bienal, consistente en realizar la TCBD cada dos años. Estas dos frecuencias han sido elegidas en respuesta a la petición del solicitante del informe y a partir de la disponibilidad de resultados de efectividad de los ensayos clínicos. También se presentan tantas subestrategias como posibles subgrupos de edad en los que se podría aplicar el cribado, con las siguientes edades de comienzo y de fin del cribado: 50-65; 50-70; 50-75; 50-80; 55-65; 55-70; 55-75; 55-80. Estas definiciones responden a las recomendaciones para el cribado recogidas en varias GPC y que se corresponden aproximadamente con las franjas de edad incluidas en los principales estudios (véase anexo 2.5). Además, estos intervalos comprenden, en su mayoría, las edades en las que se diagnostica el CP en mayor proporción: casi el 60% de los casos se identifican entre los 55 y 74 años (156).

Recibirán la práctica clínica habitual aquellas personas que siendo de alto riesgo no son identificadas y/o localizadas por el sistema sanitario, y por tanto no pueden ser invitadas a formar parte del programa de cribado, y aquellas personas que tras recibir la invitación no aceptan participar en el programa de cribado.

El comparador, no hacer cribado, es la práctica habitual en España y en Europa. En este caso los pacientes son diagnosticados tras presentar síntomas clínicos o de forma incidental mediante otros exámenes médicos.

No se evalúan explícitamente, como alternativas, el programa de cesación tabáquica ni la combinación de cribado y programa de cesación tabáquica. No obstante, se incluye en la alternativa “con cribado” una intervención de consejo para dejar de fumar (para aquellos fumadores activos) ya que todos los expertos están de acuerdo en que es imprescindible completar el programa de cribado con esta intervención y que algunos ensayos lo incluyeron (ITALUNG, LUSI y NELSON, por ejemplo).

5.1.2.3. Horizonte temporal

El análisis se realiza para toda la vida de los pacientes por lo que se descuentan costes y efectos futuros a una tasa de descuento del 3% en el caso base y del 0% y 5% en el análisis de sensibilidad, tal y como se recomienda en España (149). El horizonte temporal abarca toda la vida del paciente ya que el cribado o su ausencia pueden afectar a costes y efectos en el corto y en el largo plazo.

5.1.2.4. Medidas de resultado

La principal medida de resultado son los AVAC. Esta medida de resultado es muy habitual en la evaluación de tecnologías sanitarias ya que permite aunar en una sola medida la supervivencia y la calidad de vida. La calidad de vida se aproxima mediante el concepto de utilidad. Las utilidades se refieren a preferencias individuales por determinados estados de salud y varían entre 0 (muerte) y 1 (salud perfecta), aunque en algunos casos se han observado estados de salud con valores negativos, es decir, considerados menos preferidos a la muerte.

También se informaron otros desenlaces de interés como los años de vida ganados (AVG), el número de cánceres diagnosticados con una y otra alternativa (y la diferencia entre ambas), las muertes por CP con una y otra alternativa (y la diferencia entre ambas), y los diagnósticos de otros problemas de salud en el escenario de cribado poblacional (hallazgos incidentales).

5.1.2.5. Perspectiva

En el caso base la perspectiva del análisis fue la del SNS, por lo que solo se incluyeron costes directos sanitarios (potencialmente) cubiertos por el SNS en España: costes directamente relacionados con el programa de cribado (identificación de la población que cumple criterios de inclusión, invitación para la realización de la prueba, TCBD, interpretación de pruebas), diagnóstico (pruebas y consulta con profesionales), tratamiento y seguimiento de los pacientes. Los costes se expresaron en euros de 2021.

La perspectiva social, es decir, aquella que considera el coste por pérdidas de productividad debido a morbilidad o mortalidad prematura (antes de la edad de jubilación), se incluyó en el análisis de sensibilidad para aquellos pacientes con edad inferior a 65 años en el momento del diagnóstico y que, por tanto, todavía están en edad de trabajar (en España la edad efectiva de jubilación es de media 65 años). Esta perspectiva se considera relevante dado que el horizonte temporal es de largo plazo y que es una de las perspectivas recomendadas por las principales guías metodológicas, incluida la española (149).

5.1.2.6. Medida de síntesis

Las alternativas en comparación fueron ordenadas de menor a mayor coste. Se compararon los costes y efectos en términos de AVAC de las alternativas de dos en dos. Las alternativas más costosas y menos efectivas fueron descartadas del análisis por dominancia estricta. De forma sucesiva se descartaron otras alternativas por dominancia extendida debido a tener

una mayor ratio coste-efectividad incremental (RCEI) para un menor coste. Se presentan las ratios de las alternativas no dominadas. De forma genérica la RCEI se representa de la siguiente manera:

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Esta ratio indica el coste por AVAC, donde C representa el coste, E la efectividad (AVAC), y A y B las dos estrategias en comparación. La RCEI se interpreta teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad más recientemente estimado para España, 25 000 €/AVAC (157).

El modelo y los análisis se implementaron con el programa informático Microsoft Excel 2013 y el lenguaje de programación Visual Basic.

5.1.2.7. Descripción del modelo

Para el diseño del modelo se tomó como ejemplo el modelo de Hofer et al. (154), y se consultó con los expertos clínicos del equipo elaborador de este informe y otros asesores, con el fin de que dieran validez al modelo y su representación simplificada de la realidad (validación de apariencia del modelo).

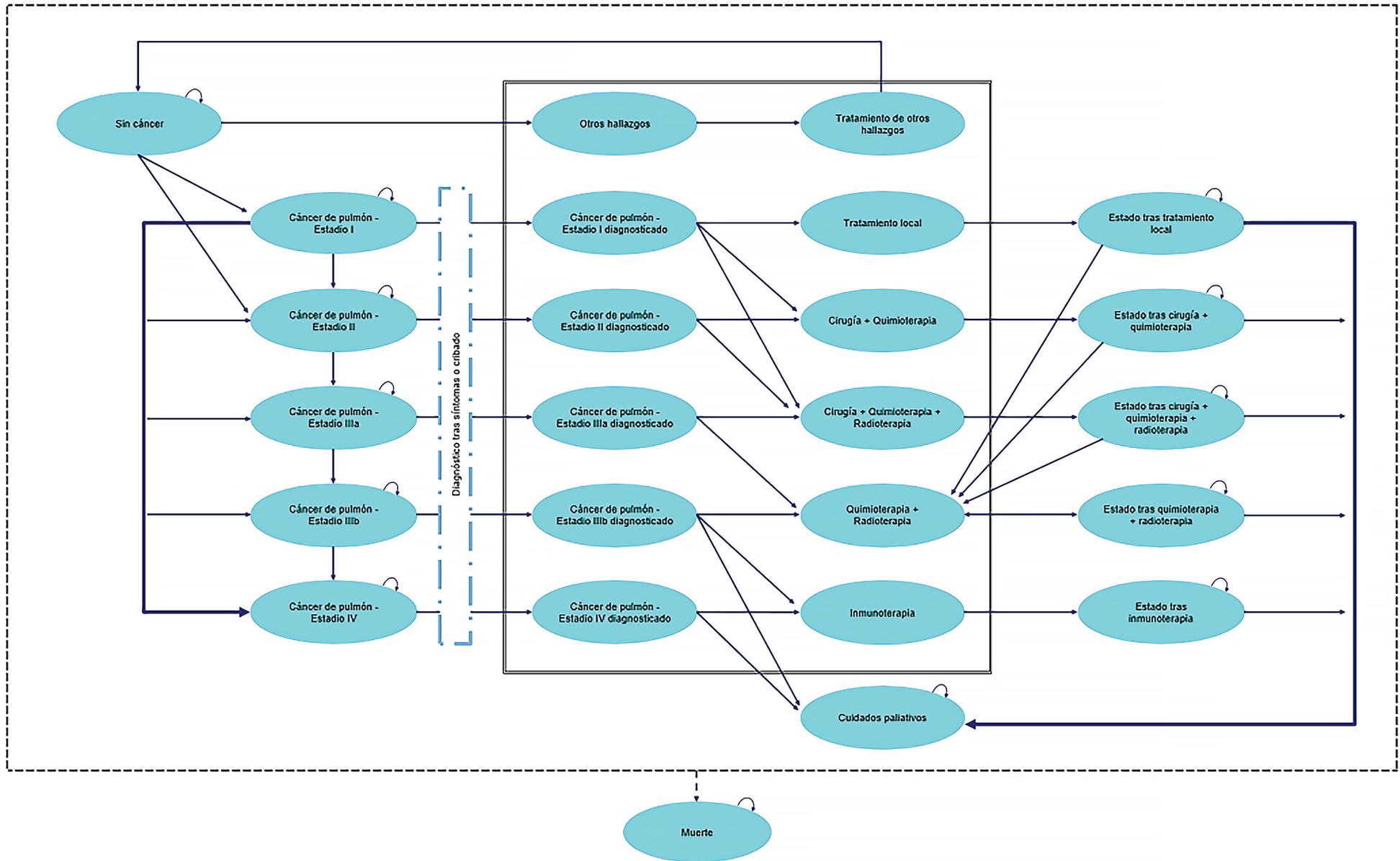
Tras aplicar el algoritmo de Brennan et al. (158) para la selección del modelo más adecuado se optó por diseñar un modelo Markov (figura 9) para representar el curso de la enfermedad. Este tipo de modelo es uno de los más adecuados cuando se requiere de análisis de sensibilidad probabilístico y para representar enfermedades crónicas o de larga duración donde el paciente atraviesa distintos estados de salud y en los que se puede dar recurrencia.

Los ciclos son trimestrales, es decir, los cambios entre estados se producen tras estar al menos un trimestre en un estado, dado que el CP progresa con relativa rapidez. Este modelo cubre toda la vida del paciente (hasta los 100 años de edad). El modelo consta de dos partes separadas por un “túnel” o estado, en el que los pacientes solo permanecen durante un ciclo:

- En la primera parte se representa la historia natural de la enfermedad. La cohorte parte del estado “sin CP”. Las personas pueden desarrollar o evolucionar por los distintos estados antes de recibir un diagnóstico. Se aplica la misma estadificación del CP que se utiliza en el modelo de Hofer et al. (154).
- El proceso diagnóstico dura como máximo el tiempo equivalente a un ciclo del modelo (túnel), tanto si es resultado de la aparición de síntomas/ o de forma incidental (alternativa “sin cribado”) como si resulta de la participación en un programa de cribado de CP (alternativa “con cribado”). Suponemos que el proceso de cribado/diagnóstico dura 3 meses dado que en este tiempo se puede completar las pruebas y consultas necesarias para determinar el diagnóstico.

- En las alternativas “con cribado” se realiza un proceso de identificación e invitación al programa de cribado de candidatos de acuerdo a la definición dada más arriba sobre la población diana. Si el resultado de la TCBD es positivo, se deriva al paciente al especialista neumólogo, el cual realizará el diagnóstico de CP o lo descartará de acuerdo a otras pruebas y exploraciones.
- Suponemos que la población es invitada y acepta el cribado de forma homogéneamente repartida a lo largo del año, de modo que en cada ciclo de 3 meses acude una cuarta parte de la población que acepta participar en el cribado anual (una octava parte si el cribado es bienal).
- Suponemos que las exploraciones y pruebas diagnósticas (biopsia quirúrgica intraoperatoria entre otras) posteriores a un VP confirman el cáncer en el 100% de los casos, esto es, los VP no escapan al diagnóstico. Aquellos pacientes con diagnóstico de CP serán tratados y seguidos.
- Suponemos que las exploraciones y pruebas diagnósticas posteriores a un FP descartan el cáncer en un porcentaje de los casos.
- Una parte de los FP recibirá tratamiento asociado a otro diagnóstico distinto de CP (hallazgos incidentales del cribado).
- Aquellos pacientes sin diagnóstico de CP serán invitados a realizarse de nuevo la prueba con TCBD al cabo de uno o dos años, dependiendo del programa en evaluación.
- Entre aquellos pacientes con cáncer y con TCBD negativa, es decir, aquellos con un FN, habrá retraso diagnóstico. Estos pacientes evolucionarán y podrán ser diagnosticados posteriormente, mediante cribado o tras la aparición de síntomas.
- En la segunda parte del modelo, tras el diagnóstico, el paciente será tratado en función del estadio de la enfermedad y entrará en estados post-tratamiento. Algunos pacientes podrán necesitar un segundo tratamiento debido a fallo terapéutico del primero o a recidivas.
- En el modelo existe un estado absorbente, la muerte, del que no se puede salir. Se puede alcanzar este estado desde cualquier otro, siendo las posibles causas el CP, si se padece, o cualquier otro motivo si no se tiene la enfermedad.

Figura 9. Modelo de Markov



Diagnóstico y tratamiento se producen en un mismo ciclo.
 De todos los estados se puede pasar al estado Muerte.
 La diferencia entre las alternativas radica en 1) el modo de llegar al diagnóstico: por síntomas sin cribado por un lado y mediante cribado antes de la aparición de síntomas; y 2) que mediante cribado puede darse sobrediagnóstico y diagnóstico de otros problemas distintos de cáncer de pulmón.

Fuente: elaboración propia

5.1.2.8. Parámetros y fuentes de información

Para la identificación de los valores de los parámetros del modelo se acudió a la propia revisión de la literatura desarrollada en este informe y se realizaron revisiones cuasi-sistemáticas de la bibliografía, además de consultar fuentes estadísticas y expertos. También se asumieron determinados supuestos discutidos y aprobados por los autores del informe, y validados por el panel de expertos/revisores externos, para aquellas circunstancias sin suficientes pruebas científicas.

Probabilidades de transición

Los principales parámetros que caracterizan el rendimiento de la TCBD son la sensibilidad y la especificidad. Los valores utilizados en el caso base se estiman a partir del seguimiento de 2 años del ensayo NELSON (159). La especificidad de la prueba en el caso base también se toma del ensayo NELSON (159). No obstante, tanto la sensibilidad como la especificidad de la TCBD para detectar el cáncer son variadas en el análisis de sensibilidad, con el fin de tener en cuenta los resultados de otros ensayos clínicos distintos del NELSON, y por tanto otros criterios radiológicos.

Otro grupo de parámetros clave en el modelo es el que hace referencia a las probabilidades de desarrollo y progresión del CP en presencia y ausencia de un programa de cribado. En ambos casos, estos valores han sido obtenidos a partir del modelo de Hofer et al. (154) y se han aplicado al contexto español.

La probabilidad de fallecimiento fue, en todos los estados, la mayor de entre la estimada debida a CP según estudios clínicos y la derivada de aplicar las tasas de mortalidad de la población por edad y sexo según las estadísticas oficiales del Instituto Nacional de Estadística (INE) para 2019 (160). A pesar de haber realizado una búsqueda sobre mortalidad en personas con CP por causas distintas al cáncer, no se obtuvo información que pudiera utilizarse en el modelo.

Uso de recursos y costes directos sanitarios

Los costes directos sanitarios incluyeron los costes de cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Entre los costes de cribado se incluye el coste de identificar e invitar a las personas candidatas a hacerse la prueba de cribado y el coste de la propia prueba y de la interpretación de resultados. Puesto que a priori no es posible conocer fácilmente quiénes son estas personas (las historias clínicas no recogen sistemáticamente el consumo tabáquico pasado y presente de las personas), es necesario idear mecanismos que permitan esta identificación de forma poco costosa. Una opción es seguir el mismo procedimiento utilizado para la invitación a participar en el programa de cribado colorrectal (único cribado de cáncer en España en el que se invita a toda la población, hombres y mujeres, a partir de una edad similar a la recomendada para el CP). Este procedimiento consistiría en el envío de una invitación, a través de correo postal, a toda la población residente que se encuentre dentro del rango de edad establecido para el programa de cribado de CP, para animar a la población a valorar si cumplen con los criterios de selección para poder participar en este cribado.

La valoración se haría de forma conjunta con el SNS mediante una consulta telefónica con personal de enfermería de atención primaria. Si tras esta valoración el paciente es considerado candidato, se le daría cita para la TCBD. Durante esta misma entrevista telefónica se daría al sujeto actualmente fumador una intervención breve de consejo encaminada a la cesación tabáquica. No se consideran intervenciones farmacológicas a tal fin, por lo que no se incluye la prescripción de medicamentos ni el correspondiente gasto farmacéutico en el modelo. A estos costes habría que añadir el coste de un mensaje SMS de recordatorio de cita para aquellas personas consideradas candidatas.

En el modelo se tiene en cuenta que solo una parte de las personas responderá a la invitación y solo una parte de los candidatos realizará finalmente la TCBD. Suponemos que un porcentaje de la población acepta participar en el programa de cribado y que este porcentaje es el mismo independientemente de la edad, el sexo o el tiempo transcurrido desde el comienzo del programa de cribado. En el caso base suponemos que la adherencia es similar a la alcanzada con el cribado de cáncer colorrectal en España. En este sentido, se incluye en el análisis el coste de la propia prueba de cribado mediante TCBD (el coste incluye el equipo, materiales, y el tiempo de técnicos superiores en imagen) y la interpretación de sus resultados por un médico radiólogo para aquellos pacientes que aceptan participar en el programa. La TCBD se repetirá, durante el mismo trimestre (ciclo), en aquellos casos en los que se obtenga un resultado indeterminado, y, al cabo de un año o dos años dependiendo de la estrategia de cribado evaluada, en aquellos pacientes con resultado negativo. Ambos porcentajes se toman del estudio NELSON (5). En sucesivas rondas del cribado la invitación incluiría únicamente un mensaje SMS con la cita para la TCBD, la prueba de imagen y su interpretación. Esto se explora en el análisis de sensibilidad.

El coste de diagnóstico de los pacientes con resultado positivo tras la prueba de TCBD en la alternativa “con cribado” se estimó como el coste de otras pruebas dirigidas a confirmar o descartar el diagnóstico de cáncer (broncoscopia, radiografía de tórax, PET/TC, pruebas de laboratorio, ECG) y el coste de dos visitas con el neumólogo para anamnesis, exploración y diagnóstico. El coste de diagnóstico de los pacientes en la alternativa “sin cribado” incluyó, además de lo anterior, una visita a urgencias o sendas visitas a atención primaria y especializada (circuito de diagnóstico rápido) en todos los pacientes; en un porcentaje de aquellos en estadio IV se añadiría el coste de un ingreso hospitalario. En el análisis de sensibilidad se prueban valores identificados en estudios realizados en población española en ausencia de cribado (161, 162).

Los costes del tratamiento y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de CP dependen del estadio y del tratamiento recibido. El uso de recursos de tratamiento y seguimiento del cáncer se presupone implícito en el coste atribuido a cada uno de los estadios de salud definidos para representar el cáncer y estimados anteriormente por otros autores, con alguna salvedad. Una búsqueda realizada en noviembre de 2021 en las bases de datos MEDLINE e IBECS, con el objetivo de localizar estudios españoles sobre uso de recursos y costes en CP, permitió identificar varios estudios relevantes sobre costes de tratamientos recibidos por los pacientes por estadio o gravedad (161-163), pero no se pudo identificar estudios españoles en los que se informara del porcentaje de pacientes que recibe más de un tratamiento como primera línea o en el primer año. Por tanto, se asumen

en el modelo los porcentajes utilizados por Hofer et al. (154), que a su vez son valores supuestos a partir del ensayo clínico ITALUNG (164), con la salvedad de que para estadios IIIb y IV se añade el uso de la inmunoterapia como primera opción de tratamiento en una parte importante de los pacientes (165, 166).

En el caso base se utilizaron principalmente los costes estimados por Ibarrodo et al. a partir de una cohorte de pacientes en el País Vasco (162). El coste de tratamiento y del seguimiento se estima a partir del coste asociado a cada estado una vez anualizado, puesto que Ibarrodo et al informan del coste a 3 años (162). El coste del tratamiento con inmunoterapia se toma del único estudio realizado en España que pudo ser identificado y que evaluaba nivolumab en cáncer de células no pequeñas en la práctica clínica real (167).

En el análisis de sensibilidad se utilizaron a) los costes estimados por Corral et al. (161), costes utilizados en una de las evaluaciones económicas del cribado de CP recientemente publicadas para España (168), y b) los costes recogidos en el informe de la Asociación Española contra el cáncer (AECC) que incluye, además del seguimiento y tratamiento del cáncer, la estimación del coste del CP con metástasis y el coste de los cuidados paliativos (169) (se trata de costes estimados en un grupo hospitalario privado).

Aunque se identifica el coste intangible en términos de afectación de la salud mental que supone para el paciente tener, por ejemplo, un resultado indeterminado, su carácter de intangibilidad no permite la cuantificación en euros. Este coste intangible es de relevancia en ambas alternativas, con y sin cribado. Tampoco se tienen en cuenta los costes asociados a otros problemas de salud distintos de CP detectados casualmente gracias a la TCBD ni los costes asociados a la exposición a la radiación por TCBD.

Aparte de los costes por estados de salud ya mencionados, para identificar los costes unitarios necesarios para documentar el modelo, se consultaron en 2021 la base de datos eSalud (*Oblikue Consulting SL*), tarifas públicas publicadas en boletines oficiales regionales, costes publicados en estudios científicos y provenientes de estadísticas, y otras tarifas públicas y precios de mercado. Las fuentes de costes y los costes finalmente utilizados en el modelo son nacionales. Cuando fue necesario, se ajustó por el índice de precios al consumo (IPC) mediante la herramienta de conversión de rentas del INE (<http://www.ine.es/calcula/>).

Costes por pérdidas de productividad

En la perspectiva social se incluyeron, además de los costes directos sanitarios, el coste por pérdida de productividad asociado a la reducción del tiempo laboral permanente o definitivo debido a la enfermedad y aproximado por el coste medio salarial en España (170), tal y como se desprende de las recomendaciones del proyecto europeo PECUNIA (<https://www.pecunia-project.eu>). Este coste se aplica a un alto porcentaje de los pacientes menores de 65 años (edad media efectiva de jubilación en España), ya que la mayoría deja de trabajar incluso después de terminar el tratamiento (171). El número de días de baja laboral se tomó de los tiempos óptimos de incapacidad temporal publicados por el Instituto Nacional de la Seguridad Social 2017 (172). Se asumió que en el estadio IIIb y IV

todos los sujetos menores de 65 años dejan de trabajar de forma permanente por lo que todo su tiempo potencialmente laborable computa como pérdida de productividad laboral.

En el análisis de sensibilidad se incrementarán los costes sociales para tener en cuenta otros costes asumidos por el paciente y sus familias, como transporte o cuidados (169).

Utilidades

Se ejecutó una estrategia de búsqueda en noviembre de 2021 en las bases de datos MEDLINE e IBECs, con el objetivo de localizar utilidades obtenidas de población española, a partir de instrumentos validados, como el EQ-5D, y asociadas a estados de salud en CP. La búsqueda permitió identificar 3 RS recientes (173-175) y varios estudios primarios. Uno de los estudios identificados fue realizado en población española con CP y dolor moderado a grave (176), lo cual podría explicar que sus utilidades sean inferiores a las informadas en otros estudios (173, 175). La imposibilidad de encontrar una fuente que provea todas las utilidades necesarias obliga a la formulación de supuestos.

En primer lugar, se utilizan en el caso base los valores utilizados por Hofer et al. (154) con el fin de ser comparables con este estudio y con el estudio de Gómez-Carballo et al. (168), evaluación económica realizada para España que también utiliza las utilidades informadas por Hofer et al. (154). Hofer et al. utilizan los valores obtenidos por Sturza et al. en un meta-análisis (177), estudio también mencionado por otro estudio español sobre cribado de CP identificado (178). En segundo lugar, suponemos que la utilidad durante la aplicación de un determinado tratamiento coincide con la utilidad durante el periodo posterior a ese mismo tratamiento. Por último, para los estados sin cáncer y cáncer no diagnosticado se utilizó el valor de la utilidad obtenida de población general española de 50 años según la Encuesta Nacional de Salud de 2012, última encuesta que incluyó el cuestionario EQ-5D el cual permite obtener utilidades.

5.1.2.9. Análisis de sensibilidad

En primer lugar, se realizaron varios análisis de sensibilidad de una y varias vías sobre el caso base con el objeto de conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre de los parámetros. En concreto se variaron de forma determinística todos los parámetros incluidos en el modelo, tomando valores mínimos y/o máximos basados en datos publicados, a partir de la consulta con expertos, o bien variando en \pm la desviación estándar o $\pm 20\%$ de la media. Se realizó también un análisis de sensibilidad de varias vías en el que se variaron de forma simultánea la sensibilidad y la especificidad en función de los hallazgos de los principales ensayos clínicos.

En segundo lugar, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico donde se evaluaron los resultados del modelo y su incertidumbre cuando todos los parámetros eran variados al mismo tiempo. Se especificaron distintas distribuciones de probabilidad según el tipo de parámetro (beta para probabilidades, proporciones y utilidades; gamma para costes). Se presentan intervalos de confianza basados en los percentiles 2.5 y 97.5, planos coste-efectividad y curva de aceptabilidad.

Los análisis de sensibilidad se realizaron sobre la alternativa más eficiente y menos costosa entre las opciones eficientes, según el análisis del caso base.

5.1.2.10. Validación del modelo

Se realizaron tres tipos de validación: validez de apariencia, validez interna y validez cruzada (179). No se realizó validación externa ni validación predictiva debido a la falta de datos. A continuación, se dan más detalles sobre la validación:

1. Validez de apariencia: inicialmente, antes de obtener resultados, se realizó una consulta por escrito con 6 expertos clínicos en los que se presentaba un primer borrador de la metodología del modelo, la estructura del modelo, los inputs y los supuestos asumidos en el modelo. Los expertos tuvieron la oportunidad de responder por escrito con sus aportaciones y/o solicitud de aclaraciones. La verosimilitud de los resultados fue valorada posteriormente, una vez se tuvo una primera versión de este informe.
2. Validez interna: durante la implementación del modelo se aplicaron modos de identificación de errores. Una vez se tuvo una primera versión funcional del modelo, se aplicó, parcialmente, la lista de comprobación TECH-VER para la verificación y reducción de errores en modelos (179). El análisis quedó documentado en el propio modelo. Los errores identificados fueron corregidos.
3. Validez cruzada: se realizó una comparación de los resultados del modelo con los obtenidos por los modelos identificados en la RS que además realizaban análisis coste-utilidad, y se analizaron las posibles causas para las diferencias entre modelos. No fue posible calibrar el modelo.

5.1.3. Análisis de impacto presupuestario

De forma complementaria a la evaluación económica se realiza un análisis de impacto presupuestario, cuyo objetivo es estimar el coste que supondría para el SNS la implantación de un programa de cribado de CP con TCBD a nivel nacional.

La perspectiva del análisis es la del SNS y el horizonte temporal es de tres años, por lo que solo se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios (expresados en euros de 2021) de los tres primeros años de implantación del programa de cribado. Además, no se aplican tasas de descuento, tal y como recomiendan las guías metodológicas (180).

Se presentan las estimaciones del impacto presupuestario bruto del escenario actual en España, es decir, sin la existencia de un programa de cribado, de modo que los diagnósticos ocurren por aparición de síntomas o en revisiones, y varios escenarios hipotéticos en el que distintos grupos de población diana según edad acuden a un programa de cribado anual o bienal. A partir de estas dos estimaciones se calculó la diferencia o impacto presupuestario neto anual para la población española de entre 50-80 años. Se estima, también, el impacto neto por comunidades autónomas.

Los costes unitarios utilizados en este análisis son los mismos que se describen para la evaluación económica de este informe (véase apartado 5.1.2.8. Parámetros y fuentes de información). Los costes incluidos en el escenario actual (sin cribado) son los costes de diagnóstico y costes de tratamiento y seguimiento. Los distintos escenarios hipotéticos que consideran el cribado nacional incluyen, además de los anteriores, los costes propios del cribado, la inversión en equipos de TC y el coste relativo a la interpretación de TCBD y elaboración de informes por parte de radiólogos. Se asume que los equipos de TC disponibles actualmente en el SNS trabajan a pleno rendimiento, por lo que es necesario la adquisición de nuevas máquinas para la realización del cribado (se compra el 100% de los equipos de TC necesarios). Se plantea una compra progresiva de equipos de TC, que realicen TCBD, a medida que se vayan necesitando cada año. Dado que se trata de un análisis para un horizonte de tres años y que el periodo de garantía, establecido por ley, tiene la misma amplitud temporal, no se consideran posibles costes de mantenimiento. Tampoco se consideran costes por reemplazo de piezas, como el tubo del equipo de TC, debido a que el desgaste de estas aparece a partir de los tres años (181).

Para calcular el impacto presupuestario de estos escenarios se debe estimar la población que genera tales costes. En el caso de no existir un programa de cribado, partiendo de una incidencia de 28 491 nuevos casos de CP en España, en 2021 (182), se asume que un 0.17% de la población española residente de entre 50 y 80 años es diagnosticada de CP cada año (Tabla 21). Los datos de población residente han sido descargados del INE (183).

Tabla 21. Incidencia de CP y porcentaje de población con CP en personas de 50-80 años, en 2021, por comunidad autónoma

Ámbito geográfico	Incidencia CP	% ^a
Total Nacional	28 491.00	0.17
Andalucía	4787.72	0.16
Aragón	863.94	0.18
Asturias (Principado de)	765.72	0.18
Baleares (Illes)	611.00	0.15
Canarias	1218.24	0.15
Cantabria	394.37	0.17
Castilla y León	1800.35	0.18
Castilla - La Mancha	1229.25	0.17
Cataluña	4464.22	0.17
Comunidad Valenciana	3068.99	0.17
Extremadura	695.61	0.18
Galicia	1951.77	0.18

Ámbito geográfico	Incidencia CP	% ^a
Madrid (Comunidad de)	3681.89	0.16
Murcia (Región de)	786.17	0.16
Navarra (Comunidad Foral de)	404.22	0.17
País Vasco	1487.64	0.17
Rioja (La)	206.08	0.18
Ceuta	37.95	0.15
Melilla	35.86	0.16

Fuente: elaboración propia.
Abreviaturas: CP: cáncer de pulmón.
^a: El porcentaje se calcula respecto a la población residente total respectiva de 50-80 años, obtenida del INE (183).

Con el objetivo de conocer los casos de CP por estadios (I, II, IIIA, IIIB y IV), a esta cifra de diagnósticos se le aplican los porcentajes de distribución identificados en Provencio et al (156) (tabla 22).

Tabla 22. Porcentajes de distribución entre estadios de CP (diagnósticos sin cribado)

Estadio	Porcentaje de distribución (%)
I	10.07
II	9.01
IIIA	15.84
IIIB	12.67
IV	52.42

Fuente: Estimado a partir de Provencio et al (156). No se ha tenido en cuenta la categoría "other"

En el escenario sin cribado, suponemos que las personas con CP en estadios I-IIIIB acuden a una consulta de atención primaria (AP) por otro motivo distinto al CP y la detección de este se produce de forma incidental, mientras que las que sufren un CP en estadio IV acuden a urgencias. Se asume que ningún paciente con CP es hospitalizado. Finalmente, se calcula la población que recibe cada tipo de tratamiento, aplicando los porcentajes de distribución por tratamiento (tabla 30). Al multiplicar la población diagnosticada (sin cribado) por los costes relativos al diagnóstico y al tratamiento y seguimiento, descritos en el análisis de coste-efectividad, se obtiene el impacto presupuestario bruto anual para el escenario actual en España.

Por su parte, para calcular el impacto presupuestario del escenario con cribado de CP, se debe estimar la población invitada, en primer lugar. El primer año se asume que se invita a toda la población residente que cumple con el criterio de edad (los intervalos de cada escenario hipotético son: 50-65, 50-70, 50-75, 50-80, 55-65, 55-70, 55-75 y 55-80),

mientras que en los años posteriores son invitados nuevamente aquellos que no han decidido participar el año anterior (que cumplan el criterio de edad) y que no han sido diagnosticados de CP debido a la aparición de síntomas o revisiones casuales, y aquellas personas que pasan a pertenecer al intervalo de edad establecido en el programa de cribado. De toda la población invitada, se asume que un 70% de las personas responde inicialmente a la invitación, teniendo una consulta telefónica con enfermería de AP. Sin embargo, no todos cumplen el criterio de ser población de alto riesgo de desarrollar CP por ser fumador que consume ≥ 20 paquete-año o exfumador con ≤ 15 años de dejar de fumar. El porcentaje de población con alto riesgo, por edad, se ha calculado a partir de la ENSE 2011-12 (184) (tabla 23), puesto que es la última encuesta de salud nacional que incluye las preguntas necesarias para obtener esta información.

Tabla 23. Porcentaje de población con alto riesgo de desarrollar CP (fumador: ≥ 20 paquete-año; exfumador: ≤ 15 años de dejar de fumar), por edad

Edad	% ^a	Edad	% ^a
50	62.03	66	62.71
51	65.50	67	51.82
52	58.67	68	55.00
53	60.73	69	61.36
54	62.70	70	49.32
55	66.86	71	48.86
56	63.16	72	62.50
57	67.08	73	55.41
58	65.33	74	41.27
59	63.31	75	40.35
60	68.42	76	54.39
61	67.44	77	47.62
62	62.83	78	40.74
63	64.34	79	41.94
64	62.81	80	31.25
65	64.23		

Fuente: elaboración propia.
a: El porcentaje se calcula respecto a la población fumadora y exfumadora total en cada edad, a partir de datos de la ENSE 2011-12 (184).

Una vez se obtiene la población susceptible de ser cribada, se calcula el número de personas que finalmente deciden participar en el cribado. Como ya se ha expuesto, dado que no existe información al respecto para el cribado de CP en España, al tratarse de

un programa que aún no ha sido implantado, se ha tomado como referencia las tasas de participación del programa nacional de cribado de cáncer colorrectal. Para el cribado de CP, al igual que en el de cáncer colorrectal, se asume que la implementación será progresiva en todo el territorio nacional y que las tasas de participación serán crecientes en el tiempo para las personas que deciden participar por primera vez. Se parte de una tasa de participación inicial de un 30%, en el primer año, que se incrementa hasta un 33.25% y un 42.8% en el segundo y tercer año, debido a una variación porcentual respecto al año anterior de un 10.8% y un 28.7%, respectivamente (185). Se toman los datos del periodo 2007-2009 porque son los años iniciales del programa de cáncer de colon en el que hay datos para más de dos comunidades autónomas. Para aquellas personas que, habiendo decidido participar en el cribado, no han sido diagnosticados de CP, se establece una participación del 100% en años sucesivos. Estos volverán a ser cribados al siguiente año, en el cribado anual, y en dos años, en el cribado bienal.

El número de TCBD realizadas anualmente corresponde con la cantidad de población que participa cada año, más un 9.2% adicional debido a resultados indeterminados que obligan a repetir la prueba (5). A partir de los resultados de Horeweg et al. (159), para dos rondas de cribado más un año de seguimiento, se determina que un 2.3% de las TCBD refleja un resultado positivo (VP o FP), para el que se debe continuar con el procedimiento diagnóstico realizando otras pruebas confirmatorias. Además, el valor predictivo positivo (VPP) de la TCBD es de 40.4%, que permite estimar los casos de CP diagnosticados mediante la estrategia de cribado. Para determinar el número de CP por estadios se aplican los porcentajes de distribución extraídos de este mismo estudio (Tabla 24).

Tabla 24. Porcentajes de distribución entre estadios de CP (diagnósticos con cribado)

Estadio	Porcentaje de distribución (%)
I	71.43
II	6.12
IIIA	14.80
IIIB	3.06
IV	4.59

Fuente: Estimado a partir de Horeweg et al (159).

Se considera que en este escenario hipotético también se producen diagnósticos, fuera del cribado, por la aparición de síntomas o por otras revisiones. Se asume que la población que no participa en el cribado, ya sea por propia voluntad o por no cumplir los requisitos de ser población de alto riesgo o de edad, se diagnostica de CP en la misma proporción e igual distribución entre estadios que ocurre en el escenario sin cribado.

Finalmente, tras el diagnóstico, haya sido este mediante cribado o no, los pacientes reciben el tratamiento correspondiente en las mismas proporciones expuestas en el escenario sin cribado. Se asume que ningún paciente con CP es hospitalizado. El coste

anual de los diferentes escenarios con cribado se calcula al multiplicar cada población por los costes anteriormente descritos, que se le atribuyen respectivamente.

Respecto a la inversión en equipos de TC, este cálculo se basa en el número de equipos de TC a adquirir necesarios, que se ha calculado al dividir el número de TCBD realizadas cada año (incluidas las pruebas repetidas por resultados indeterminados) por la capacidad anual de cada equipo de TC. Ruano-Ravina et al. (186) establecen un coste de 600 000 € [655 800€ de 2021 (coste confirmado por la industria)] por equipo de TC y una media de 24 pacientes citados por equipo de TC y jornada laboral (turno de 8 horas). Si en un año se dispone de 249 días laborales (descontando 104 días pertenecientes a fines de semana y 12 festivos), cada equipo de TC puede realizar 11 952 TCBD al año, suponiendo doble turno diario.

Por su parte, el tiempo invertido por radiólogos para la realización de informes se estima en 0.57 horas por informe, al asumir que un radiólogo es capaz de finalizar 13.92 informes en un turno de 8 horas (187). Este tiempo incluye también la interpretación de la TCBD. Se ha tomado como referencia un estudio internacional ya que no se encontró información para España. Al multiplicar el número total de TCBD anuales (incluidas las pruebas repetidas por indeterminación) por el tiempo medio invertido por informe, se obtiene el tiempo requerido por radiólogos para el total de TCBD al año. Para valorar monetariamente dicho tiempo, se utiliza el coste por hora trabajada de un radiólogo, que se establece en 20.70 €. Este valor se calcula dividiendo la ganancia media anual por trabajador 33 996.04 €, para 2021 (ajustado por el IPC), para la categoría “Técnicos y profesionales científicos e intelectuales de la salud y la enseñanza” (188) entre el número de horas de trabajo al año (1642.5 horas/año) (189).

Para el impacto presupuestario por comunidades autónomas se tiene en cuenta la población residente (183) y la incidencia de CP en cada una de ellas (tabla 21) (182). El porcentaje de población con alto riesgo de desarrollar CP utilizado en el análisis regional ha sido el nacional, dado que el tamaño de las muestras regionales de la ENSE 2011-2012 no es suficiente para obtener este dato desagregado por edad y comunidad autónoma.

Por último, se presentan los resultados del análisis de sensibilidad. En él se variaron las tasas de respuesta al cribado y de participación (por primera vez) en este, así como el porcentaje de TCBD positivas, el VPP, los costes unitarios del equipo de TC y la TCBD, y el porcentaje de equipos necesarios a adquirir.

5.2. Resultados económicos

5.2.1. Revisión sistemática de la literatura

5.2.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tomografía computarizada de baja dosis

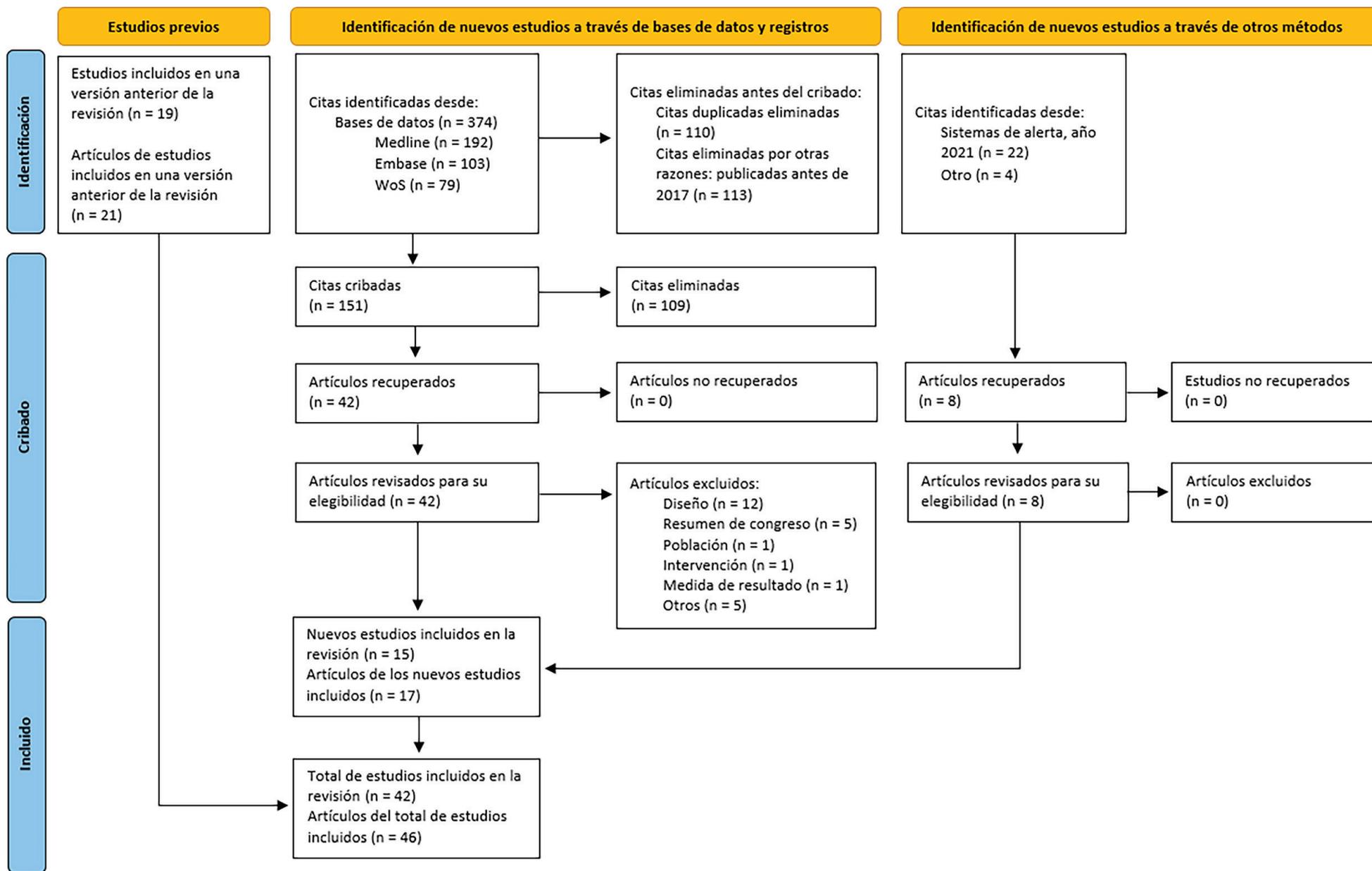
De las 264 referencias identificadas en todas las bases de datos, una vez eliminados duplicados, 113 habían sido publicados con anterioridad a 2017 y por tanto fueron

descartados, ya que este periodo está cubierto por la RS de Snowsill et al. (8), actualizada en este informe. Otros 109 fueron excluidos a partir del título o resumen. Se preseleccionaron, por tanto, 42 artículos como potencialmente incluibles. Tras el análisis a texto completo, se seleccionaron finalmente 15 estudios (17 artículos). A estos hay que añadir los 19 estudios (21 artículos) incluidos en la RS de Snowsill et al. (8), 4 estudios identificados mediante el sistema de alertas y otros 4 estudios identificados manualmente. Finalmente son incluidos en la revisión 46 artículos que se corresponden con 42 estudios (véase figura 10). Algunos de los artículos fueron excluidos por más de un motivo. En el anexo 2.4, donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión.

Biomarcadores

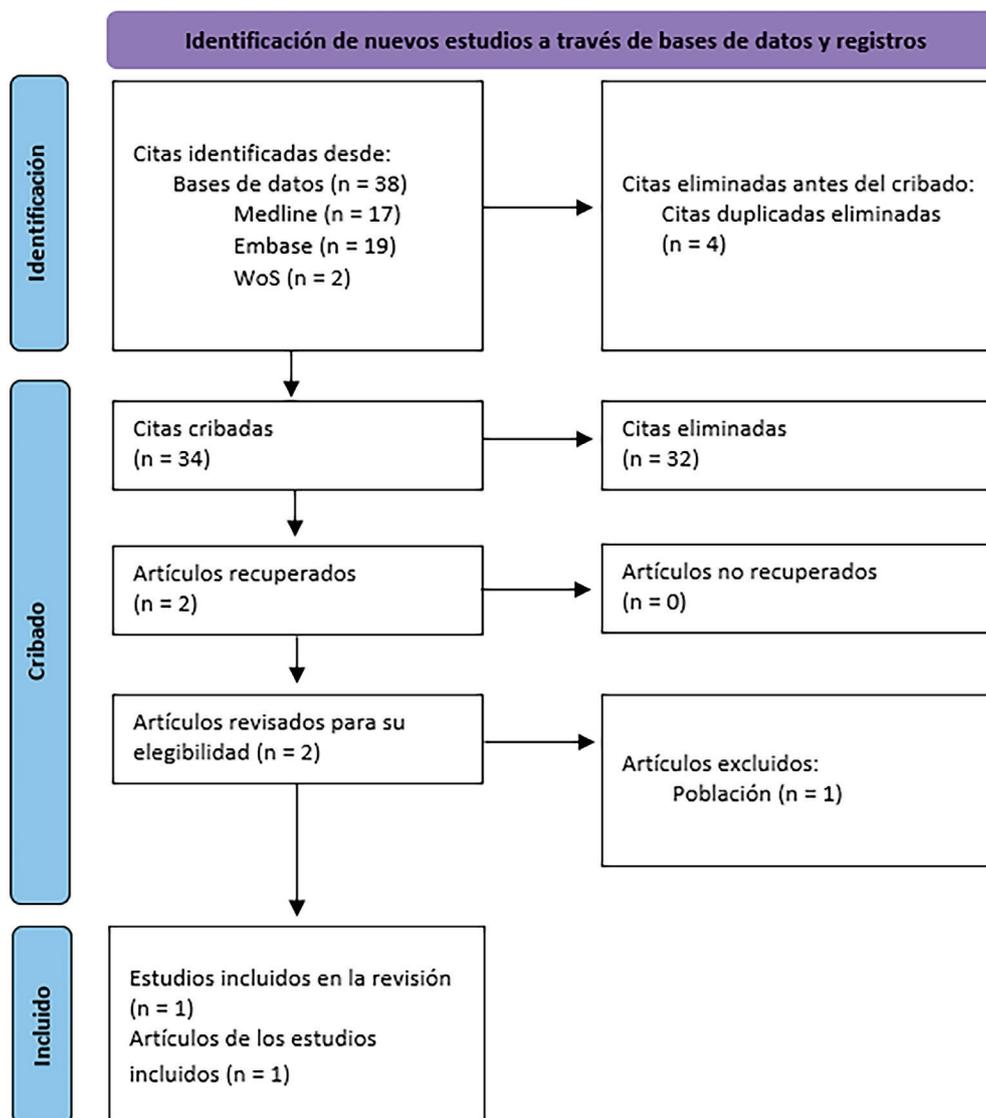
De las 34 referencias identificadas en todas las bases de datos, una vez eliminados duplicados, se seleccionó un único artículo (1) (véase figura 11). Este artículo fue señalado por un experto durante la revisión del protocolo. Por el título y resumen no hubiera sido identificado como evaluación económica y no hubiera sido seleccionado para su inclusión en la RS del coste-efectividad del cribado de CP con biomarcadores. Este estudio también fue incluido en la RS de efectividad en este mismo informe. El sistema de alertas no aportó ninguna referencia adicional a incluir. Tampoco se identificaron estudios de forma manual. Un único estudio fue excluido tras ser preseleccionado inicialmente (anexo 2.4).

Figura 10. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de coste-efectividad de TCBD



Fuente: elaboración propia

Figura 11. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios de coste-efectividad de biomarcadores



Fuente: elaboración propia

5.2.1.2. Características de los estudios incluidos

Tomografía computarizada de baja dosis

El anexo 2.5 presenta las principales características de los estudios incluidos en Snowsill et al. y de los estudios seleccionados para la actualización de la revisión sistemática. Los anexos 2.6 y 2.7 recogen la valoración de la calidad metodológica y el anexo 2.8 los resultados de todos estos estudios. A continuación, se recoge un resumen de los hallazgos.

En total se incluyeron 42 estudios publicados entre el 2001 y el 2021 (19 procedentes de Snowsill et al. y 23 identificados en la nueva búsqueda). Dos estudios realizados para España han sido publicados en 2021 (168, 178). Con respecto al resto de estudios, 15 fueron realizados en Estados Unidos (190-205){Sullivan, 2021 #241}, cuatro en Reino Unido (8, 49, 50, 206-208), cuatro en Canadá (209-212), dos en Alemania (154, 213), dos en Australia (214, 215), dos en Nueva Zelanda (216, 217), y dos en China (218, 219); los restantes fueron

realizados cada uno en un país: Corea (220), Irán (221), Israel (222), Italia (223), Japón (224), Países Bajos (225, 226), Polonia (227), Suiza (228) y Taiwán (229).

En casi todos los estudios se compararon costes y consecuencias de realizar un cribado de CP con la TCBD frente a la práctica habitual, sea no cribado o no intervención. En dos estudios se comparó con cribado mediante radiografía de tórax (195, 224) y en otros dos estudios se compararon distintas modalidades de cribado con TCBD sin que hubiera un grupo control (205, 211). No se identificaron evaluaciones económicas en las que se incluyera población con otros factores de riesgo distintos del tabaquismo, esto es, exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, antecedentes familiares de CP.

En 23 de los estudios se utilizaron modelos de cohorte, pudiendo saber que en diez estudios el modelo consistía en un árbol de decisión (49, 50, 190, 191, 194, 197, 198, 203, 206, 207, 222-224), en ocho se diseñó un modelo de Markov (154, 168, 196, 214, 216-221), uno utilizó un modelo combinado entre un árbol de decisión y modelo de Markov (209) y cuatro empleaban modelos de cohorte sin especificar el tipo (200, 202, 230, 231) diez estudios incluían modelos de microsimulación, de los cuales uno realizó un modelo de simulación de eventos discretos (207) y del resto se desconoce su tipo (178, 193, 199, 204, 205, 210-213, 225, 226, 228); un estudio aplicó un modelo de predicción de multi-estado (195), otro un análisis semiparamétrico (229), y otro consistía en un estudio piloto realizado en Manchester (208).

Todos los estudios incluían costes directos sanitarios asociados al uso de recursos de pruebas de cribado, pruebas diagnósticas y de seguimiento y el tratamiento de los casos detectados. Algunos de ellos incluyeron los costes de reclutamiento del grupo de riesgo (49, 50, 154, 168, 212, 216, 217), tratamiento de descubrimientos incidentales (190, 191, 209, 216), tratamiento de cánceres inducidos por la TCBD (208, 229), tratamiento de complicaciones (194, 208, 216, 229) o cuidados informales (196, 209). Uno de los estudios tuvo en cuenta explícitamente los costes de medios, administración, depreciación y amortización del inventario (228). El horizonte temporal comprendía periodos de entre 5 años y toda la vida del paciente.

En distintos estudios se han investigado distintas frecuencias de realización del cribado. Algunos optaron por una TCBD única (8, 178, 198, 203, 206, 207, 222, 227) mientras otros estudiaron la posibilidad de realización una TCBD anual, bienal, trienal (154, 190-193, 195, 197-202, 208, 210-218, 221, 223-226, 229) o una TCBD realizada en primer, segundo y cuarto año (168). Varios de los estudios someten al análisis de sensibilidad de algunas variables importantes, como el coste de la TCBD, coste del diagnóstico, coste del tratamiento, tasa del descuento, aceptación, adelanto del tiempo del diagnóstico, sensibilidad y especificidad del test, probabilidades de cambio de estado de cáncer, morbilidad y mortalidad.

En cuanto a los intervalos de edad y criterios para establecer el factor de riesgo de la población objeto de cribado, algunos autores siguieron las recomendaciones de cribado de la USPSTF, otros estudiaron escenarios NELSON y NLST. Salvo tres estudios que abarcan exclusivamente varones (178, 206, 214), el resto de autores investigó el cribado en toda

la población independientemente del sexo. Como medida de resultado se evaluaba los AVG, los AVAC o ambos. En uno de los casos se utilizó muertes evitadas como medida de resultado (194) o los años de vida ajustados por salud (223).

A continuación, se comentan los dos estudios realizados en España (168, 178). La tabla 25 recoge a modo de resumen sus principales características.

Díaz et al. (178) desarrollaron un modelo de microsimulación basado en Markov para describir la historia natural del CP y evaluar varias estrategias de prevención en varones a partir de 35 años (intervenciones para dejar el tabaquismo), cribado con TCBD a partir de 50 años, o una combinación de ambas, además de no intervenir. Los autores evaluaron los costes directos sanitarios desde la perspectiva del SNS, los cuales, una vez cuantificados, se cuadruplican para agregar los costes indirectos y simular el coste-efectividad desde una perspectiva social. Las principales limitaciones del estudio, reconocidas por los propios autores, son el modelizar únicamente varones, la incertidumbre en los parámetros de entrada, ciertos supuestos metodológicos, la falta de información crucial sobre ciertos aspectos de la historia natural del CP o el no considerar el potencial sobrediagnóstico o el sesgo de adelanto del diagnóstico. Los autores añaden que un siguiente paso sería calibrar el modelo para incluir mujeres en el análisis. Entre las bondades de Díaz et al. destacamos que modelizan las diferencias entre fumadores y exfumadores y que distinguen mortalidad asociada a CP y mortalidad asociada a otras causas.

En Gómez-Carballo et al. se diseñó un modelo de Markov que comparó el cribado con TCBD frente a no cribar para un horizonte temporal de 19 años en población de 50 a 75 años fumadora o exfumadora. Se incluyeron solo costes directos sanitarios: el diagnóstico, el tratamiento y las pruebas de detección (TCBD). Una de las limitaciones del estudio es el uso de la incidencia de CP para poblaciones de alto riesgo informadas en el ensayo NELSON debido a la falta de datos españoles. Además, los datos asociados al consumo tabáquico corresponden a 2012 y es posible que desde entonces estos hayan cambiado. También existe cierta incertidumbre, según los autores, sobre los resultados de la inmunoterapia en la práctica del mundo real, ya que los resultados que se han incluido en el modelo proceden de ensayos clínicos, y según los autores estos podrían diferir de la vida real (168).

Ambos estudios españoles (168, 178) discuten la posibilidad de intentar generalizar los resultados obtenidos, bajo la condición de adaptar los modelos a la población, la práctica clínica, los costes u otros factores propios de distintas regiones, países o contextos.

Tabla 25. Características de las evaluaciones económicas de la TCBD realizadas en España

Estudio	País	Población	Tipo de modelo	Intervención	Comparador	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de resultado	Costes incluidos	Financiación
Díaz 2021	España	Varones 35-80 años	Microsimulación	Estrategias de prevención y/o cribado con TCBD	No cribado, varias alternativas	Toda la vida	3%	AVAC	Diagnóstico, cirugía, quimioterapia, radioterapia, otros tratamientos, tratamiento continuo	Asociación Española Contra el Cáncer de Barcelona
Gómez-Carballo 2021	España	50-75 años, fumadores y exfumadores hace ≤10 años, ≥15 cigarrillos/día >25 años o ≥10 cigarrillos/día >30 años	Markov	TCBD 1, 2 y 4º año	No cribado	19 años	3%	AVG, AVAC	Campaña de reclutamiento, cribado, seguimiento de casos oncológicos, tratamiento, muerte	ni

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; ni: No informa; TCBD: Tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

Biomarcadores

Los siguientes párrafos describen las características, resultados y calidad metodológica del único estudio de coste-efectividad que evaluó un biomarcador como prueba de cribado de CP (1). El apartado de efectividad 4.3.2 recoge más información sobre este ensayo clínico.

Sullivan et al. (1) publicaron en 2021 un artículo en el que se realiza una evaluación económica del uso del test de biomarcadores EarlyCDT-Lung como prueba pronóstica de detección temprana de CP en comparación con la práctica habitual. Es un ensayo controlado aleatorizado con 12 208 participantes en riesgo de desarrollar CP, del intervalo de 50 a 75 años de edad, a los que se les realiza un doble cribado: por un lado, la prueba de biomarcadores, seguida por una TCBD (de resultar positiva la primera) y tratamiento de los casos detectados, y, por otro lado, no cribado y tratamiento sólo de los pacientes que presenten síntomas.

En el análisis de coste-efectividad incluyeron los costes del diagnóstico para todos los grupos, que comprendieron: la prueba EarlyCDT-Lung, pruebas de monitorización y las pruebas de diagnóstico confirmatorias. La medida de resultado fue el número de CP en estadio I/II detectados durante el seguimiento de 2 años. Aunque en el ensayo se incluyó el tratamiento de los casos positivos, su coste no se tuvo en cuenta en este análisis.

El estudio es metodológicamente correcto si bien su mayor limitación es el horizonte temporal de corto plazo y, consecuentemente, la no inclusión de todos los costes relevantes (costes de tratamiento y seguimiento) ni el uso de medidas de resultado que capturen el objetivo del cribado, supervivencia, lo que en estudios de coste-efectividad se traduce como años de vida ganados y AVAC. Los propios autores reconocen que el desequilibrio entre brazos los llevó a plantear un modelo y prevenir la necesidad de futuros análisis con un horizonte temporal que abarque toda la vida de las personas e incluya los costes de tratamientos específicos por estados de salud.

5.2.1.3. Resultados de los estudios de coste-efectividad incluidos

Tomografía computarizada de baja dosis

El anexo 2.8 recoge una síntesis de los resultados obtenidos en los estudios identificados en términos de coste incremental por AVG y/o por AVAC, según el caso.

En la mayoría de los estudios se concluye que el cribado con TCBD es más costoso y más efectivo que el no cribado y que, sujeto a determinadas condiciones, podría ser coste-efectivo. Entre los estudios con resultados favorables al cribado se incluyen 5 estudios realizados en 4 países europeos, (Italia, Países Bajos, Suiza y Alemania) (154, 213, 223, 225, 228). Únicamente 6 estudios (3 anteriores a 2017 (194, 196, 214) y 3 posteriores a 2017 (8, 207, 215, 216) concluyen que el cribado no es coste-efectivo o que es altamente probable que no sea coste-efectivo. De los estudios con resultados desfavorables hacia el cribado se encuentra el realizado por Griffin et al (8, 207) donde se concluye que el cribado una única vez en personas de 55 a 75 o de 60 a 75 años podría ser coste-efectivo para su umbral de 30 000 libras esterlinas por AVAC, pero que ni el cribado anual ni el bienal serían coste-efectivos. El coste-efectividad del cribado depende de varios factores, como, por ejemplo,

el coste de la TCBD (198, 206, 213), el riesgo de cáncer (222), la efectividad de la TCBD (192), la manera de implementar el cribado (190, 191) o el rango de edad (178, 207, 218, 228). Debido a las diferencias en la exposición al tabaquismo, estructura de costes y tratamiento de cáncer, entre otros elementos, los escenarios eficientes pueden variar dependiendo del país a nivel mundial e incluso a nivel europeo. En consecuencia, pocos estudios apuntan a la generalización de los resultados a otros contextos y grupos de pacientes (49, 50, 168, 178, 196, 197, 203, 206, 210, 213, 217, 223).

A continuación ofrecemos resultados más detallados de los estudios realizados en España (168, 178).

La tabla 26 recoge una síntesis de los resultados de mayor interés para la presente revisión de entre los obtenidos por Díaz et al.: cribado con TCBD frente a no intervención, cribado con TCBD más estrategias de prevención (breve o intensiva) frente a no intervención, además de las RCEI resultado de comparar cada estrategia con la inmediatamente anterior tras ordenación por costes o AVAC. En comparación con no intervenir la única estrategia de solo cribado coste-efectiva (<25 000 €/AVAC) consistiría en una sola TCBD realizada a la edad de 55 años (17 352 €/AVAC). En el límite del coste-efectividad, con ratios ligeramente por encima de 25 000 €/AVAC, se sitúan las estrategias consistentes en dos o tres TCBD en la vida a partir de los 55 años. Sin embargo, son varias las combinaciones de cesación tabáquica y cribado las alternativas que podrían ser coste-efectivas, al obtener RCEI inferiores al umbral de 25 000 o incluso 21 000 €/AVAC, en comparación con otras combinaciones, con no cribar o con implementar estrategias no combinadas.

Tabla 26. Resultados de la evaluación económica de Díaz et al.

	Coste (€)	AVAC	RCEI en euros de 2017
No intervención	1359	23.31187	-
Cribado frente a No intervención			
TCBD única (a los 55 años)	1457	23.31751	17 352 €/AVAC
TCBD dos veces en la vida (55 y 60 años)	ni	ni	25 393 €/AVAC
TCBD tres veces en la vida (55, 60 y 65 años)	1591	23.32099	25 441 €/AVAC
TCBD trienal (entre los 55 y 65 años)	ni	ni	26 191 €/AVAC
TCBD cuatrienal (entre los 55 y 65 años)	ni	ni	26 360 €/AVAC
TCBD dos veces en la vida (55 y 56 años)	1765	23.32543	28 237 €/AVAC
TCBD tres veces en la vida (55, 56 y 57 años)	ni	ni	28 884 €/AVAC
TCBD bienal (entre los 55 y 65 años)	1765	23.32543	29 910 €/AVAC
TCBD anual (entre los 55 y 65 años)	2156	23.33473	34 877 €/AVAC
Cribado + estrategia preventiva (breve o intensiva) frente a No intervención			
TCBD única (a los 55 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 303 a 16 540 €/AVAC

	Coste (€)	AVAC	RCEI en euros de 2017
TCBD dos veces en la vida (55 y 60 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 2781 a 28 774 €/AVAC
TCBD tres veces en la vida (55, 60 y 65 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 4776 a 23 135 €/AVAC
TCBD trienal (entre los 55 y 65 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 4732 a 18 831 €/AVAC
TCBD cuatrienal (entre los 55 y 65 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 4724 a 16 297 €/AVAC
TCBD dos veces en la vida (55 y 56 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 4047 a 19 943 €/AVAC
TCBD tres veces en la vida (55, 56 y 57 años)	Varios / ni	Varios / ni	De 6304 a 26 677 €/AVAC
TCBD bienal (entre los 55 y 65 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 7880 a 29 810 €/AVAC
TCBD anual (entre los 55 y 65 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 13 213 a 28 387 €/AVAC
Intervención frente a la alternativa más eficiente previa^a			
TCBD trienal (entre los 55 y 65 años)	1591	23.32099	25 441 €/AVAC
TCBD bienal (entre los 55 y 65 años)	1765	23.32543	29 910 €/AVAC
TCBD anual (entre los 55 y 65 años)	2156	23.33473	34 877 €/AVAC
TCBD cuatrienal (entre los 55 y 65 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 19 567 a 31 436 €/AVAC
TCBD trienal (entre los 55 y 65 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 18 215 a 32 249 €/AVAC
TCBD bienal (entre los 55 y 65 años) + estrategia preventiva (2 veces)	1701	23.34738	120 757 €/AVAC
TCBD anual (entre los 55 y 65 años) + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 38 774 a 128 704 €/AVAC
TCBD dos veces en la vida + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 13 195 a 25 585 €/AVAC
TCBD tres veces en la vida + estrategia preventiva	Varios / ni	Varios / ni	De 29 459 a 39 638 €/AVAC
Fuente: elaboración propia a partir de Díaz et al. (178)			
Abreviaturas: AVAC: años de vida ajustados por calidad; ni: No informa; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; TCBD: Tomografía computarizada de baja dosis de radiación.			
a: Tras ordenar las alternativas los autores (Díaz et al.) recogen en apéndice las ratios para un número importante de alternativas en comparación con la inmediata anterior. Aquí se recoge una selección de estas comparaciones. Para más resultados véase el apéndice de Díaz et al. (178)			

Gómez-Carballo et al. (168) realizaron un análisis coste-efectividad, desde la perspectiva del SNS, comparando la estrategia de cribado con TCBD al primer, segundo y cuarto año de participación en el programa y para una población de riesgo de entre 50 y 75 años. Las RCEI obtenidas tanto en el caso base (2345 €/AVAC) como en los análisis de sensibilidad (alterando variables como el coste del diagnóstico y el tratamiento, la tasa del descuento, la aceptación del programa de cribado y el horizonte temporal), están muy por debajo de cualquier umbral informado en la literatura. Según el análisis de sensibilidad probabilístico el cribado sería coste-efectivo con una probabilidad del 79% para un umbral de 21 000 €/AVAC (tabla 27).

Tabla 27. Resultados de la evaluación económica de Gómez-Carballo et al.

Horizonte temporal	TCBD 1º, 2º y 4º año			No cribado			RCEI en euros de 2020
	Coste	AVG	AVAC	Coste	AVG	AVAC	
19 años (caso base)	52 307	13.06	8.8	41 043	8.42	4	2345 €/AVAC
10 años	47 399	12.97	8.73	37 282	8.4	3.98	2131 €/AVAC
5 años	39 592	9.28	6.16	32 496	6.99	3.24	2429 €/AVAC

Fuente: elaboración propia a partir de Gómez-Carballo et al. (168)
Abreviaturas: AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; TCBD: Tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

Biomarcadores

La única evaluación económica de biomarcadores comparó un programa de cribado que incluía el biomarcador *EarlyCDT-Lung* antes del cribado con TCBD, la cual se realizaría si el resultado de la prueba con biomarcador es positivo, frente a no cribar (1). Esta evaluación se realizó en Reino Unido y solo abarcó un horizonte temporal de corto plazo. Los resultados se recogen en la tabla 28.

El coste incremental por caso temprano (estadio I/II) detectado después de 2 años fue de 116 000 libras esterlinas, es decir, el cribado con la prueba *EarlyCDT-Lung* sería más costoso y más efectivo que no cribar. No obstante, el intervalo de confianza de la ratio (al 95%) abarca desde 54 900 libras hasta ser el cribado dominado, es decir, el cribado con este biomarcador podría ser menos efectivo y más caro que no cribar. Los autores llevaron a cabo análisis de sensibilidad variando la prevalencia y el coste de las pruebas; los resultados indicaron que la relación coste-efectividad se veía más afectada por la prevalencia (1).

Tabla 28. Resultados de la evaluación económica de Sullivan et al. donde se compara el cribado que incluye un biomarcador con no cribar

	Cribado: biomarcador + TCBD si biomarcador es positivo	No cribado	Diferencia
Coste (£)	163 000	12 100	151 000
Número de CP en estadio I/II detectados	4.19	2.89	1.30
Ratio coste-efectividad incremental	116 000 £ por cáncer detectado		

Fuente: elaboración propia a partir de Sullivan et al. (1)

5.2.2. Análisis coste-efectividad (modelo de novo)

5.2.2.1. Parámetros del estudio

Los valores de los parámetros utilizados en el modelo se recogen en las tablas 29 a 33.

Tabla 29. Análisis coste-efectividad: probabilidades utilizadas en el caso base

Probabilidad	Valor	Fuente
Rendimiento de la TCBD		
Sensibilidad de la TCBD	0.846	NELSON a 2 años (159)
Especificidad de la TCBD	0.986	
Especificidad de la TCBD	0.986	
Probabilidades de transición entre estados		
Probabilidad de desarrollar cáncer en estadio I	0.005	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de desarrollar cáncer en estadio II	0.00000001	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio I a estadio II	0.3558	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio I a estadio IIIa	0.0328	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio I a estadio IIIb	0.00000001	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio I a estadio IV	0.0869	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de fallecer estando en estadio I	0.1544	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio II a estadio IIIa	0.248	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio II a estadio IIIb	0.006	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio II a estadio IV	0.129	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de fallecer estando en estadio II	0.1231	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio IIIa a estadio IIIb	0.2246	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio IIIa a estadio IV	0.1455	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de fallecer estando en estadio IIIa	0.1527	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de progresar de estadio IIIb a estadio IV	0.0336	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de fallecer estando en estadio IIIb	0.1853	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de fallecer estando en estadio IV	0.2978	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de ser diagnosticado estando en estadio I (sin cribado)	0.0246	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de ser diagnosticado estando en estadio II (sin cribado)	0.027	Hofer 2018 (154)

Probabilidad	Valor	Fuente
Probabilidad de ser diagnosticado estando en estadio IIIa (sin cribado)	0.0811	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de ser diagnosticado estando en estadio IIIb (sin cribado)	0.5177	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de ser diagnosticado estando en estadio IV (sin cribado)	0.6584	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir quimioterapia y radioterapia como segundo tratamiento tras cirugía	0.0053	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir quimioterapia y radioterapia como segundo tratamiento tras cirugía y quimioterapia	0.0064	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir quimioterapia y radioterapia como segundo tratamiento tras cirugía, quimioterapia y radioterapia	0.0081	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir quimioterapia y radioterapia como segundo tratamiento tras quimioterapia y radioterapia	0.0081	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir cuidados paliativos como segundo tratamiento tras cirugía	0.0081	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir cuidados paliativos como segundo tratamiento tras cirugía y quimioterapia	0.252	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir cuidados paliativos como segundo tratamiento tras cirugía, quimioterapia y radioterapia	0.0448	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir cuidados paliativos como segundo tratamiento tras quimioterapia y radioterapia	0.0448	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de recibir cuidados paliativos como segundo tratamiento tras inmunoterapia	0.0448	Supuesto basado en Hofer 2018 (154)
Probabilidad de morir tras tratamiento con cirugía	0.0407	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de morir tras tratamiento con cirugía y quimioterapia	0.0438	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de morir tras tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia	0.0765	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de morir tras tratamiento con quimioterapia y radioterapia	0.1052	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de morir estando en cuidados paliativos	0.1416	Hofer 2018 (154)
Probabilidad de morir tras tratamiento con nivolumab (inmunoterapia)	0.1032	Estimación propia a partir de Paz-Ares et al. 2022 (232)
Fuente: elaboración propia		

Tabla 30. Análisis coste-efectividad: uso de recursos utilizados en el caso base

Recurso	Valor	Fuente
Proporción de personas candidatas que responden inicialmente a la invitación de cribado	70%	Supuesto
Proporción de personas candidatas que aceptan participar en el cribado	84%	Supuesto basado en la cobertura del cribado de cáncer colorrectal en España
Proporción de pruebas que deben ser repetidas por indeterminación	9.2%	de Koning 2020 (NELSON) (5)
Proporción de pacientes que reciben cirugía teniendo cáncer en estadio I	90%	Hofer 2018 (154)
Proporción de pacientes que reciben cirugía y quimioterapia teniendo cáncer en estadio I	5%	Hofer 2018 (154)
Proporción de pacientes que reciben cirugía, quimioterapia y radioterapia teniendo cáncer en estadio I	5%	Hofer 2018 (154)
Proporción de pacientes que reciben cirugía y quimioterapia teniendo cáncer en estadio II	80%	Hofer 2018 (154)
Proporción de pacientes que reciben cirugía, quimioterapia y radioterapia teniendo cáncer en estadio II	20%	Hofer 2018 (154)
Proporción de pacientes que reciben cirugía, quimioterapia y radioterapia teniendo cáncer en estadio IIIa	20%	Hofer 2018 (154)
Proporción de pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia teniendo cáncer en estadio IIIa	80%	Hofer 2018 (154)
Proporción de pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia teniendo cáncer en estadio IIIb	25%	Supuesto
Proporción de pacientes que reciben inmunoterapia teniendo cáncer en estadio IIIb	25%	Supuesto
Proporción de pacientes que reciben cuidados paliativos teniendo cáncer en estadio IIIb	50%	Supuesto
Proporción de pacientes que reciben inmunoterapia teniendo cáncer en estadio IV	50%	Supuesto basado en Franco 2021 (233)
Proporción de pacientes que reciben cuidados paliativos teniendo cáncer en estadio IV	50%	Supuesto
Proporción de pacientes con hallazgos incidentales	6.4%	United Kingdom Lung Cancer Screening Trial
Proporción de pacientes con tratamiento para hallazgos incidentales	100%	Supuesto

Fuente: elaboración propia

Tabla 31. Análisis coste-efectividad: costes unitarios sanitarios y costes por estados de salud utilizados en el caso base

Coste	Euros (2021)	Fuente
Envío postal con invitación a participar en el programa de cribado	2.5	Estimación propia a partir de precios de mercado incluyendo tarifas postales
Precio de envío de un SMS (a partir de contratación masiva por la administración pública)	0.05	Precios comerciales identificados en página web de multinacional de telefonía
Consulta telefónica con profesional de enfermería	27	Media de varias tarifas publicadas en boletines oficiales regionales
Prueba de imagen con TCBD	116	Media de varias tarifas publicadas en boletines oficiales regionales
Coste del tiempo de un radiólogo para interpretar una TC (0.57 horas)	11.8	Estimación propia a partir de Nishie et al. 2015 (187)
Visita a especialista en neumología	95.65	Ibarrondo 2021 (162)
Coste de broncoscopia con biopsia	337	Media varias tarifas publicadas en boletines oficiales regionales, obtenidas por medio de Oblikue
Coste de radiografía de tórax	21.83	Media varias tarifas publicadas en boletines oficiales regionales
Coste de PET con o sin TC	900	Media varias tarifas publicadas en boletines oficiales regionales, obtenidas por medio de Oblikue
Coste de ECG	39.44	Media varias tarifas publicadas en boletines oficiales regionales
Coste de pruebas de laboratorio	81.45	Media varias tarifas publicadas en boletines oficiales regionales
Coste de visita a urgencias en hospital	151	Ibarrondo 2021 (162)
Coste ingreso hospitalario en planta de neumología	4361	Ibarrondo 2021 (162)
Coste de diagnóstico de hallazgos incidentales	500	Supuesto
Coste de tratamiento de hallazgos incidentales	1000	Supuesto
Coste de diagnóstico de CP	1722	Estimación propia
Coste de cirugía	1953	Estimación propia a partir de Ibarrondo 2021 (162)
Coste de cirugía y quimioterapia	2267	Estimación propia a partir de Ibarrondo 2021 (162)
Coste de cirugía, quimioterapia y radioterapia	7122	Estimación propia a partir de Ibarrondo 2021 (162)
Coste de quimioterapia y radioterapia	1237	Estimación propia a partir de Ibarrondo 2021 (162)
Coste de cuidados tras tratamiento basado en cirugía	823	Estimación propia a partir de Ibarrondo 2021 (162)
Coste de cuidados tras tratamiento basado en cirugía y quimioterapia	835	Estimación propia a partir de Ibarrondo 2021 (162)
Coste de cuidados tras tratamiento basado en cirugía, quimioterapia y radioterapia	760	Estimación propia a partir de Ibarrondo 2021 (162)
Coste de cuidados tras tratamiento basado en quimioterapia y radioterapia	610	Ibarrondo 2021 (162)
Coste de cuidados tras tratamiento basado en inmunoterapia	610	Ibarrondo 2021 (162)
Coste medio anual de cuidados paliativos	416	Ibarrondo 2021 (162)
Coste medio por paciente del tratamiento con nivolumab (inmunoterapia)	19 969	Merino Almazán et al. 2019 (167)
Fuente: elaboración propia		

Tabla 32. Análisis coste-efectividad: utilidades utilizadas en el caso base

Utilidad	Valor	Fuente
Utilidad sin cáncer	0.8986	ENSE 2011-2012 (184)
Utilidad con CP no diagnosticado	0.8986	Supuesto
Utilidad durante y tras tratamiento con cirugía	0.825	Hofer 2018, supuesto basado en Sturza 2010 (177)
Utilidad durante y tras tratamiento con cirugía y quimioterapia	0.825	Hofer 2018, supuesto basado en Sturza 2010 (177)
Utilidad durante y tras tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia	0.772	Hofer 2018, supuesto basado en Sturza 2010 (177)
Utilidad durante tratamiento con quimioterapia y radioterapia	0.573	Hofer 2018, supuesto basado en Sturza 2010 (177)
Utilidad durante tratamiento con inmunoterapia	0.573	Supuesto
Utilidad durante tratamiento con cuidados paliativos	0.573	Hofer 2018 (154), supuesto basado en Sturza 2010 (177)
Utilidad en el caso de hallazgo incidental	0.825	Supuesto

Fuente: elaboración propia

Tabla 33. Análisis coste-efectividad: parámetros para la perspectiva social

Parámetro	Valor	Fuente
Coste medio salarial diario (€ 2021)	80	Instituto Nacional de Estadística (170)
Días de baja en caso de hallazgos anormales en pruebas de imagen	7	Instituto Nacional de la Seguridad Social (172)
Días de baja en caso de neoplasia maligna	180	Instituto Nacional de la Seguridad Social (172)
Porcentaje de sujetos que no trabajan mientras reciben tratamiento	96.9%	Molina Villaverde 2012 (171)
Porcentaje de sujetos que siguen sin trabajar tras recibir tratamiento	85.7%	Molina Villaverde 2012 (171)

Fuente: elaboración propia

5.2.2.2. Resultados del caso base

En comparación con la alternativa actual ‘no cribar’ todas las estrategias consistentes en cribar son más costosas y más efectivas en términos de AVG, AVAC, CP diagnosticados y muertes por CP evitadas (tabla 34). Las diferencias en AVG y AVAC entre alternativas son pequeñas. También cribar tiene como consecuencia el hallazgo incidental de otros problemas de salud. El cribado bienal es menos costoso y también menos efectivo que el cribado anual cuando comparamos por franjas de edad.

Tabla 34. Análisis coste-efectividad: resultados del caso base

Estrategia	Coste directo sanitario (€ por paciente)	Coste total incluye coste social (€ por paciente)	AVG	AVAC	RCEI (€ por AVAC) ^a		Otras medidas de resultado (para 100 000 sujetos)		
					Persp. SNS	Persp. social	Casos CP diagnosticados	Muertes por CP ^b	Hallazgos incidentales
Sin cribado	1734	57 415	16.40	14.67	-	-	20 363	47 721	-
Cribado anual, de 50 a 65 años	3676	64 279	16.58	14.81	13 281	46 951	22 169	45 638	48 078
Cribado anual, de 50 a 70 años	3992	64 595	16.60	14.83	13 955	44 380	22 649	45 280	58 853
Cribado anual, de 50 a 75 años	4219	64 821	16.61	14.84	14 524	43 306	23 067	45 025	67 759
Cribado anual, de 50 a 80 años	4374	64 976	16.62	14.84	14 955	42 849	23 415	44 846	74 796
Cribado anual, de 55 a 65 años	2904	61 809	16.50	14.75	14 597	54 852	21 666	46 449	31 180
Cribado anual, de 55 a 70 años	3225	62 130	16.52	14.76	15 534	49 145	22 154	46 086	42 123
Cribado anual, de 55 a 75 años	3455	62 360	16.53	14.77	16 332	46 948	22 578	45 826	51 167
Cribado anual, de 55 a 80 años	3612	62 517	16.54	14.78	16 938	46 029	22 932	45 645	58 315
Cribado bienal, de 50 a 65 años	2740	61 074	16.50	14.74	13 058	47 493	21 413	46 659	24 532
Cribado bienal, de 50 a 70 años	2907	61 241	16.51	14.75	13 704	44 698	21 694	46 473	30 123
Cribado bienal, de 50 a 75 años	3028	61 361	16.51	14.76	14 251	43 482	21 939	46 339	34 777
Cribado bienal, de 50 a 80 años	3111	61 444	16.52	14.76	14 666	42 934	22 143	46 245	38 479
Cribado bienal, de 55 a 65 años	2339	59 737	16.45	14.71	14 294	54 947	21 111	47 075	15 854
Cribado bienal, de 55 a 70 años	2507	59 905	16.47	14.72	15 180	48 947	21 394	46 888	21 489
Cribado bienal, de 55 a 75 años	2628	60 027	16.47	14.72	15 935	46 570	21 641	46 753	26 179
Cribado bienal, de 55 a 80 años	2712	60 110	16.48	14.73	16 509	45 532	21 847	46 657	29 910

Fuente: elaboración propia
Abreviaturas: AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Año de vida ganado; CP: Cáncer de pulmón; pers: perspectiva; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud.
a: RCEI comparando cribado frente a no cribado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Ratios estimadas utilizando más decimales de los mostrados.
b: Con o sin diagnóstico.

La siguiente tabla 35 recoge los componentes del coste de las alternativas. Se puede observar que el mayor coste desde la perspectiva del SNS es el coste del cribado. Este coste es menor si el cribado es bienal en lugar de anual. Desde la perspectiva social el mayor coste se corresponde con las pérdidas de productividad de las personas con CP.

Tabla 35. Análisis coste-efectividad: resultados del caso base, componentes del coste sobre el coste total

Estrategia	Coste medio por paciente (€)				
	Cribado	Diagnóstico CP	Tratamiento	Tras tratamiento	Pérdidas de productividad
Sin cribado	-	227	953	555	55 680
Cribado anual, de 50 a 65 años	1636	256	890	893	60 603
Cribado anual, de 50 a 70 años	1899	262	881	951	60 603
Cribado anual, de 50 a 75 años	2086	265	875	992	60 603
Cribado anual, de 50 a 80 años	2213	268	871	1021	60 603
Cribado anual, de 55 a 65 años	973	246	916	769	58 905
Cribado anual, de 55 a 70 años	1239	251	906	827	58 905
Cribado anual, de 55 a 75 años	1429	255	900	870	58 905
Cribado anual, de 55 a 80 años	1559	258	896	899	58 905
Cribado bienal, de 50 a 65 años	835	244	920	742	58 333
Cribado bienal, de 50 a 70 años	971	247	915	775	58 333
Cribado bienal, de 50 a 75 años	1069	249	912	798	58 333
Cribado bienal, de 50 a 80 años	1136	251	910	815	58 333
Cribado bienal, de 55 a 65 años	495	238	933	673	57 399
Cribado bienal, de 55 a 70 años	632	241	928	705	57 399
Cribado bienal, de 55 a 75 años	731	243	925	729	57 399
Cribado bienal, de 55 a 80 años	799	245	923	746	57 399

Fuente: elaboración propia.

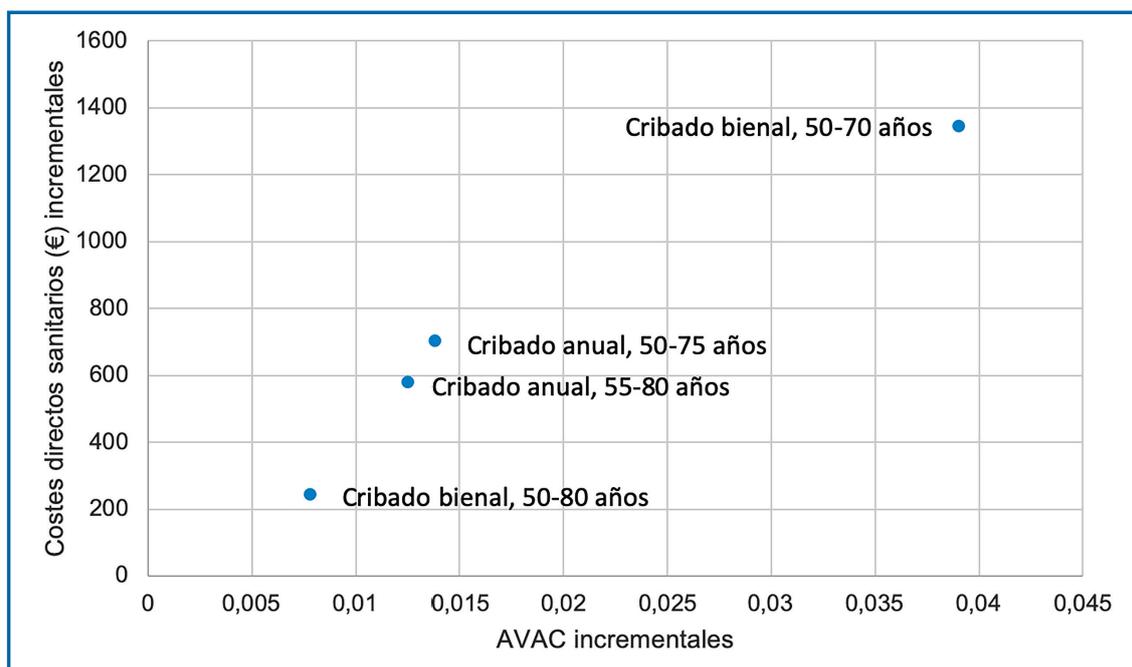
Si ordenamos las alternativas de menor a mayor efectividad, algunas alternativas resultan dominadas, es decir, son más costosas y menos efectivas que otras. Otras alternativas también son excluidas del análisis por dominación extendida. Las RCEI estimadas son superiores al umbral coste-efectividad de 25 000 € por AVAC (tabla 36 y figura 12). Las ratios más pequeñas son el resultado de comparar el ‘Cribado bienal, de 50 a 70 años’ con ‘No cribar’ (34 235 €/AVAC) y ‘Cribado bienal, de 50 a 80 años’ frente a ‘Cribado bienal, de 50 a 70 años’ (30 004 €/AVAC).

Tabla 36. Análisis coste-efectividad: resultados del caso base desde la perspectiva del sns, cada alternativa frente a la eficiente anterior

Estrategia	Coste directo sanitario (€)	AVAC	RCEI (€ por AVAC) ^a
Sin cribado	1734	14.67	referencia
Cribado bienal, de 55 a 65 años	2421	14.69	eliminado por dominancia extendida
Cribado bienal, de 55 a 70 años	2614	14.69	eliminado por dominancia extendida
Cribado bienal, de 55 a 75 años	2754	14.70	eliminado por dominancia extendida
Cribado bienal, de 50 a 65 años	2879	14.70	eliminado por dominancia estricta
Cribado bienal, de 55 a 80 años	2851	14.70	eliminado por dominancia extendida
Cribado anual, de 55 a 65 años	3057	14.70	eliminado por dominancia extendida
Cribado bienal, de 50 a 70 años	3072	14.71	34 235
Cribado bienal, de 50 a 75 años	3213	14.71	eliminado por dominancia extendida
Cribado anual, de 55 a 70 años	3429	14.71	eliminado por dominancia estricta
Cribado bienal, de 50 a 80 años	3310	14.71	30 004
Cribado anual, de 55 a 75 años	3700	14.72	eliminado por dominancia extendida
Cribado anual, de 50 a 65 años	3943	14.72	eliminado por dominancia estricta
Cribado anual, de 55 a 80 años	3887	14.73	45 897
Cribado anual, de 50 a 70 años	4315	14.73	eliminado por dominancia extendida
Cribado anual, de 50 a 75 años	4586	14.74	50 449
Cribado anual, de 50 a 80 años	4774	14.75	eliminado por dominancia estricta

Fuente: elaboración propia
Abreviaturas: AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.
a: Ratios estimadas utilizando más decimales de los mostrados.

Figura 12. Frontera eficiente de alternativas no dominadas



Fuente: elaboración propia

5.2.2.3. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

La tabla 37 recoge una selección de los análisis de sensibilidad de una vía (en el anexo 2.9 se recogen todos los resultados). En primer lugar, una tasa de descuento menor a la recomendada actualmente en España acercaría la RCEI al umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC. Otros análisis muestran que las variables que más afectan a los resultados son:

- La proporción de personas que son cribadas de entre las candidatas (identificables por el sistema, que responden a la llamada inicial o que finalmente acuden a la prueba): cuanto mayor es el número de personas que son cribadas, mayor es la RCEI.
- La probabilidad de desarrollar cáncer en estadio I: a mayor probabilidad, menor es la RCEI.
- El porcentaje de pacientes que recibe un diagnóstico incidental: cuanto mayor es este porcentaje mayor es la RCEI.
- El coste de la consulta con el profesional de enfermería que termina de seleccionar al sujeto para el cribado: todos los valores probados dan como resultado una RCEI por encima del umbral.
- El coste de la TCBD: aunque se han probado varios valores, en todos los casos la RCEI permanece por encima del umbral de coste-efectividad.

Tabla 37. Análisis coste-efectividad: selección de resultados del análisis de sensibilidad de una vía, cribado bienal entre 50 y 70 años frente a no cribado

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€ por AVAC)
Descuento	0.03	0	21 011
		0.015	26 642
		0.05	49 602
Proporción de personas candidatas a cribado que pueden ser identificadas (a través de historia, por ejemplo)	1	0.25	10 817
		0.5	16 914
		0.75	24 510
Proporción de personas candidatas que responden inicialmente a la invitación de cribado	0.7	0.2	11 981
		0.5	23 602
		1	58 161
Proporción de personas candidatas que aceptan participar en el cribado	0.84	0.1	9495
		0.25	12 263
		0.5	18 981
		0.75	29 309
		0.9	37 968
		1	45 134
Probabilidad de desarrollar cáncer en estadio I	0.005	0.00277064	545 759
		0.00722936	20 134
Proporción de pacientes que reciben un diagnóstico incidental por un hallazgo distinto de CP	0.064	0.03964617	25 759
		0.08835383	47 307
		0.1	56 437
Coste de la consulta telefónica con profesional de enfermería (€)	27	21.6	33 659
		66	38 394
		135	45 752
		205.04	53 221
Coste de la prueba de imagen con TCBD (€)	116	59.91	29 552
		92.8	32 298
		139.2	36 172
		304	49 930
		361	54 689

Fuente: elaboración propia
Abreviaturas: AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; CP: cáncer de pulmón; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

La tabla 38 recoge los valores de sensibilidad y especificidad de la TCBD para la detección de CP utilizados en el análisis de sensibilidad de varias vías, las fuentes de donde provienen dichos valores, y los resultados al aplicarlos en el análisis coste-efectividad. Estos resultados muestran que el coste-efectividad del cribado de CP varía ligeramente dependiendo de la sensibilidad y especificidad. El coste-efectividad depende del protocolo y del umbral de positividad establecido para determinar que la imagen muestra un hallazgo sospechoso. El protocolo seguido en el ensayo NELSON es el que ofrece menores ratios cuando se compara cribar con no cribar en sujetos de 50 a 70 años.

Tabla 38. Valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado testados en el análisis de sensibilidad de varias vías: resultados de coste-efectividad desde la perspectiva del SNS

Estudio	Umbral de positividad ^a	Sensibilidad	Especificidad	Fuente	RCEI (€ por AVAC) ^b			
					Cribado anual vs no cribado		Cribado bienal vs no cribado	
					Perspectiva SNS	Perspectiva social	Perspectiva SNS	Perspectiva social
Media estimada por la AHRQ (Jonas et al., 2021) ^c	-	80.3%	76.4%	Jonas et al., 2021. (74)	88 120	195 442	75 762	173 943
DANTE	>5 mm de diámetro	79.5%	75.5%	Jonas et al., 2021. (74)	91 223	199 485	78 432	177 436
ITALUNG	>5 mm de diámetro de nódulo sólido, >10 mm de diámetro GGN, cualquier parte del nódulo sólido	95%	26.4%	Jonas et al., 2021. (74)	154 507	248 742	130 819	217 472
LUSI	≥5 mm de diámetro	93.5%	62%	Jonas et al., 2021. (74)	97 190	192 480	82 755	170 341
NELSON: 1 año de seguimiento	Volumen >500 mm ³ o 50-500 mm ³ con VDT <400 d en la repetición a 3 meses	90.8%	98.7%	Horeweg et al., 2014 (159)	36 089	133 410	31 416	120 797
NELSON: 2 años de seguimiento		84.6%	98.6%	Horeweg et al., 2014 (159)	39 291	142 046	34 235	128 405
NELSON: 10 años de seguimiento		59%	95.8%	Jonas et al., 2021. (74)	75 858	226 526	65 740	201 296
NELSON: 2 años de seguimiento (caso base)		I: 97.9% / II: 80.0% / IIIa: 90.6% / IIIb: 75% / IV: 27.3%	98.6%	Estimación propia a partir de Horeweg et al., 2014 (159)	34 999	129 928	30 477	117 749
NELSON: 10 años de seguimiento		I: 85.6% / II: 65.5% / IIIa: 58.8% / IIIb: 48.1% / IV: 20.7%	95.8%	Estimación propia a partir de de Kooning et al., 2020. (5)	47 357	153 174	41 220	137 942
NLST	≥4 mm del mayor diámetro	93.1%	76.5%	Jonas et al., 2021. (74)	72 974	168 554	62 405	150 247
NLST		I: 43.4% / II: 46.9% / IIIa: 69.1% / IIIb: 77.1% / IV: 97.8%	60%	Hofer et al., 2018 (154); PinSky et al., 2013 (234)	397 810	661 459	332 408	560 541

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; GGN: Ground-glass nodule; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud; VDT: volume doubling time (tiempo de duplicación de volumen).

a: Clasificación de nódulos: Los ensayos DANTE, ITALUNG y LUSI siguieron el protocolo I-ELCAP. El ensayo NELSON sigue el protocolo NELSON. El ensayo NLST siguió el protocolo NLST.

b: RCEI resultado de comparar Cribado en sujetos de 50 a 70 años de edad con No cribado.

c: Media estimada por Jonas et al., 2021 en la que se incluyen otros ensayos además de los incluidos en esta tabla y que no son considerados en el análisis de sensibilidad de varias vías.

5.2.2.4. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

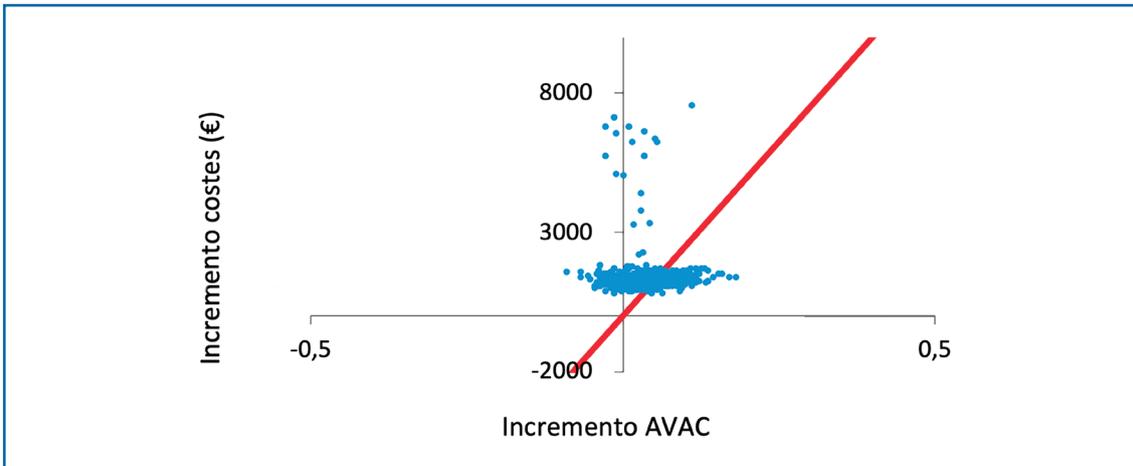
La tabla 39 recoge los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico para el cribado bienal en sujetos de 50 a 70 años (estrategia más eficiente) en comparación con no cribado, tanto desde la perspectiva del SNS como la social. La RCEI media que resulta de comparar el cribado bienal en sujetos de 50 a 70 años frente a no cribar coincide de forma aproximada con lo estimado en el caso base. La figura 13 representa el plano coste-efectividad para esta estrategia desde la perspectiva del SNS. La mayoría de los puntos simulados ocupan el cuadrante noreste, es decir, el cribado es más efectivo y más costoso que no cribar. Menos del 30% de las simulaciones están por debajo del umbral de coste-efectividad, mostrando una amplia incertidumbre sobre el coste-efectividad de la estrategia de cribado. Esto también puede observarse en la figura 14, la cual representa las curvas de aceptabilidad, tanto del cribado bienal como del cribado anual.

Tabla 39. Resultados del análisis coste-efectividad probabilístico desde la perspectiva del SNS: cribado bienal entre 50 y 70 años frente a no cribado

Estrategia	Medida de resultado SNS		Perspectiva	
			Social	Social
Con cribado	AVAC	Media	14.88	14.88
		P2.5-P97.5	10.53-18.37	10.53-18.37
	Costes (€)	Media	2993	61391
		P2.5-P97.5	1785-4533	28 088-114 101
Sin cribado	AVAC	Media	14.84	14.84
		P2.5-P97.5	10.45-18.39	10.45-18.39
	Costes (€)	Media	1670	56625
		P2.5-P97.5	659-2914	25 160-108 260
Diferencia: Cribado - No cribado	AVAC incrementales	Media	0.04	0.04
	Costes (€) incrementales	Media	1323	4765
	RCEI (€/AVAC) ^a	Media	38 016	162 764

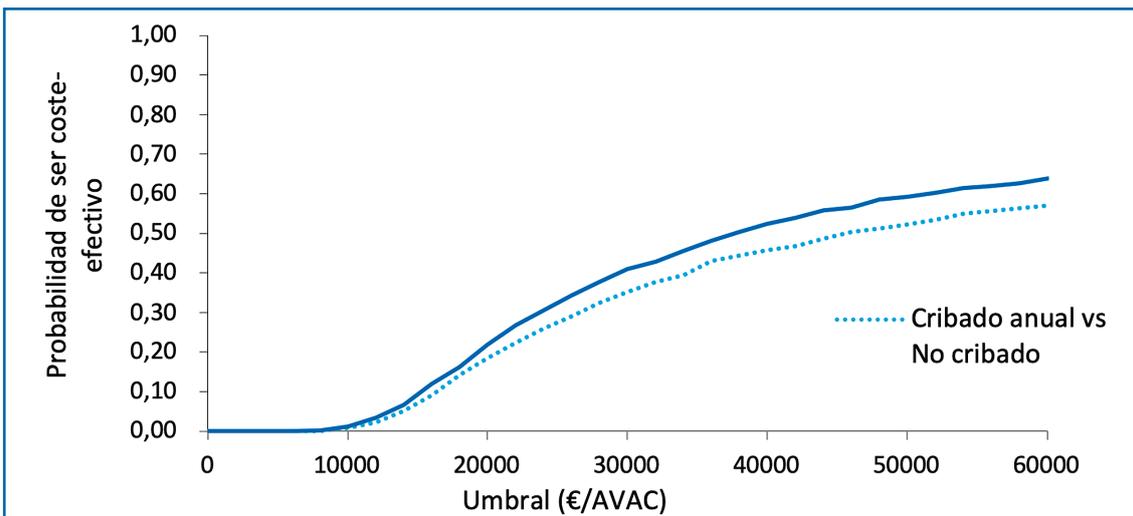
Fuente: elaboración propia.
Abreviaturas: AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud; P2.5: percentil 2.5; P97.5: percentil 97.5.
a: Ratios estimadas utilizando más decimales de los mostrados.

Figura 13. Plano coste-efectividad desde la perspectiva del SNS: cribado bienal en sujetos de 50 a 70 años frente a no cribado



Fuente: elaboración propia

Figura 14. Curvas de aceptabilidad desde la perspectiva del SNS: cribado en sujetos de 50 a 70 años frente a no cribado



Fuente: elaboración propia

5.2.2.5. Validez del modelo

1. Validez de apariencia: Los expertos revisaron una primera versión de la estructura del modelo. De sus aportaciones se decidió explicitar el estado para hallazgos incidentales y los estados asociados al tratamiento con inmunoterapia. No pudo incorporarse la representación del sobrediagnóstico sin comprometer el equilibrio del modelo.
2. Validez interna: Los resultados de la aplicación de la lista de comprobación TECH-VER (179) para la verificación y reducción de errores en modelos puede solicitarse a los autores.

3. Validez cruzada:

- Los costes incrementales, los AVAC incrementales y las RCEI estimados en nuestros modelos se asemejan a los resultados obtenidos por Hofer et al. (154), modelo sobre el que se construyó la evaluación económica hecha para este informe. Por el contrario, nuestros resultados difieren notablemente de los encontrados por Carballo et al para España (168), evaluación económica que también replicó el modelo de Hofer et al. Es difícil saber cuáles son los motivos en profundidad, pero la diferencia más obvia entre ambos estudios radica en los AVAC incrementales, ya que Carballo et al. estimó esta medida en 4.80 AVAC, cifra muy elevada en comparación con casi todos los estudios identificados.
- La comparación con el modelo de Díaz et al para España (178) es aún más dificultosa dado que el tipo de modelo es más sofisticado que el de este informe y la población y el horizonte temporal son más amplios. En Díaz et al se evaluaban intervenciones de cribado con y sin prevención primaria desde los 35 años de edad. Por este motivo los AVAC no son comparables: en torno a 23 AVAC en Díaz, mientras que en nuestro modelo están en torno a 14 AVAC. No obstante, en ambos estudios las diferencias de AVAC entre alternativas son pequeñas. De las alternativas que obtienen mejores ratios en nuestro informe, la escogida para el caso base, cribado bienal entre los 50 y los 70 años, no aparece entre las alternativas no dominadas en Díaz et al. Sin embargo, si comparamos las alternativas no dominadas informadas por Díaz et al con sus equivalentes en nuestro modelo (eliminadas por dominación extendida en nuestro modelo), encontramos que las RCEI frente a no cribado son bastante similares (cribado bienal entre 55 y 65 años de edad: 29 910 €/AVAC en Díaz et al, 32 361 €/AVAC en nuestro modelo; cribado anual entre 55 y 65 años de edad: 34 877 €/AVAC en Díaz et al, 36 815 €/AVAC en nuestro modelo).

5.2.3. Análisis de impacto presupuestario

El impacto presupuestario bruto para el escenario actual (sin cribado) se estima en 788.53 millones de euros (tabla 40). Por su parte, el impacto presupuestario de la implementación de un programa de cribado varía en función del intervalo de edad que se defina para delimitar la población. El cribado anual con un intervalo de edad de 50-80 años genera el mayor impacto presupuestario total (a 3 años), cifrado este en 4584.31 millones de euros en términos brutos, mientras que el menor impacto lo genera el cribado bienal entre 55-65 años, con 2005.04 millones de euros en tres años. Por su parte, la estrategia de cribado más eficiente, desde el punto de vista coste-efectivo (cribado bienal, 50-70 años), genera un impacto presupuestario bruto total (a 3 años) para el SNS de 3030.80 millones de euros, lo que supone un impacto presupuestario neto de 2242.27 millones respecto al escenario actual.

Tabla 40. Impacto presupuestario bruto y neto para España (millones de euros). Población residente de 50-80 años

Intervalo de edad ^a	IPB: Escenario actual (sin cribado)	Cribado anual		Cribado bienal	
		IPB: Escenario hipotético	IPN	IPB: Escenario hipotético	IPN
50-65	788.53	3264.64	2476.11	2632.19	1843.66
50-70	788.53	3806.83	3018.30	3030.80	2242.27
50-75	788.53	4253.02	3464.50	3365.50	2576.97
50-80	788.53	4584.31	3795.78	3614.80	2826.28
55-65	788.53	2416.15	1627.62	2005.04	1216.52
55-70	788.53	2958.34	2169.81	2403.65	1615.12
55-75	788.53	3404.53	2616.00	2738.35	1949.83
55-80	788.53	3735.82	2947.29	2987.66	2199.13

Fuente: Estimaciones propias.
Abreviaturas: IPB: Impacto presupuestario bruto; IPN: Impacto presupuestario neto.
a: Los intervalos de edad se refieren a la población objeto de cribado.

Si se desagrega el impacto presupuestario bruto por grupos de costes, se observa que en el escenario actual sin cribado los costes de tratamiento y seguimiento suponen la mayor partida, mientras que, en el escenario con cribado bienal, para población de 50-70 años, son los costes del propio cribado los que generan el mayor impacto (tabla 41). Si no consideramos estos últimos, los costes de tratamiento y seguimiento, aunque siguen siendo mayores que los costes de diagnóstico, reducen su peso sobre el impacto total en el escenario con cribado, respecto al escenario sin cribado.

Tabla 41. Impacto presupuestario bruto (a 3 años) desagregado por grupo de costes. Población residente de 50-80 años. Escenario actual y escenario hipotético (alternativa más eficiente en el análisis coste-efectividad de este informe (cribado bienal, 50-70 años))

Grupo de costes	Escenario actual: sin cribado	Escenario hipotético: cribado bienal, 50-70 años
Costes de cribado	0 (0%/0%)	1 930 068 714 (63.7%/0%)
Costes de diagnóstico	146 079 407 (18.5%/18.5%)	362 516 740 (12%/32.9%)
Costes de tratamiento y seguimiento	642 447 955 (81.5%/81.5%)	738 209 721 (24.5%/67.1%)
Impacto presupuestario bruto (a 3 años)	788 527 362	3 030 795 175

Fuente: Estimaciones propias.
Entre paréntesis, porcentaje del grupo de costes respecto al impacto presupuestario bruto (a 3 años)/porcentaje del grupo de costes respecto al impacto presupuestario bruto (a 3 años) sin considerar los costes de cribado.

El análisis de impacto presupuestario pone de manifiesto la gran inversión en la adquisición de nuevos equipos de TC que la implantación de un programa nacional de cribado de CP requiere. Aunque el SNS español dispone de maquinaria capaz de realizar TCBD, se desconoce la disponibilidad actual de equipos para cubrir la demanda del programa cribado, por lo que suponemos que estos ya trabajan a pleno rendimiento o no serían suficientes. Dado que la implantación sería progresiva en el tiempo, dicha inversión también lo sería. Suponiendo que se requiere la adquisición del 100% de los equipos de TC necesarios para poder desarrollar el programa de cribado, el análisis revela que, para la alternativa (más eficiente) de un cribado bienal de 50-70 años, se debe adquirir un total de 323 equipos de TC, que equivale a una inversión de 211.8 millones de euros en los tres primeros años del programa (tabla 42).

Tabla 42. Inversión necesaria en equipos de TC en España. Alternativa más eficiente en el análisis coste-efectividad de este informe (cribado bienal, 50-70 años)

	2021	2022	2023
TCBD realizadas ^a	1 875 684	1 850 792	3 849 561
Equipos de TC necesarios ^b	157	155	323
Equipos de TC adquiridos ^c	157	0	166
Inversión en equipos de TC (€) [Total (3 años) = 211 823 400 €]	102 960 600	0	108 862 800

Fuente: Estimaciones propias.
Abreviaturas: TCBD: tomografía computarizada de baja dosis.
a: Se incluyen las TCBD repetidas por indeterminación en resultado.
b: El cálculo de los equipos de TC se realiza suponiendo 249 días laborales al año y 11 952 TCBD por equipo de TC y año.
c: Cada año se adquiere el diferencial entre los equipos de TC necesarios y los ya existentes en años previos. Se asume que se adquiere el 100% de los equipos necesarios cada año.

Los resultados del análisis de impacto presupuestario por comunidad autónoma (tabla 43) determinan que el programa de cribado de CP bienal (50-70 años) supondría un mayor impacto presupuestario neto en aquellas regiones donde la población susceptible de ser cribada es mayor (Andalucía, Cataluña y Madrid), dado que asumimos igualdad de precios para todo el territorio nacional. Sin embargo, este impacto podría estar infravalorado en las regiones, que presentando un menor tamaño de población diana, no pudieran conseguir descuentos por volumen de compra que reduzcan el precio de venta de los equipos de TC.

Tabla 43. Impacto presupuestario neto total (3 años), por comunidad autónoma. Población residente de 50-80 años. Alternativa más eficiente en el análisis coste-efectividad de este informe (cribado bienal, 50-70 años)

Comunidad autónoma	Millones de euros
Andalucía	399.26
Aragón	64.37
Asturias (Principado de)	55.01
Balears (Illes)	55.00
Canarias	111.57
Cantabria	30.32
Castilla y León	123.63
Castilla - La Mancha	95.38
Cataluña	346.47
Comunidad Valenciana	241.21
Extremadura	52.73
Galicia	134.29
Madrid (Comunidad de)	307.64
Murcia (Región de)	66.66
Navarra (Comunidad Foral de)	31.09
País Vasco	109.80
Rioja (La)	15.73
Ceuta	3.85
Melilla	3.66

Fuente: Estimaciones propias.

El análisis de sensibilidad (tabla 44) expone cómo varía el impacto presupuestario neto cuando se modifican distintos parámetros claves, como son las tasas de respuesta al cribado y de primera participación en este, el porcentaje de TCBD positivas, el valor predictivo positivo y los costes unitarios del equipo de TC y de la TCBD, y el porcentaje de equipos necesarios a adquirir. Para la estrategia de cribado bienal con una población diana de 50-70 años, las variaciones más relevantes se observan cuando se reduce la tasa de respuesta al 20%, con un impacto presupuestario neto de 770.46 millones de euros, y cuando aumenta la tasa de participación al 80%, con un impacto neto de 3741.83 millones de euros. Además, el impacto presupuestario neto puede reducirse hasta los 2136.68 y 2030.44 millones de euros si el porcentaje de equipos de TC adquiridos se reduce al 50% o al 0%, respectivamente.

Tabla 44. Análisis de sensibilidad: impacto presupuestario neto total (3 años) para España. Población de 50-80 años. Alternativa más eficiente en el análisis coste-efectividad de este informe (cribado bienal, 50-70 años)

Impacto presupuestario neto del caso base (millones de euros)			2242.27
Parámetro	Valor base	Nuevo valor	Millones de euros
Tasa de respuesta (%)	70	20 [Supuesto]	770.46
Tasa de respuesta (%)	70	50 [Supuesto]	1686.58
Tasa de respuesta (%)	70	100 [Supuesto]	2996.45
Tasa de participación (año 1) (%)	30	10 [Expertos]	1358.92
Tasa de participación (año 1) (%)	30	40 [Supuesto]	2626.10
Tasa de participación (año 1) (%)	30	80 [Supuesto]	3741.83
TCBD positivas (%)	2.3	5.7 [Estimado a partir de Field et al. 2016 (50)]	2955.15
VPP (%)	40.4	36.8 (74)	2222.70
Coste del equipo de TC (€)	655 800	524 640 [Supuesto, -20%]	2199.90
Coste del equipo de TC (€)	655 800	786 960 [Supuesto, +20%]	2284.63
Coste de la TCBD (€)	116	92.8 [Supuesto, -20%]	2066.50
Coste de la TCBD (€)	116	139.2 [Supuesto, +20%]	2418.03
Equipos de TC adquiridos (%)	100	50 [Supuesto]	2136.68
Equipos de TC adquiridos (%)	100	0 [Supuesto]	2030.44

Fuente: Estimaciones propias.
Abreviaturas: TCBD: tomografía computarizada de baja dosis; VPP: Valor predictivo positivo; TC: tomografía computarizada.

5.3. Discusión

5.3.1. Análisis coste-efectividad

Uno de los objetivos de este informe era evaluar el coste-efectividad del cribado poblacional del CP. En vista de la escasa evidencia sobre los efectos del cribado utilizando biomarcadores (1), los esfuerzos se concentraron en la TCBD.

Se identificaron varias RS de evaluaciones económicas y se optó por actualizar la más reciente y completa (8). Si en aquella RS se incluían 19 estudios, la adaptación-actualización permitió identificar otros 15 estudios. Todos los estudios encuentran que el cribado poblacional del CP es más costoso y más efectivo que no cribar y, en general, la mayoría concluye que el cribado es coste-efectivo bajo determinadas condiciones.

Destacan varios modelos sofisticados desarrollados en EE. UU. como el *MISCAN-Lung* del *Erasmus Medical Center*, el *Lung Cancer Policy Model* del *Harvard Medical School–Massachusetts General Hospital*, el *Lung Cancer Outcomes Simulator* de la

Stanford University, y el modelo de la *University of Michigan* (193). Todos estos modelos concluyen que, a pesar de ciertas incertidumbres, el cribado tiene alta probabilidad de ser coste-efectivo en EE.UU. (193). Más recientemente, Toumazis et al (2021) (205) encontró que la recomendación de la U.S. *Preventive Services Task Force* (USPSTF) de 2021 para la detección del CP, donde se amplió el rango de edad a sujetos de 50 a 80 años y se redujo la carga tabáquica a 20 paquetes-año, era coste-efectiva en comparación con la recomendación de 2013 del mismo grupo (cribado entre 55 y 77 años, 30 paquetes-año) (204). De los estudios europeos, todos salvo uno (8, 207) concluyeron que el cribado de CP podía ser coste-efectivo en sus respectivos países.

Un artículo identificado fuera del periodo de búsqueda, recientemente publicado, en el que se desarrolló una actualización del coste-efectividad del cribado de CP en Australia utilizando datos provenientes de los estudios NLST y NELSON, determinó que este cribado es más costoso y efectivo que no cribar para ambos ensayos (235). No obstante, únicamente sería coste-efectivo con los valores del estudio NELSON, para los umbrales considerados.

Dado que los resultados de otros países no tienen por qué ser generalizables a nuestro contexto, se justifica centrar la síntesis en los dos estudios recientemente realizados para España (168, 178). En ambos casos se observan ratios inferiores al umbral máximo de coste-efectividad más recientemente estimado para España, 25 000 €/AVAC (157). Entre las bondades del modelo promovido por el Instituto Catalán de Oncología destacamos que modelizan las diferencias entre fumadores y exfumadores y que distinguen mortalidad asociada a CP y mortalidad asociada a otras causas (178). Este estudio concluyó que las estrategias consistentes en dos o tres exámenes de TCBD en la vida, a partir de los 55 años, obtendrían ratios ligeramente por encima de 25 000 €/AVAC, pero que las combinaciones de cesación tabáquica y cribado podrían ser coste-efectivas, al obtener RCEI inferiores al umbral de 25 000 o incluso 21 000 €/AVAC, en comparación con otras combinaciones, con no cribar o con implementar estrategias no combinadas. Entre estas últimas se encuentran las basadas únicamente en intervenciones preventivas, que serían en la mayoría de los casos coste-ahorradoras en comparación con no cribar (178).

A pesar de disponer de estudios españoles, se realizó un análisis coste-efectividad propio en el que se compararon varias estrategias de cribado para distintos grupos de edad además de la estrategia habitual en España que es no hacer cribado poblacional. Se diseñó un modelo de Markov en Microsoft Excel y Visual Basic a semejanza del modelo de Hofer et al. (154) aunque se añadieron otros estados de salud para representar los hallazgos incidentales y nuevos tratamientos con inmunoterapia. El horizonte temporal del modelo fue toda la vida del paciente y se representó tanto la perspectiva del SNS como la perspectiva social. Los resultados muestran que las diferencias en términos de AVAC son pequeñas y que para otras medidas de resultado el cribado anual es más efectivo que el cribado bienal y este último es más efectivo que no cribar. Por otro lado, cribar es más costoso que no cribar, siendo el cribado anual más costoso que el cribado bienal. El análisis conjunto de todas las alternativas indica que el cribado no es coste-efectivo para el umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC, salvo en determinadas circunstancias. La

alternativa menos costosa de entre las potencialmente eficientes es el cribado bienal entre los 50 y los 70 años, con una RCEI de 34 235 €/AVAC.

Esta nueva evaluación económica presenta algunas diferencias con los análisis españoles previos. Por ejemplo, mientras que el análisis de este informe desagrega los costes y utilidades por las distintas combinaciones de tratamientos que pueden prescribirse en cada estadio de la enfermedad, Díaz et al asumen un único coste medio post-diagnóstico y utilidades medias por estadios, independientemente del tratamiento recibido. Por su parte, Gómez-Carballo et al evalúa un cribado de tres rondas mientras que en este informe se consideran distintos cribados anuales y bienales durante toda la vida del paciente. Estas diferencias podrían explicar las diferencias en términos de costes y AVAC, así como entre RCEI.

Cabe destacar la existencia del proyecto CASSANDRA (Cancer Screening Smoking Cessation AND Respiratory Assessment), liderado por la SEPAR y en colaboración con diferentes sociedades médicas y científicas, asociaciones y fundaciones de pacientes, y la *Lung Ambition Alliance*, que tiene como objetivo desarrollar un estudio piloto multicéntrico para evaluar la viabilidad y factibilidad de un programa poblacional de cribado de CP en España, desde el punto de la efectividad y también, del coste-efectividad. Este permitirá conocer, además, el actual rendimiento de los equipos de TC disponibles en el SNS y, por tanto, los requerimientos de nuevos equipos para cubrir la demanda del cribado (Comunicación personal).

A pesar de la necesidad de intervenir sanitariamente para modificar el impacto social y económico provocado por el cáncer de pulmón; y la conveniencia de hacerlo lo más precozmente posible, para optar a los beneficios más amplios tanto para los pacientes como para el sistema sanitario, los resultados de la evaluación económica para España que ofrece este informe, en el que no ha sido posible incluir todos los factores de implementación que contribuirían, adicionalmente, a los costes, sitúan al cribado de cáncer de pulmón, como no coste-efectivo en la mayoría de los supuestos. En este contexto, dada la complejidad y trascendencia de las decisiones de política sanitaria que afectan al SNS, es igualmente relevante considerar el criterio de coste-oportunidad, ligado al de impacto presupuestario, para asegurar la capacidad del nivel de Atención Primaria para la generalización de los programas de cesación tabáquica; la mejora en las esperas y retrasos diagnósticos y terapéuticos en los pacientes con cáncer; y las dificultades/desigualdades de acceso a tratamientos oncológicos.

5.3.1.1. Limitaciones y fortalezas

Entre las limitaciones del modelo económico destacamos, en primer lugar, el hecho de que la población diana se compone únicamente de fumadores y exfumadores, se excluyen otros grupos de alto riesgo como los fumadores pasivos, la exposición laboral o ambiental o los antecedentes familiares o personales de CP, entre otros. Sin embargo, no hay ensayos en estos tipos de poblaciones por lo que se añadiría incertidumbre al modelar el coste-efectividad considerando esas otras poblaciones. Tampoco ha sido posible estimar el coste-efectividad para distintas definiciones de fumador y exfumador. Cada ECA definió sus propios criterios

de inclusión de sujetos, los cuales hoy en día no serían de aplicación estricta, si se fuera a implementar un programa de cribado poblacional. Esto podría depender del número de paquetes-fumados y/o del tiempo que se ha sido fumador o del tiempo que hace que se dejó de fumar (44). También podría aplicarse uno de los *scores* en estudio para seleccionar la población (véase apartado 6.3.2). Por otro lado, los estudios incluyen población con determinada edad media y niveles de estudio, por ejemplo, que no tienen por qué coincidir exactamente con las edades a las que luego se recomienda hacer el cribado (74). Por otro lado, algunos estudios, como el NELSON, del que proceden parámetros clave de nuestro modelo, no incluyen una muestra suficientemente representativa de mujeres.

También los criterios radiológicos que determinan la posible detección de un tumor varían entre ensayos. En el caso base de la resolución de nuestra evaluación económica se han utilizado los datos de sensibilidad y especificidad del ensayo NELSON a 2 años, ya que el protocolo a seguir, si se implementara el cribado, se parecería más a este ensayo que al NLST, según los expertos consultados. El ensayo NLST definió como TCBD “positiva” a cualquier nódulo pulmonar mayor de 4 mm, mientras que otros ensayos posteriores o el sistema de clasificación *Lung Imaging-Reporting and Data System* (Lung-RADS) 1.1 definen como TCBD positiva a cualquier nódulo mayor de 6 mm (236). Por tanto, el NLST es un estudio con una especificidad y con un valor predictivo positivo bajos con respecto a otros ensayos posteriores (como el NELSON).

Una limitación relevante es el uso de probabilidades de transición entre estados tomadas de un estudio calibrado para representar la realidad en Alemania (154). La calibración para España no fue posible por limitaciones de tiempo. La calibración es un ejercicio deseable cuando se quiere adaptar modelos a las características de cada país, en este caso, al perfil epidemiológico actual de España y los cambios en el comportamiento en el consumo tabáquico, proporción de hombres y mujeres fumadoras y exfumadoras, etc. Las dificultades del calibrado pueden observarse en los modelos consolidados (237) o en la evaluación económica de Díaz et al para España que solo pudo calibrar para hombres (la calibración para mujeres está pendiente) (178).

El modelo está construido sobre una serie de supuestos que solo podrán ser comprobados una vez implementado el programa. Por ejemplo, la aceptación del programa entre la población candidata y la adherencia posterior son parámetros clave que pueden influir en las conclusiones de la evaluación económica. Al inicio del programa la adherencia será probablemente baja y habría que concienciar mediante campañas (coste no incluido en el modelo) para que los posibles candidatos accedan al programa, generando un aumento de la participación con el paso del tiempo. No obstante, el modelo económico asume una aceptación y adherencia constante durante el horizonte temporal, lo que supone una limitación de la evaluación económica. Además, no se hace distinción por sexo para estos valores dado que no se observan diferencias acusadas en la tasa de participación en el cribado de cáncer colorrectal entre hombres y mujeres (entre el 40% y el 50%, en ambos casos) (185). Si bien es cierto que se trata de otro tipo de cáncer al considerado en este informe, es la única experiencia real de programas de cribado de cáncer en España que involucra tanto a hombres como a mujeres y de similar edad a la del programa a evaluar. Cabe destacar los resultados del análisis de sensibilidad determinístico al respecto,

donde se observa la reducción de las RCEI ante menores tasas de respuesta y participación en el cribado, que, si bien es cierto que son resultados lógicos, dado el gran impacto de estos parámetros sobre los costes, no son resultados que puedan representar la realidad potencial del programa de cribado, en el que se espera un aumento paulatino de dichas tasas. Igualmente, la efectividad dependerá de la formación y experiencia de los radiólogos, que sin duda mejorará con el transcurso del tiempo. Además, debe tenerse en cuenta que el tiempo que los radiólogos destinan a la interpretación y realización de informes sobre los resultados de las TCBD puede ser distinto al considerado en el modelo, al tratarse de un tiempo medio para estudios de TC de distintas regiones del cuerpo. No obstante, estos parámetros han sido variados en el análisis de sensibilidad.

Otras limitaciones tienen que ver con las necesidades de investigación identificadas, entre las que se incluyen la falta de datos sobre utilidades, uso de recursos, y pérdidas de productividad en población española. Algunos de estos datos podrían resultar de explotaciones actuales de registros españoles. Las guías más actuales de la SEOM (165, 166) recomiendan la inmunoterapia como tratamiento indicado, en muchas ocasiones, de primera línea para pacientes en estadio IV que tengan buen ECOG. Sin embargo, según Franco et al., el 94.3% de los pacientes con CP microcítico (15% del total de CP) son diagnosticados cuando están en estadio IV, y, en ellos, la quimioterapia en monoterapia constituye el 43% de los tratamientos administrados y la radioquimioterapia el 47% (233). Esta falta de información sobre el uso de la inmunoterapia, y la incertidumbre sobre el uso de los tratamientos, nos ha llevado a establecer supuestos, al igual que hizo Hofer et al basándose en un estudio previo (154, 177).

Asimismo, no se ha considerado el coste relativo a la licitación de un aplicativo informático (sistema de información sanitaria) y el derivado de la contratación de personal necesario para la realización de tareas propias de la implementación del programa, tales como el diseño de las bases de datos, envío de las invitaciones, resolución de consultas, codificación de los resultados, elaboración de los circuitos asistenciales, evaluación de los resultados, entre otras. No obstante, la inclusión de estos costes incrementaría las RCEI, por lo que el sentido de las conclusiones de la evaluación económica, extraídas a partir de la tabla 36, no se vería alterado.

El modelo tampoco ha podido considerar la iatrogenia o cánceres asociados a la exposición al exceso de radiación que suponen las pruebas con TC, aunque esta sea de baja dosis de radiación. No obstante, se considera que el impacto potencial de esta limitación es pequeño, dado que el riesgo que la radiación induzca o agrave cánceres es mínima a lo largo de toda la vida de una persona (238, 239), de modo que puede considerarse que los beneficios del cribado de CP con TCBD siguen siendo superiores al posible daño asociado a la radiación (238). El modelo tampoco considera el *lead-time* ni permite incorporar el sobrediagnóstico sin poner en riesgo la calibración. Estas cuestiones tampoco son tratadas por la mayoría de los modelos publicados, Hofer et al. (154) y los españoles (168, 178) entre otros.

A pesar de las limitaciones mencionadas, el modelo tiene fortalezas a resaltar. En primer lugar, el modelo diseñado, de tipo Markov, es la elección más eficiente teniendo en cuenta el

problema a resolver siguiendo el algoritmo de Brennan et al. (158), es decir, se ha optado por la opción menos costosa en tiempo y en recursos, para poder informar sobre el coste-efectividad. Para ello se replicó un modelo desarrollado en Alemania por Hofer et al. (154). Se intentó contactar con el equipo de autores para conocer si era posible disponer del modelo, pero no se obtuvo respuesta. Por tanto, se replicó el modelo ajustándolo en la medida de lo posible a la realidad española. Esto mismo hicieron Gómez-Carballo et al. (168), solo que nuestro modelo analizó un mayor número de estrategias de intervención (16 en total): cribado anual y bienal para 8 grupos de edad; además de incorporar los hallazgos incidentales.

Si bien en el caso base se han utilizado parámetros de sensibilidad y especificidad a 2 años de seguimiento, procedentes del ensayo NELSON (159), hemos probado distintos valores de sensibilidad y especificidad, en un análisis de sensibilidad de dos vías. Todos estos análisis y la consistencia de los resultados confirman la robustez del modelo. Por ejemplo, se ha probado la sensibilidad y especificidad a 10 años del estudio NELSON (5). Este seguimiento tan largo permite: a) tener en cuenta las 4 rondas del ensayo, b) conocer los cánceres de intervalo, que son más numerosos en estadio más avanzados, y c) conocer la verdadera magnitud del sobrediagnóstico al observarse en el largo plazo las consecuencias clínicas de los cánceres diagnosticados tempranamente tras el cribado (5, 240). En el ensayo NELSON el sobrediagnóstico se estima en un 8% (5), cifra que se sitúa en el rango inferior de los hallazgos de otros ensayos y estudios observacionales (74). Según un informe previo (241), el sobrediagnóstico podría reducirse con una estrategia de cribado bien establecida, por ejemplo, a través de la correcta definición de la población diana, tal y como se sugiere para el cribado de cáncer de próstata. Esto podría analizarse mediante un estudio piloto, como el que se pretende realizar en el proyecto CASSANDRA, que podría arrojar conclusiones al respecto.

Por último, esta nueva evaluación económica ha podido incluir tanto la perspectiva del SNS como la perspectiva social. Se ha considerado en el análisis una intervención breve de consejo para la cesación tabáquica en fumadores activos (aunque no se ha considerado su efectividad), que ya ha demostrado ser coste-efectiva (242), y que se implementaría durante el proceso de reclutamiento. Tal y como concluyen Díaz et al, implementar el cribado sin una intervención de cesación tabáquica no sería la opción más eficiente (178). Lo eficiente sería reducir la incidencia de cáncer ya que es una enfermedad prevenible en la mayor parte de los casos. Políticas de reducción del consumo de tabaco, basadas en pruebas científicas, contribuirían a la reducción de los CP y toda su morbi-mortalidad asociada de forma más eficaz (243).

5.3.2. Análisis de impacto presupuestario

Además de la evaluación económica, se estimó el impacto presupuestario que generaría la implantación de un programa poblacional de cribado de CP para el SNS español. El impacto neto podría variar entre 1216.52 y 3795.78 millones de euros adicionales en los tres primeros años del programa, si consideramos todos los escenarios con cribado evaluados. Concretamente, el impacto neto de la estrategia más eficiente (cribado bienal, 50-70 años), desde el punto de vista del análisis coste-efectividad, se cifra en 2242.27

millones de euros, pudiendo reducirse a 2136.68 o 2030.44 millones de euros, si en lugar de adquirirse el 100% de los equipos de TC necesarios, se adquiere el 50% o ninguno de ellos (0%), respectivamente. En cualquiera de estos casos, el programa de cribado supondría un elevado coste para el SNS, resultado que va en línea con lo concluido por Ruano-Ravina et al (186)

La inversión en equipos de TC constituye una gran parte de los costes propios que genera el programa de cribado, suponiendo en torno al 17% (si se adquiere el 100% de los equipos necesarios) del importe total anual de tales costes, en el primer año, para el cribado bienal realizado entre los 50-70 años. Es importante tener en cuenta que la inversión en equipamientos deberá volver a realizarse una vez se supere la vida útil de los equipos de TC, que se estima en 10 años (181). Además, un programa de cribado de CP requiere ser complementado simultáneamente con intervenciones de prevención y promoción de la salud, como, por ejemplo, las propias de cesación tabáquica dirigidas a personas fumadoras, con el objetivo de reducir los casos de CP desarrollados. Las estrategias de cribado evaluadas incluyen una intervención de consejo breve para actuales fumadores durante la cita telefónica con atención primaria (aunque no su efectividad). Existen otras estrategias preventivas, como los programas de cesación tabáquica que desarrollan intervenciones más intensivas, considerando la prescripción farmacológica, por ejemplo, que no han sido incluidas en este análisis. La consideración de estas podría tener un doble efecto sobre el impacto presupuestario bruto del escenario con cribado: por un lado, este aumentaría al añadir los costes relativos, pero, por otro, si estas acciones se pusieran en marcha y fueran efectivas (al igual que la intervención breve de consejo considerado), el impacto presupuestario podría disminuir, en el largo plazo, al reducirse la prevalencia de fumadores y exfumadores con más de 15 años desde la cesación.

Asimismo, a este impacto presupuestario se le debe añadir, además, el coste de las posibles campañas públicas dirigidas a concienciar a la población de los beneficios de la participación en los programas de cribado de cáncer. La campaña ejecutada al respecto en 2014 supuso un coste superior a los 87 000 € (80 000 € de 2014) (244). No obstante, según los Planes e Informes de Publicidad y Comunicación Institucional del Gobierno de España (245), se observa una evolución creciente de la inversión en campañas sanitarias con el paso de los años, por lo que el coste probablemente sería superior al expuesto.

Jahn et al (246) realizó una revisión sistemática sobre análisis de impacto presupuestario de programas de cribado de cáncer. Esta revisión identificó 19 estudios desarrollados en diversos tipos de cánceres y varios países, y evaluó la metodología utilizada en ellos, encontrando una gran variabilidad de métodos entre los estudios. El análisis de impacto presupuestario efectuado para este informe no diverge en relación con las características metodológicas fundamentales relacionadas con la perspectiva, el horizonte temporal, o los análisis de sensibilidad. La revisión de Jahn et al identificó un análisis de impacto presupuestario para el cribado de CP, en el que se evaluó la implantación usando la TCBD, en Estados Unidos (247). El procedimiento de estimación de la población diana del cribado es similar al utilizado en este informe. Los resultados de ambos análisis determinan costes anuales similares del programa de cribado: 1.30 (EE.UU.) mil millones de dólares (996.6 millones en euros de España de 2021) y 975.5 (España) millones de euros. Este coste para

España (no incluido en los resultados de este informe) se refiere al coste anual del año 1 (con una tasa de participación del 50% y un 0% de equipos de TC adquiridos (al igual que en Goulart et al (247)) de un programa de cribado anual para una población diana de 55-75 años (Goulart et al (247) fijan una población diana de 55-74 años). Se comparan costes anuales entre estudios porque, a diferencia del análisis de impacto presupuestario de este informe, Goulart et al (247) define un horizonte temporal de un solo año. A pesar de las posibles diferencias en costes y características poblacionales entre España y EE.UU., los resultados del impacto de la implantación de un programa de cribado nacional convergen en cifras económicas en ambos estudios.

Aunque aparentemente solo se varíe la tasa de participación del primer año en el análisis de sensibilidad, indirectamente se están variando las tasas de participación en los años sucesivos de aquellas personas que participan en el cribado por primera vez, ya que éstas se calculan a través de un incremento porcentual respecto al año previo (véase apartado de Metodología). De esta forma, cuando la tasa para el primer año se establece en un:

- 10%, las tasas de participación en el segundo y tercer año son 11.08% y un 14.27%, respectivamente.
- 40%, las tasas de participación se incrementan hasta un 44.34% y un 57.06% en los años posteriores.
- 80%, las tasas de participación en los años sucesivos pasan a un 88.68% y un 100%, alcanzando el objetivo último de cribar a toda la población diana, suponiendo, para un cribado bienal en población comprendida entre 50 y 70 años, 3741.83 millones de euros adicionales respecto al escenario actual sin cribado.

Las estimaciones presentadas respecto al impacto presupuestario son aproximadas dadas las limitaciones existentes.

5.3.2.1. Limitaciones

El análisis de impacto presupuestario se ha visto limitado por una serie de supuestos, relativos principalmente a la población susceptible de ser cribada, el número de exploraciones que potencialmente realizaría cada equipo de TC al año, el número de equipos de TC necesarios a adquirir, tratándose, en todo caso, de estimaciones.

La población cribada se obtiene de diferentes supuestos aplicados, relacionados con: la tasa de respuesta de la población a la invitación al programa de cribado (supuesto establecido por los autores del informe); el porcentaje de población en riesgo de desarrollar CP, que se obtuvo a través de la ENSE 2011-12, ya que no existen encuestas a nivel nacional más recientes con los datos necesarios para este cálculo; la potencial participación poblacional en el cribado, que se ha estimado partiendo de la participación registrada para el programa de cáncer colorrectal en España; y la distribución de casos de CP por estadios y tratamientos, que, ante la escasez de datos para la población española, se ha estimado con datos procedentes de estudios internacionales (154). Además, solo se

tienen en cuenta el primer tratamiento de acuerdo a los supuestos definidos en la sección de métodos. Asimismo, dado que no existen estudios de efectividad para las TCBD en España, esta información también se ha tomado de la literatura internacional (5). Cabe destacar que el porcentaje de TCBD con resultados indeterminados, extraído de Koning et al. (5), se refiere a población masculina únicamente, mientras que la población incluida en este análisis está compuesta por hombres y mujeres.

Respecto a la inversión en nuevos equipos de TC, se desconoce la capacidad disponible actual de los equipos de TC existentes en el SNS para cubrir la demanda generada por el programa de cribado de CP, por lo que se ha asumido, como caso base, la adquisición del 100% de los equipos de TC necesarios. Este supuesto incrementa en gran medida la inversión requerida, por lo que, de necesitarse un menor número de equipos de TC, el impacto presupuestario sería inferior al calculado (tal y como se puede observar en el análisis de sensibilidad). Las estimaciones de la población diana y las posibles TCBD a realizar anualmente por un equipo de TC influyen en el número de equipos de TC necesarios para desarrollar este programa de cribado, que se asume que trabajan a pleno rendimiento para el cribado únicamente. De no ser así, el impacto presupuestario actual estaría infravalorado. No obstante, en el análisis de sensibilidad también se varía indirectamente el número de equipos de TC a adquirir a través de los distintos valores probados para los parámetros incluidos en el análisis (excepto los costes). Por otro lado, dado el corto horizonte temporal de 3 años de este análisis, no se han incluido los costes de mantenimiento y de reemplazo de piezas de los equipos de TC al considerarse que exceden del horizonte temporal establecido. Sin embargo, son costes a considerar, pues el SNS deberá asumirlos en los años sucesivos.

Otra limitación radica en que no se ha incluido el coste de campañas públicas, dirigidas a incrementar la participación en el programa de cribado. Tampoco se han considerado programas de cesación tabáquica (que irían más allá de intervenciones breves de consejo para dejar de fumar, como la tenida en cuenta en el análisis), que, como ya se ha comentado, se aconseja implementar conjuntamente con el programa de cribado de CP, así como los costes derivados del diagnóstico y tratamiento de otras enfermedades distintas al CP halladas incidentalmente durante el cribado. Tampoco se considera el coste de la licitación de un aplicativo informático (sistema de información sanitaria) ni el relativo al personal necesario para la realización de tareas propias de la implementación del programa (diseño de las bases de datos, envío de las invitaciones, etc.). En todos estos casos, el impacto presupuestario se vería incrementado, al menos en el corto plazo.

Por último, como se comenta en las limitaciones del análisis coste-efectividad, el tiempo de la interpretación y realización de informes puede ser ligeramente distinto al considerado en este análisis, al tratarse de un valor medio para TC en distintas áreas del cuerpo humano.

Por todo esto, debe tenerse en cuenta que los resultados de este análisis también son cifras aproximadas del impacto presupuestario que supondría la implantación de este programa de cribado para el SNS, y que cada CC.AA. debería hacer sus propias estimaciones antes de iniciar la implementación. No obstante, el análisis de sensibilidad ha permitido variar los valores de los parámetros determinantes en el impacto presupuestario.

6. Aspectos organizativos

6.1. Metodología

Se realizó una adaptación del informe colaborativo de EUnetHTA “*Lung cancer screening in high risk groups*” (7). Para ello, se siguió la misma metodología que la empleada (79, 80) dicho informe (7), teniendo en cuenta las directrices europeas y las recomendaciones de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de la RedETS (79, 80). Se actualizaron e incorporaron los principales resultados del informe realizado previamente mediante la extracción sistemática de la evidencia relevante contenida, se contextualizó la información y adaptó al ámbito del SNS.

En el informe completo de EUnetHTA se proporciona una descripción detallada de la metodología utilizada para la elaboración del informe (7).

6.1.1. Búsqueda bibliográfica

Partiendo del límite temporal utilizado en el informe previo (7) (junio 2020) se procedió a la actualización de las búsquedas bibliográficas. Se emplearon las mismas estrategias, se consultaron las mismas bases de datos generales y específicas y se aplicaron las mismas restricciones (idioma de publicación y edad). En el apéndice 1 del informe completo de EUnetHTA se pueden consultar en detalle dichas estrategias (7). De forma complementaria se realizaron búsquedas parciales cuasi-sistemáticas de la literatura para localizar material informativo y otra documentación relevante para su contextualización.

El resultado de las búsquedas se volcó en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote 20) para eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

6.1.2. Selección de estudios

Se empleó la misma metodología que la descrita en el dominio de eficacia (apartado 4.2.1). Se seleccionaron los trabajos originales que evaluaban la eficacia de las variaciones organizativas del cribado sistemático del CP (intervalos, estrategias de invitación) de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

Tabla 45. Organizativo: criterios de inclusión y exclusión

Aspecto	Inclusión
Características de los pacientes	<p>Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fumadores o exfumadores• Personas con otros factores de riesgo: exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34). <p><i>Justificación: Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.</i></p>

Aspecto	Inclusión
Intervención	Cribado anual del CP (CIE-10:C34) con TCBD.
Comparación	Cribado de CP con TCBD utilizando otros intervalos de cribado (bienal, etc.) o variantes organizacionales (por invitación, etc.).
Variables de resultado	Mortalidad (general y específica), morbilidad, calidad de vida. Riesgos: del cribado (exposición a la radiación), del trabajo diagnóstico (biopsias invasivas) incluyendo sobrediagnóstico, consecuencias de los resultados falsos positivos y negativos. Eventos adversos (graves).
Diseño del estudio	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas (RS), ensayos controlados aleatorizados (ECA).
Idioma publicación	Inglés y español.
<p>Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: CP: cáncer de pulmón; ECA: ensayo controlado aleatorizado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación.</p>	

6.1.3. Extracción de datos

Se realizó de forma sistemática en tablas de evidencia estandarizadas diseñadas específicamente para cubrir los aspectos más relevantes de los estudios.

6.1.4. Evaluación de la calidad de la evidencia y del riesgo de sesgo

Se siguió la misma metodología empleada en el dominio de eficacia (apartado 4.1.5).

6.1.5. Análisis y síntesis de la evidencia

Se siguió la misma metodología empleada en el dominio de eficacia (apartado 4.1.6).

6.1.6. Desviaciones del protocolo

En los resultados del dominio organizativo del informe de EUnetHTA, referentes al balance riesgo-beneficio de las variaciones organizativas del cribado sistemático del CP con TCBD (intervalos, invitación) en personas de alto riesgo, solo se consideró la evidencia procedente de los ECA incluidos en la valoración de la eficacia y seguridad del cribado (primera y segunda pregunta de investigación).

En esta actualización, también se consideró incluir como evidencia adicional la información procedente de las experiencias piloto de programas de cribado de CP de carácter prospectivo desarrolladas en el ámbito público, con el objetivo de localizar información de interés en términos de protocolos de cribado utilizados, inclusión de intervenciones de cesación tabáquica, necesidad de recursos humanos y materiales, entre otros, así como del rendimiento de dichas estrategias en un entorno real de un programa de cribado y no solo en entornos controlados e ideales como es el caso de los ECA.

6.2. Resultados

6.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

En el informe previo de EUnetHTA no se realizaron búsquedas específicas de la literatura para esta pregunta de investigación. Se utilizó la información procedente de los ECA incluidos en el dominio de eficacia y seguridad para realizar análisis por subgrupos de las diferentes modalidades de cribado.

Se seleccionaron 9 ECA (184 documentos), de los cuales 8 (175 documentos) eran relevantes para el apartado organizativo. El UKLS era un estudio de viabilidad sin resultados útiles para la evaluación de la eficacia clínica y, por tanto, no relevante para este dominio.

Las actualizaciones de las estrategias de búsqueda identificaron un ECA (ECLS), que analizaba la estrategia de cribado basada en la combinación de biomarcadores (test de anticuerpos) y prueba de imagen (TCBD) (1), y 6 estudios piloto que se incluyeron como información adicional (56, 62-66, 248).

En los apartados 4.2.1 y 4.3.1 se describen con mayor detalle el resultado de la búsqueda de información.

6.2.2. Características de los estudios incluidos

Las características de los ECA incluidos, así como la evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia se detallan en las tablas 4 y 15 y en los anexos del dominio de eficacia.

Los estudios piloto se incluyeron con el objetivo de proporcionar información adicional sobre las características organizativas de la implementación de un programa de cribado de CP en la práctica clínica real, en términos de estrategias de reclutamiento y selección de candidatos, protocolos de cribado (definición, manejo y seguimiento de los hallazgos detectados en la TCBD), necesidad de recursos humanos y materiales, así como del rendimiento de dichas estrategias.

En términos generales, el objetivo de estas experiencias se centró en evaluar la implementación, factibilidad y puesta en marcha de un programa de CP empleando la TCBD anualmente. La mayor parte de los estudios procedieron de América y Asia y solo uno se desarrolló en Europa. En su mayoría fueron experiencias a nivel regional en las que participaron entre 4 y 11 centros y/u hospitales públicos (56, 62, 65, 66, 248). Uno se desarrolló a nivel nacional y contó con la participación de 14 hospitales generales (64).

Con respecto a las estrategias de reclutamiento, la mayoría se realizaron a través de los médicos de atención primaria, añadiendo uno de ellos campañas de información en radio, prensa, televisión y folletos informativos (56). Otro realizó el reclutamiento mediante llamadas telefónicas y entrevistas personales a través de personal entrenado, combinado con anuncios en redes sociales y otros medios comunitarios (62). Para realizar la selección de los candidatos, tres estudios utilizaron los criterios de edad y consumo tabáquico del

NLST (56, 64, 248) y dos emplearon modelos de predicción de riesgo: el PLCom2012 (riesgo de CP $\geq 2\%$ en 6 años) (65) y el índice de riesgo de Harvard (riesgo >1.5) (62). El criterio de edad se estableció entre 55 y 74 años, excepto en dos estudios asiáticos (62, 63) que ampliaron el límite de edad incluyendo participantes de 40 a 74 años. En el primero (62) se consideraron de alto riesgo a las personas con un riesgo >1.5 (según el índice de riesgo de Harvard) o una edad ≥ 50 años y con un índice de tabaquismo ≥ 400 (cigarrillos día x años de tabaquismo). En el segundo (63), unido al consumo tabáquico consideraron a personas de 40-74 años con exposición laboral (o de 50-74 sin exposición laboral) o la experiencia ≥ 10 años en minería subterránea o fundición.

Las intervenciones de cesación tabáquica fueron diversas. En el momento de la inclusión en el programa un estudio derivó a los fumadores a un programa de cesación tabáquica intrahospitalaria y ofreció como alternativa un programa de deshabituación telefónico a los que lo rechazaban (65); otro proporcionaba consejos de deshabituación en el momento en el que recibían el resultado de la TCBD (64) y en otros dos simplemente se ofrecía información sobre el abandono tabáquico (56, 248).

En la tabla 46 se recogen las principales características de las estrategias de reclutamiento, selección de candidatos e intervenciones de cesación tabáquica utilizadas en los estudios piloto.

Tabla 46. Organizativo: estrategias de reclutamiento, selección de candidatos y de cesación tabáquica de los estudios piloto

Autor, año	País, periodo	Ámbito	Estrategias		
			Reclutamiento	Selección	Cesación tabáquica
Darling 2021 (65, 66)	Ontario (Canadá) Cohorte prospectiva: 2017-2018	Regional (4 centros de cirugía torácica de nivel 1)	Médicos de primaria, neumólogos y a iniciativa del paciente (el facultativo debe autorizar la entrada del paciente en el cribado).	Riesgo individual CP $\geq 2\%$ en 6 años, calculado a través de un navegador que utiliza versión modificada del modelo de predicción riesgo PLCom2012 Edad (55-74 años); Hábito tabáquico fumadores o exfumadores diarios durante al menos 20 años (consecutivos o no); IMC; Antecedentes de EPOC, cáncer y familiares de CP.	En el momento de la inclusión en el programa, derivación a un programa de deshabituación intrahospitalaria o telefónico.
Handy 2021 (248)	Oregón (EE.UU.) Cohorte prospectiva: 2013-2018	Regional (10 centros: 7 hospitales y 3 centros de diagnóstico por imagen)	Médicos de atención primaria o del registro de salud electrónico.	– Criterios NLST: A partir del 2015: 55 a 77 años, al menos 30 paquetes/año, cesación en menos de 15 años, sin síntomas de cáncer, sin enfermedad concomitante que ponga en peligro la vida.	En el momento de la determinación de elegibilidad del cribado se realiza la toma de decisiones compartida con intervención de cese tabáquico.
Lee 2021 (64)	Corea Cohorte prospectiva: 2017-2018	Nacional (14 hospitales generales)	Anuncios en periódicos, transporte público y tableros de anuncios de oficinas públicas; cuestionarios (historial fumador, historial médico y estado de salud).	– Edad: 55-74 años – Hábito tabáquico: fumadores de alto riesgo o exfumadores (<15 años) con una historial tabáquico >30 paquetes/año.	Consejo de deshabituación tabáquica por un clínico cuando reciben los resultados de la TCBD, confirmación de su hábito tabáquico (test de nicotina), seguimiento telefónico a los 6 meses del cribado.

Autor, año	País, periodo	Ámbito	Estrategias		
			Reclutamiento	Selección	Cesación tabáquica
Guo 2020 (62)	Henan (China) Cohorte prospectiva: 2013-2019	Regional (8 hospitales terciarios)	Llamadas telefónicas y entrevista personal realizadas por personal entrenado; anuncios en redes sociales y otros medios comunitarios para aumentar la conciencia pública sobre este programa de detección.	Score de riesgo individual (índice de riesgo de Harvard ajustado a la población china) – Edad: 40-74 años – Índice de riesgo de Harvard: las personas con un riesgo relativo >1.50 o ≥50 años y con un índice de tabaquismo ≥400 (número de cigarrillos/día multiplicado por años de tabaquismo) se definieron como de alto riesgo de CP.	ni
Leleu 2020 (56)	Somme (Francia) Cohorte prospectiva: 2016-2018	Regional (11 centros)	Médicos de primaria y neumólogos; campaña informativa en prensa, radio, televisión, póster y folleto.	– Edad: 55-74 años – Hábito tabáquico: fumadores o exfumadores que dejaron de fumar hace menos de 15 años, con consumo ≥30 paquetes/año.	Durante la firma del consentimiento informado se ofrece información de deshabituación tabáquica.
Wei 2020 (63)	Yunan (China) Cohorte prospectiva: 2014-2019	Local (2 hospitales locales)	Por invitación.	1) personas 40-74 años con exposición ocupacional o de 50-74 años sin exposición ocupacional 2) consumo tabáquico de al menos 20 paquetes/año o exfumadores que dejaron de fumar en los 5 años previos 3) historia de ≥10 años de experiencia en minería subterránea o fundiciones. Los participantes que cumplen el criterio 1 y 2, o 1 y 3 o los tres fueron considerados de alto riesgo de CP.	ni

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** CP: cáncer de pulmón; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; ni: no informa; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

Con respecto a los protocolos de cribado, tres pilotos utilizaron el sistema *Lung-RADS* como algoritmo para la clasificación y manejo de los nódulos detectados en la TCBD (64, 65, 248). Dos consideraron resultados positivos las categorías *Lung-RADS* 3-4 y para la lectura de las imágenes utilizaron un sistema informático de apoyo diagnóstico (64, 65). Un estudio se basó en el volumen del nódulo (56) y otro en criterios de tamaño y densidad (62).

Las categorías *Lung-RADS* 1-2 conllevan un riesgo de malignidad <1%, se consideran resultados negativos y se recomienda TCBD de seguimiento a los 12 meses; la categoría 3 indica el hallazgo de un nódulo probablemente benigno (riesgo de malignidad 1-2%) y recomienda TCBD de seguimiento a los 6 meses. La categoría 4 requiere evaluación diagnóstica adicional ya que determina el hallazgo de nódulos sospechosos (4A) o muy sospechosos (4B y 4X). Estos conllevan un riesgo de malignidad del 5-15% y se recomienda TCBD a los 3 meses (4A) o un riesgo de malignidad ≥15% y se recomienda evaluación diagnóstica (4B, 4X). En el piloto francés (56), los nódulos de tamaño <5mm se consideraron negativos recomendando TCBD a los 12 meses, y los >10 mm se consideraron positivos y se derivaban a evaluación diagnóstica. En los indeterminados (>5-<10 mm) se repetía la TCBD a los 3 meses y se calculaba el tiempo de duplicación de volumen (VDT).

Si a los 3 meses, se mostraba estabilidad o $VDT \geq 400$ días, se consideraba negativo y se repetía TCBD a los 12 meses, y en el caso contrario se derivaba a evaluación diagnóstica (crecimiento $>25\%$ o $>2\text{mm}$ o $VDT > 400$ días).

La información proporcionada sobre los recursos empleados en el programa fue limitada. Señalan necesidades mínimas de personal especializado, equipos multidisciplinarios de enfermedades torácicas (neumología, cirugía torácica, oncología médica, oncología radioterápica, patología torácica y radiología torácica), utilización de TC multicorte y softwares o navegadores de apoyo para la selección de candidatos y/o para la lectura de las imágenes, así como necesidades de formación y capacitación, entre otros. En la tabla 47 se resumen las principales características al respecto.

Tabla 47. Organizativo: protocolos de cribado y recursos empleados en los estudios piloto

Autor, año	Protocolo de cribado		Recursos	
	Clasificación y manejo de nódulos	Seguimiento	Humanos	Materiales
Darling 2021 (65, 66)	Categorías <i>Lung-RADS</i> Software avanzado (<i>navigator</i>) Imagen positiva: <i>Lung-RADS</i> 3-4 (doble lectura)	ni	Requisitos específicos de los centros de cirugía torácica de nivel 1 incluyen: un mínimo 3 cirujanos torácicos; volumen quirúrgico mínimo de 20 esofagectomía/año y 150 resecciones pulmonares/año; servicio de cirugía torácica exclusivo con camas para asegurar un nivel adecuado de experiencia en enfermería, fisioterapia y terapia respiratoria.	Software avanzado (<i>navigator</i>), para selección de candidatos, discusión de beneficios y riesgo, garantizar proceso de toma de decisiones informadas, comunicación de resultados (a las 2 semanas) y programación de TCBD de seguimiento o derivación a evaluación diagnóstica (<i>Lung-RADS</i> 4B o 4X). Los hallazgos incidentales que requieren atención urgente se notifica por teléfono en el mismo día. Organización de un programa de calidad: estándares, procesos y responsabilidades. Organización talleres de formación de radiólogos (para estandarizar la lectura e interpretación de las imágenes y reporte de resultado), adaptación de protocolos técnicos y diseño de plantillas de reporte de resultados de uso obligatorio. Los resultados también se enviaban por carta al facultativo que refirió al paciente.
Handy 2021 (248)	Categorías <i>Lung-RADS</i> Imagen positiva: <i>Lung-RADS</i> 4 (revisadas por equipo multidisciplinar)	Según recomendaciones equipo multidisciplinar TCBD a los 12 meses: <i>Lung-RADS</i> 1-2-3 (negativa)	Equipo multidisciplinar de enfermedades torácicas: servicios de neumología, cirugía torácica, oncología médica, oncología radioterápica, patología torácica y radiología torácica.	El coordinador utiliza una base de datos de investigación clínica que incluía el registro de datos demográficos, antecedentes de tabaquismo, cronograma (TCBD de detección, la próxima fecha prevista) y la visita de seguimiento (información de la exploración, procedimientos

Autor, año	Protocolo de cribado		Recursos	
	Clasificación y manejo de nódulos	Seguimiento	Humanos	Materiales
			<p>El médico de atención primaria gestionó toda la actividad posterior hasta la derivación a especialistas.</p> <p>Coordinador de programa a tiempo completo: registra todas las imágenes, procedimientos, eventos adversos, patología, estadificación y garantizó el seguimiento del programa de cribado.</p> <p>Mensualmente, genera una lista de pacientes pendientes de cribado.</p>	<p>generados por el cribado o diagnóstico de cáncer). Mensualmente, el coordinador genera una lista de pacientes pendientes de cribado. Cada paciente recibe 3 cartas de recordatorio (se iniciaron en 2017). Se notifica al médico remitente que el paciente debe someterse a una exploración de seguimiento.</p>
Lee 2021 (64)	<p>Categorías <i>Lung-RADS</i></p> <p>Sistema de apoyo diagnóstico en red (programa CAD)</p> <p>Imagen positiva: <i>Lung-RADS</i> 3-4</p>	<p>TCBD a los 12 meses: <i>Lung-RADS</i> 1-2 (negativa)</p> <p>TCBD a los 6 meses: <i>Lung-RADS</i> 3</p> <p>TCBD a los 3 meses: <i>Lung-RADS</i> 4A</p> <p>Evaluación diagnóstica: <i>Lung-RADS</i> 4B y 4X</p>	<p>El programa contaba con 340 hospitales generales equipados con escáner para TCBD, con al menos 16 equipos multidisciplinares.</p>	<p>Para mantener la calidad de la detección, reducir la carga de trabajo y aumentar la sensibilidad diagnóstica, emplearon un sistema de apoyo diagnóstico en red que utiliza un programa de detección asistido por ordenador (CAD) informático.</p>
Guo 2020 (62)	ni	ni	ni	Equipos TC multidetector de 16 cortes; unidad informática para reconstrucción multiplanar de las imágenes
Leleu 2020 (56)	<p>Basado en el volumen del nódulo</p> <p>Nódulo positivo: ≥ 10 mm</p> <p>Nódulo negativo: < 5 mm</p> <p>Nódulo indeterminado: 5-10 mm</p>	<p>TCDB a 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nódulos calcificados o características de enfermedad benigna - tamaño < 5mm <p>TCBD a 3 meses:</p> <p>> 5 - < 10 mm</p> <p><u>Si a los 3 meses</u> VDT < 400 días, o crecimiento de diámetro $\geq 25\%$ o ≥ 2 mm; derivación evaluación diagnóstica.</p> <p><u>Si a los 3 meses</u>, estabilidad o VDT ≥ 400 días, TCBD a 12 meses</p> <p>Evaluación diagnóstica: ≥ 10 mm</p>	<p>Médicos de primaria (n=228), neumólogos (n=17) y radiólogos (n=28).</p>	<p>Equipos TC multidetector de 16 cortes</p> <p>Software volumétrico para cálculo del tiempo de duplicación de volumen</p> <p>Formación y capacitación a los médicos de primaria, neumólogos y radiólogos, invitación a charlas, conferencias de sensibilización.</p>

Autor, año	Protocolo de cribado		Recursos	
	Clasificación y manejo de nódulos	Seguimiento	Humanos	Materiales
Wei 2020 (63)	Nódulo positivo si: <ul style="list-style-type: none"> - sólido o parte sólida ≥ 5mm de diámetro - no sólido ≥ 8 mm de diámetro - lesiones en vías aéreas y, nódulos o masas sospechosas de CP - cualquier nódulo nuevo no calcificados, o lesiones en vías aéreas nuevas (tras ronda basal). - nódulos grandes, o con incremento del componente sólido. 	TCDB a 12 meses: nódulos negativos.	Las imágenes interpretadas por dos radiólogos senior de hospitales locales y un panel de expertos provinciales resolvían las discrepancias.	ni

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** CP: cáncer de pulmón; Lung-RADS: *Lung Imaging Reporting and Data System*; ni: no informa; TC: tomografía computarizada; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; VDT: *volume doubling time* (tiempo de duplicación de volumen).

6.2.3. Resultados clínicos

En la valoración de la eficacia y seguridad de la técnica, se realizaron diferentes análisis por subgrupos en función de las características de los participantes y de la organización que se detallan en el apartado 4.2.3. Más allá de estos análisis, no se pudieron realizar otros análisis por subgrupos sobre las diferentes estrategias de cribado, como el número de rondas de cribado o diferencias organizativas, ya que los estudios no se pudieron asignar a las categorías adecuadas o no había diferencias significativas entre los estudios con respecto a las categorías.

En lo que respecta al intervalo de cribado, uno de los ECA (MILD), era un estudio de tres brazos en el que los participantes de los grupos de intervención se sometieron a cribado anual o bienal (cada 2 años). En estos dos grupos, se dispone de resultados de mortalidad global y específica a 10 años de seguimiento (249) en los que se muestra que, el cribado bienal con TCBD comparado con el cribado anual causa una mortalidad global semejante (HR: 0.8, IC 95%: 0.57-1.12; p=0.19) y una mortalidad específica por CP semejante (HR: 1.10, IC 95%: 0.59-2.05; p=0.76).

Sin embargo, la calidad de la evidencia sobre el cribado bienal frente al anual con TCBD se clasificó como muy baja porque hasta ahora estos dos intervalos de cribado solo se compararon de forma directa en un único estudio, es decir, falta repetición independiente. Además, el estudio tiene un elevado riesgo de sesgo y carece de la precisión estadística necesaria. En el anexo 1.6, se presentan los perfiles de evidencia GRADE de evaluación de la calidad para el desenlace de mortalidad en la comparación del cribado bienal *versus* anual.

6.2.3.1. Estudios piloto

En términos de elegibilidad, en cuatro estudios el porcentaje de población valorada como de alto riesgo y susceptible de ser cribada (población elegible) fue mayor del 65% de la población reclutada (rango: 66.5-98.4%)(56, 63, 65, 248). En uno fue próxima al 20% (62) y en otro del 8% (64). La tasa de participación (proporción de la población elegible que acepta participar y se somete al cribado) osciló entre el 40% y el 100%.

Los estudios piloto, que utilizaron el algoritmo *Lung-RADS* y aportaron datos desglosados, informan que el 84% de la población cribada obtuvo un resultado negativo en la TCBD inicial, el 6.2% un resultado positivo y el 9.7% indeterminado. Esto implica que en el 16% de la población se encontró un hallazgo que requería evaluación y/o seguimiento diagnóstico (64, 65). En total registran un 42% de pérdidas: 6.7% procedentes de los hallazgos positivos enviados directamente a confirmación y 35% relativo a los indeterminados en los que se repite la TCBD a los 3-6 meses. Entre los pacientes con resultado positivo en la TCBD inicial se confirmó un diagnóstico de CP en el 17.3%. En los pacientes con resultado indeterminado un estudio (64) indicó que el 5.3% de las TCBD de seguimiento volvieron a ser positivas, estas se enviaron a evaluación diagnóstica y confirman CP en el 1%. La tasa global de detección fue del 1.5% y en función del estadio, el 66-71% de los CP detectados estaban en estadio inicial I-II y entre el 17-33% en estadio III-IV (64, 65, 248). La tasa de FP osciló entre el 14-17% y un estudio notificó 2 CP de intervalo (FN=0.0035%) (64). Entre el 0.1-0.6% de la población cribada sufrió un evento adverso relacionado con los procedimientos diagnósticos, siendo la mortalidad quirúrgica del 2% (64, 248).

Los estudios piloto, que utilizaron un protocolo de cribado basado en el volumen del nódulo (56, 63), mostraron que en el 86% de la población cribada se obtuvo un resultado negativo en la TCBD inicial y en el 14% se identificaron hallazgos que precisaban evaluación y/o seguimiento diagnóstico (8.4% positivo y 5.5% indeterminado). Un estudio indicó que el 3% de los nódulos indeterminados obtuvieron un resultado positivo en la TCBD de seguimiento realizada a los 3 meses y que estos se enviaron a confirmación diagnóstica (56), pero no indica el número de CP confirmados. La tasa global de detección de CP fue del 1.1%, estando en estadio inicial I-II el 75-77%. El porcentaje de FP osciló entre el 3-9%.

En la tabla 48 se presentan los principales resultados del rendimiento diagnóstico de los estudios piloto incluidos.

Tabla 48. Organizativo: rendimiento diagnóstico de los estudios piloto

Autor, año	Población				Resultado TCBD en T0			Evaluación diagnóstica (n)	Procedimientos invasivos (n)	Tasa de Detección CP	% CP según estadio (n° casos en R _i)	% FP (n)	Eventos adversos
	Reclutada (n)	Elegible (n)	Cribada (TCBD basal)	Tasa participación	-	+	Ind						
Algoritmo Lung-RADS													
Darling 2021 (65, 66)	4205	2151 (66.5%) ^a	1624	75.5	1323 (81.4%)	118 (7.2%)	183 (11.3%)	118 (7.2%)	Ni	1.7% (28/1624)	Estadio I-II: 71.4 (20) Estadio III-IV: 28.6 (8) <i>Hallazgos incidentales</i> 7.6 (6)	16.8 ^b (273/1624)	ni
Handy 2021 (248)	4666	3402 (72.9%)	3402	100	ni	ni	ni	500 (14.6%)	226 en 176 pac (85 cirugías)	2.8% (95/3402)	Estadio I: 63.2 (60) Estadio II: 7.3 (7) Estadio III: 9.4 (9) Estadio IV: 8.4 (8) CPCP: 7.4 (7) <i>Hallazgos incidentales</i> : 16	ni	10.1% (23/226) EA quirúrgicos: 12.9% (11/85) Mortalidad quirúrgica: 2.3% (2/85)
Lee 2021 (64)	71 829 ^c	5975 (8.3%)	5692 ^d	95.2	4827 (84.8%)	336 (5.9%)	529 (9.3%) 5.3% positivas a los 6 meses (28/301)	285 (5.0%) ^e	177 en 285 pac (62 cirugías)	0.7% (42/5692)	Estadio I: 57.1 (24) Estadio II: 9.5 (4) Estadios III: 21.4 (9) Estadio IV: 11.9 (5) 2 CP de intervalo; FN=0.0035%	14.5 (825/5692)	1.1% (6/558) <i>neumotórax (4), hemorragia (1), muerte (1)</i>
Guo 2020 (62)	282 377	55 428 (19.6%)	22 260	40.1	ni	ni	ni	ni	ni	0.35% (78/22260) a 6 años	ni	ni	ni
Protocolo basado en el volumen del nódulo													
Leleu 2020 (56)	1307	949 (72.6%)	949	100	733 (77.2%)	54 (5.7%)	162 (17.1%) 3.1% positivas a los 3 meses (3/97)	57 (6.0%) ^f	(43 cirugías)	2.7% (26/949)	Estadio 0-I: 67.7 (21) Estadio II: 9.6 (3) Estadio III: 19.3 (6) Estadio IV: 3.2 (1)	3.1 (29/949)	ni
Wei 2020 (63)	2039	2006 (98.4%)	2006	100	1811 ^b (90.3%)	195 (9.7%)	ni	195 (9.7%) 272 nódulos	ni	0.4% (8/2006)	Estadio I: 37.5 (3) Estadio II: 37.5 (3) Estadio III-IV: 25.0 (2)	9.3 ^b (187/2006)	ni

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: CP: cáncer de pulmón; EA: evento adverso; FP: falso positivo; Ind: indeterminado; Lung-RADS: Lung Imaging Reporting and Data System; n: número de personas o número de casos; NA: no aplica; ni: no informa; R_i: última ronda; TCBD: tomografía coputarizada de baja dosis.

a: El 77% de la población reclutada (3234) completó la evaluación del riesgo

b: cálculo propio

c: la cohorte se seleccionó entre los participantes ≥ 50 años de un programa nacional de cribado de cáncer (71 829), de ellos 48 611 tenían entre 55 y 74 años de edad y 7 174 fumaban 30 paquetes/año o más

d: la población cribada incluyó 4913 personas procedentes del programa nacional de cribado y 779 participantes de un programa de cesación tabáquica.

e: se registraron 307 pérdidas (79 entre los positivos y 228 entre los indeterminados); en total 558 pacientes (9.8%) fueron a seguimiento diagnóstico (257 positivos y 301 indeterminados). Los 257 positivos se derivan a evaluación diagnóstica; en los 301 indeterminados se repite la TCBD a los 6 meses resultando 273 negativos y 28 positivos (5.3%) que se derivan a evaluación diagnóstica y en los que se confirman 3 CP.

f: los 54 nódulos positivos se derivan directamente a confirmación diagnóstica. En los 162 pacientes con nódulos indeterminadas, se repite la TCBD a los 3 meses en 97 (65 pérdidas), de las cuales 94 se consideran negativas y 3 positivas que precisaron evaluación diagnóstica.

6.2.4. Balance riesgo-beneficio de las diferentes estrategias de cribado

En relación con las variaciones organizativas del cribado, los estudios que comparaban el cribado de CP con TCBD frente al no cribado eran en gran parte comparables (los criterios de inclusión con respecto al hábito tabáquico), o no había ninguna interacción estadísticamente significativa (intervalo de cribado, tamaño del centro de cribado, antigüedad del equipo de TC, sexo o edad de los participantes), o no se podían asignar a las categorías adecuadas (tales como procesos de invitación al cribado o estrategia de investigación). Del único estudio que comparaba directamente el cribado con TCBD bienal frente al anual solo se disponía de resultados de muy baja calidad.

Por lo tanto, la evidencia disponible no es suficiente para concluir si una estrategia específica en el cribado de CP es favorable en comparación con otras estrategias de cribado (7).

6.2.5. Requerimientos del programa

El éxito de un programa de cribado depende en buena parte de la calidad de cada una de sus fases: identificación de la población diana, invitación, realización de la prueba de cribado, estudio de los casos positivos y tratamiento de los casos diagnosticados, y la calidad del programa dependerá de la organización. Debe ser un proceso organizado e integrado en el SNS, en el que todas las actividades estén planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas en el marco de la mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia e igualdad (32, 42). El programa debe garantizar la equidad en el acceso a toda la población, por lo que debe ser ejecutado por la autoridad sanitaria competente en el marco de programas poblacionales organizados no debiendo coexistir programas oportunistas de detección de la misma enfermedad. Entre los parámetros de calidad necesarios para la realización de un programa de cribado de CP eficaz se incluyen unos estándares mínimos de equipamiento, la aplicación de un protocolo estándar de cribado (que incluya definiciones comunes de resultado positivo, manejo diagnóstico de las lesiones detectadas y de los hallazgos incidentales, intervalo entre pruebas, duración del cribado, entre otros), de recursos humanos y materiales, como radiólogos formados en la realización e interpretación de imágenes, equipo multidisciplinar responsable de la evaluación diagnóstica y con alta experiencia en el manejo de los nódulos pulmonares, incluyendo especialistas de oncología, radioncología, patología, radiología, cirugía torácica y neumología, así como de un sistema administrativo organizado para contactar con los pacientes, mejorar la adhesión al programa y evitar pérdidas. Por otra parte, se ha resaltado la importancia de realizar el cribado en centros de referencia que incluyan: radiólogos expertos en TC torácicas de cribado de CP para reducir los FP y FN; servicios de neumología de alta calidad, acreditados y con experiencia en técnicas endoscópicas para minimizar la morbilidad asociada a la evaluación de los nódulos; hospitales con unidades acreditadas de cirugía torácica, con un número mínimo de pacientes/año y mortalidad intra y post-operatoria menor del 2% (30, 42, 59, 186).

Algunas características en cuanto a recursos humanos del programa de cribado serían contar con un coordinador (director clínico) que asuma la responsabilidad general de

la seguridad de los pacientes que participan en el programa, incluida la verificación del proceso de selección, realización de la TC, actuación sobre los hallazgos y comunicación con los pacientes; con un responsable asesor que supervise la adherencia al protocolo y controle la gestión de los pacientes; con un radiólogo que asuma la responsabilidad clínica de la TCBD en casos individuales (normalmente es el radiólogo de primera lectura), registre los datos del informe de la TCBD y garantice la comunicación de los hallazgos para derivación urgente; y con un responsable clínico (normalmente un especialista del sistema respiratorio) que reciba las derivaciones del programa y gestione los traslados a consulta pulmonar de acceso rápido (7,250).

El equipo necesario para el cribado de CP depende de la técnica que se utilice. Por ejemplo, la TCBD utiliza una menor radiación ionizante en comparación con los protocolos de TC estándar, manteniendo una buena calidad de diagnóstico. La TCBD se puede realizar con una TC helicoidal de un solo corte, pero en la actualidad se prefiere utilizar escáneres TC con hilera de multidetectores. El requisito mínimo es un aparato TC de 16 cortes con detectores múltiples (fijos o móviles) capaz de administrar protocolos de dosis bajas. Para evaluar los nódulos pulmonares se recomienda utilizar un software volumétrico (7,250) o calculadoras que ayuden a determinar la probabilidad de riesgo de los nódulos (30).

Para la implementación de un programa de cribado de CP, además, es necesario concretar aspectos esenciales como la identificación de la población diana, la optimización de los criterios de selección, la duración y frecuencia del cribado, la optimización de la adherencia al cribado o la integración de la deshabituación tabáquica, entre otros, para los que todavía no hay claro consenso (32).

6.3. Discusión

6.3.1. Estrategias del cribado de cáncer de pulmón

En cuanto a las variaciones organizativas del cribado con y sin **invitación**, los enfoques de los ECA incluidos no se pudieron asignar a una categoría concreta. En algunos estudios, como NELSON y LUSI, la muestra se identificó a partir de registros poblacionales y a continuación se enviaron cuestionarios sobre el historial de hábito tabáquico. En otros estudios, como MILD y DLCST, el reclutamiento se basó en anuncios o campañas publicitarias para atraer candidatos al programa, y como tercera opción, los potenciales candidatos eran identificados e invitados al programa por los médicos de atención primaria (p ej., ITALUNG). En algunos ensayos también se combinaron diferentes estrategias de reclutamiento. Por esto motivo, no fue posible realizar análisis por subgrupos en función de la estrategia de invitación/no invitación ya que los estudios no se pudieron asignar a las categorías apropiadas.

En lo que respecta al **intervalo de cribado**, los ECA incluidos fueron bastante comparables ya que la mayoría utilizaba el cribado anual, a excepción de dos estudios: MILD, que presentaba dos brazos de intervención con cribado de 1 y 2 años respectivamente, y NELSON, donde el intervalo de cribado se fue ampliando de forma incremental entre cada ronda (basal, 1, 2 y 2.5 años). Con la publicación de los resultados de MILD

desglosados por intervalo de cribado (anual o bienal), se disponía de datos para realizar un análisis de subgrupos, aunque no se demostró ninguna interacción estadísticamente significativa. Además, el cribado bienal con TCBD comparado con el cribado anual mostró una mortalidad tanto global como específica por CP similar. Teniendo en cuenta que la calidad de la evidencia disponible es muy baja, existe incertidumbre sobre el efecto en la mortalidad del cribado bienal con TCBD comparado con el anual (7).

Otro aspecto a tener en cuenta y objeto de debate es que un intervalo de cribado breve sería apropiado para los tumores con un ritmo de crecimiento rápido. Esto permitiría que más tumores estuvieran en estadios menos avanzados en el momento de su diagnóstico, lo que teóricamente mejoraría las posibilidades de tratamiento y reduciría la mortalidad por CP. La velocidad de crecimiento se suele describir a través de dos medidas: 1) el tiempo de duplicación de volumen, que es el tiempo que tarda un tumor en duplicar su volumen y 2) el tiempo de permanencia, que es el periodo de tiempo que transcurre desde que la enfermedad o tumor es detectable hasta que se hace sintomático (detección durante la fase de latencia). Comparado con otros carcinomas como el de mama, que presenta un tiempo medio de duplicación de unos 250 días (251), el ritmo de crecimiento del CP es alto. Para el CPCNP, el tiempo medio de duplicación es de unos 190 días (252) y el tiempo de permanencia de unos 180 días, y para el CPCP, el tiempo medio de duplicación es de unos 50 días y el de permanencia de unos 90 días (7, 253). En este sentido, es razonable suponer que en el cribado de CP un intervalo más corto (anual) podría ser más beneficioso que un intervalo de cribado más largo. Sin embargo, cabría esperar que un aumento del número de TC incrementara los FP y sobrediagnósticos, aunque esto no se desprende de la evidencia analizada. Actualmente, el intervalo de cribado recomendado para las personas que cumplen los criterios básicos de elegibilidad sería el anual. Sin embargo, existe un gran debate sobre la frecuencia óptima de cribado y se investiga la posibilidad de modificarlo o personalizarlo en función del riesgo individual de CP, de manera que en las personas en las que se determine un riesgo relativamente bajo podrían establecerse intervalos de cribado superiores a 1 año (254). Para determinar este riesgo, se han desarrollado diferentes modelos, los más recientes integran la presencia y características más detalladas de los nódulos pulmonares u otros indicadores radiológicos (enfisema, consolidación) detectados en la TCBD basal con los factores de riesgo generales de CP, como el modelo Polinomial (255) o el LCRAT+CT (256). De esta manera, en pacientes con un *score* de riesgo <0.20% con el modelo Polinomial, <0.13% con LCRAT+CT o <0.3% con el PLCO se proponen intervalos de cribado bienales (233, 254). Todos los estudios piloto analizados utilizaron intervalos de cribado anuales, por lo que, en conjunto, la evidencia global es insuficiente para utilizar un intervalo de cribado distinto de 1 año (7).

En cuanto a la **duración óptima** del cribado tampoco hay evidencia que permita establecer conclusiones al respecto (30). Algunas sociedades proponen suspender el cribado cuando el participante lleva al menos, 15 años sin fumar o desarrolla un problema de salud que limita sustancialmente su esperanza de vida o la capacidad de someterse a una cirugía curativa, aunque por el momento no existe consenso a nivel internacional (44, 257).

6.3.2. Consideraciones en el diseño de un programa de cribado

La implementación de un programa de cribado de CP con TCBD requeriría el establecimiento de unos **criterios de selección óptimos** que definan a la población de alto riesgo. En este sentido, los seis estudios europeos mostraron muchas similitudes con respecto a la población de estudio: fumadores activos y exfumadores que habían dejado de fumar al menos 10 años antes; la mayoría consideraron el consumo de cigarrillos de >20 paquetes/año y la edad de los participantes osciló entre 50 y 75 años, sin embargo, estos criterios se asociaron con un elevado número de FP y sobrediagnóstico. Para mejorar el rendimiento del cribado y reducir los FP se recomienda utilizar herramientas de predicción de riesgo que optimicen la selección de las personas de alto riesgo. En los modelos de predicción, además de la edad y el hábito tabáquico, se tienen en cuenta factores relacionados con el estado de salud y/o sociodemográficos como los antecedentes familiares de CP y personales de cáncer, la presencia de EPOC, la exposición a asbesto, el índice de masa corporal o el nivel educativo, entre otros (7, 55, 69, 257). Sin embargo, muchos de estos modelos no han sido validados en poblaciones independientes o requieren mayor investigación (como los basados en datos clínicos y/o radiológicos), por lo que por el momento no es posible realizar recomendaciones específicas. Tampoco existe consenso sobre el umbral de riesgo sobre el que establecer la indicación para el cribado: los modelos LCRAT y LLP_{v2} establecen umbrales de riesgo $\geq 2.0\%$ y $\geq 2.5\%$ en 5 años respectivamente, el PLCOm2012 un riesgo $\geq 2.6\%$ en 6 años y el de Bach un riesgo $\geq 5.2\%$ en 10 años (59, 61, 135). Las puntuaciones de riesgo están concebidas para mejorar el rendimiento del cribado con el objetivo de reducir el número de personas que se someten a cribado para detectar un cáncer o prevenir una muerte (257, 258). Entre los 6 estudios piloto incluidos, solo uno utilizó el modelo PLCOm2012 para mejorar la selección de las personas (65, 66) y 3 mantuvieron los criterios de elegibilidad del NLST (56, 64, 248). Con el modelo PLCOm2012, la proporción de población elegible fue ligeramente menor que con los criterios del NLST (66% vs 72%). Aplicando el modelo PLCOm2012 a la población española, Travier et al. (259) estimaron que 1 341 483 personas tendrían un riesgo $\geq 2\%$ de desarrollar CP en 6 años y por tanto cumplirían los criterios del cribado. En esta estimación se consideró a la población española de 50-74 años (datos del censo 2018) y representó aproximadamente el 9.5% del total de la población de esa cohorte de edad. Ruano et al. (186) realizaron una estimación similar basándose en los criterios de elegibilidad del NLST. Estimaron que 1 714 683 personas de entre 55-80 años de edad cumplirían los criterios del cribado (según el censo 2012), que representaron el 15% del total aproximadamente. Aplicando estas estimaciones a la población española registrada en 2021 (datos del INE), 1 303 363 personas de 50-74 años serían candidatas a cribado según el modelo PLCOm2012 y 1 813 495 personas de 55-80 años según los criterios del NLST. En ambos estudios se observaron diferencias significativas en la proporción elegible en función del sexo (16% hombres vs 4% mujeres, aproximadamente) y entre comunidades autónomas (rango: 13.1% en Ceuta - 6.6% en Murcia). Además, hay que tener en cuenta que la tendencia ascendente en la incidencia de CP en las mujeres detectada en los últimos años, debido a su incorporación al hábito tabáquico (16), aumentaría el número de mujeres candidatas a cribado, por lo que estas estimaciones podrían estar infravaloradas y deben ser interpretadas con precaución.

La **información** sobre el **hábito tabáquico** es decisiva en la selección de la población elegible para el cribado para realizar el cálculo de los paquete-año. Esta información suele ser facilitada por el propio paciente, surgiendo la duda de la fiabilidad de este planteamiento. La encuesta repetida a fumadores activos y exfumadores respecto a su historial y hábito tabáquico mostró, que en cortos períodos de tiempo, la auto comunicación es bastante fiable cuando se utilizan preguntas estándar para registrar el historial de tabaquismo (260). En la práctica clínica, la fuente de información más probable para determinar los antecedentes de tabaquismo sería la historia clínica electrónica, siendo necesario determinar la edad de inicio del consumo del tabaco, la edad de finalización y la cantidad de tabaco fumada de manera habitual, pero esta información no se recoge en todos los pacientes. Además, en la identificación de los exfumadores, cuantificar el número años de abstinencia para determinar si cumple el criterio de 15 años o menos de abstinencia sería más complejo (186). Diversos estudios que utilizaron registros de salud electrónicos mostraron que menos de la mitad de las consultas con pacientes incluyen información sobre el historial de tabaquismo, existiendo una alta discordancia entre la información notificada por el propio paciente durante una entrevista clínica y la información de registros de salud electrónicos, destacando la importancia de la entrevista para determinar la elegibilidad para el cribado de CP (260). En la estimación realizada por Travier et al. (259) para la población española, comentada anteriormente, se utilizaron los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012, ya que la más reciente, publicada en 2017, no incluye información sobre la intensidad de tabaquismo en exfumadores y fumadores activos de otros productos del tabaco (pipa, etc.). Los programas dirigidos a promocionar que los pacientes abandonen el hábito tabáquico en el contexto del cribado de CP podrían ser una oportunidad para conseguir la deshabitación, disminuir el riesgo futuro de CP y maximizar los beneficios asociados al cribado (261). Sin embargo, la evidencia sobre la integración de programas efectivos de deshabitación tabáquica para los fumadores de alto y bajo riesgo en el contexto de cribado de CP con TCBD es limitada (262).

En los estudios el **protocolo del cribado** comprendía principalmente un examen anual con TCBD, y a menudo se ofrecía en paralelo asesoramiento o programa de cesación tabáquica. Dado que el tabaco es el principal factor de riesgo del CP, es esencial incorporar formalmente al proceso de cribado el asesoramiento de cesación tabáquica y facilitar la incorporación de los participantes fumadores a un programa abandono tabáquico y/o su derivación a las unidades y/o instituciones especializadas. Sin embargo, por el momento ninguna estrategia concreta de cesación ha demostrado su superioridad sobre otra (30, 257).

En cuanto a la **estrategia de derivación diagnóstica**, los estudios mostraron una gran heterogeneidad que impactó de manera importante en la tasa de sobrediagnóstico: clasificación no uniforme de los resultados del cribado en dos o tres categorías (positivo, negativo e indeterminado) y diferentes definiciones para cada categoría. Dependiendo de la categoría del nódulo pulmonar, se determinaba la derivación y trabajo diagnóstico posterior, así como los intervalos de seguimiento complementarios. Además, en los estudios se utilizaron diferentes tipos de TC y en la mayoría, se realizaba una doble lectura independiente de las imágenes de TC (7). En algunos estudios se realizó un análisis

volumétrico computarizado de los nódulos pulmonares. Comparando las imágenes de TC originales y de seguimiento se puede determinar el aumento de volumen de un nódulo pulmonar y evaluar la malignidad en función del cambio de volumen. Seigneurin et al.(131) observaron que la volumetría computarizada obtenía tasas de rellamada bajas y tasas de detección de CP similares. Esto sugiere que la evaluación de los nódulos pulmonares basada en el volumen permite distinguir con mayor precisión entre nódulos benignos y malignos que la evaluación basada en el diámetro, lo que podría tener un impacto notable en el sobrediagnóstico (7). Esta aproximación es la que utilizó el estudio piloto francés (56), que derivó a confirmación diagnóstica un 2% menos de los nódulos clasificados como indeterminados en la TCBD inicial y sobre los que se realizó una TCBD de seguimiento a los 3-6 meses, comparado con el estudio piloto coreano que utilizó el algoritmo *Lung-RADS* (64) (3.1% vs 5.3%).

Para implementar el cribado con TCBD se deben establecer medidas de garantía de la calidad, entre las que se incluyen protocolos uniformes para la evaluación de las imágenes de TC, para los exámenes de seguimiento y para derivación diagnóstica. Actualmente, el sistema *Lung-RADS*, desarrollado por el *American College of Radiology* (236), es uno de los más extendidos y recomendados por haber demostrado que mejora la detección y reduce los resultados FP y el sobrediagnóstico (30, 258). Este sistema se utiliza para clasificar el riesgo de malignidad de los nódulos pulmonares (teniendo en cuenta su densidad, volumen y evolución), y en función de los hallazgos define los controles de seguimiento y el trabajo diagnóstico complementario. Fue utilizado en 3 de los 5 estudios piloto incluidos (64, 65, 248). Otras estrategias utilizadas para la clasificación de los nódulos que han reportado buenos resultados son el análisis volumétrico y el tiempo de duplicación de volumen (en lugar de las medidas tradicionales de diámetro), y se está explorando el uso de características radiómicas aunque por el momento no han sido validadas (258). Por otra parte, para la evaluación de las imágenes se recomienda definir el número, experiencia y formación específica de los radiólogos, e incluir herramientas de apoyo como software avanzados de decisiones asistidas por ordenador (*CAD, computer-assisted decision*), de volumetría o algoritmos de inteligencia artificial (30, 55, 257). Los estudios piloto desarrollados en Canadá, Corea y Francia utilizaron alguna herramienta de apoyo para la evaluación de las imágenes (56, 64, 65). Además, la utilización de equipos de TC multicorte debería ser considerado como un pre-requisito para el cribado, ya que la dosis de radiación se puede reducir de forma considerable con los dispositivos de nueva generación. La calidad del cribado de CP debe ser objeto de revisión y mejora continua y para ello, deben registrarse y monitorizarse los hallazgos que requieran supervisión (tasas de rellamada y el porcentaje de biopsias positivas de todas las biopsias realizadas) así como establecer estándares de otros parámetros como las tasas de detección por ronda de cribado o el estadio de cáncer por ronda, entre otros (55).

En el diseño de un programa de cribado otro de los aspectos esenciales que hay que tener en cuenta son las necesidades de **recursos personales y materiales**. Con respecto a la dotación de personal, se requieren unas necesidades mínimas de personal especializado y equipos multidisciplinares de enfermedades torácicas (neumología, cirugía torácica, oncología médica y radioterápica, patología torácica y radiología torácica),

personal (radiólogos, auxiliares, técnicos) con dedicación exclusiva al cribado y personal dedicado a la gestión adecuada del programa, con sus correspondientes necesidades de formación y capacitación. Por otra parte, hay que tener en cuenta el impacto del cribado en la carga de trabajo de los diferentes servicios y equipos, como el de cirugía u oncología torácica, derivado del aumento del número de CP diagnosticados en estadio temprano (estadio I-III) potencialmente reseccables o susceptibles de tratamiento, o el de radiodiagnóstico, derivado de la primera o doble lectura de las imágenes TCBD, de los hallazgos sospechosos o incidentales que requieren TCBD seguimiento. En este sentido, un modelo de microsimulación evaluó la variación de la demanda y carga de trabajo de cirugía torácica derivada de la implementación de un programa nacional de cribado de CP en Canadá entre 2013 y 2040. Este estimó que la incidencia de CP tempranos reseccables por un cirujano torácico aumentaría anualmente hasta alcanzar su máximo en 2030 con 114 casos adicionales por cirujano (258, 263). En cuanto a los recursos materiales, además de TC multicorte dedicados en exclusiva al cribado, se recomienda utilizar softwares o navegadores de apoyo para la selección de candidatos y/o para la lectura de las imágenes. Se estimó que para citar a 10 560 personas al año (48 pacientes/día en 2 turnos laborales de 8 horas) sería necesario un mínimo de 162 equipos de TC dedicados en exclusiva al cribado y sin tener en cuenta las pruebas de seguimiento radiológico (186).

6.3.3. Estrategias de información en el cribado de cáncer de pulmón

El cribado de CP se diferencia de otros cribados de cáncer en que el grupo diana no se puede delimitar claramente en función de la edad o el sexo, sino que incluye a personas con diferentes factores de riesgo. Por lo tanto, uno de los grandes retos es identificar e invitar a la población diana adecuada para el cribado. El hábito tabáquico es el principal factor de riesgo del CP, y el hecho de que fumar sea una decisión individual podría llevar a considerar el CP como una enfermedad provocada por la propia persona. Esto podría causar estigmatización y conllevar el riesgo de que las personas afectadas no acudan a las revisiones médicas preventivas ni a los servicios sanitarios. Estrategias de información e invitación adecuadas que ayuden a minimizar el estigma asociado al riesgo de cáncer entre los fumadores podrían mejorar el acceso a los programas de cribado (55). La ausencia de una adecuada información y educación sobre el abandono tabáquico podría generar, entre los fumadores activos, la falsa creencia de que el cribado puede ejercer un efecto protector, y entre los que obtienen un resultado negativo, crear una falsa sensación de seguridad evitando que se planteen abandonar el consumo de tabaco e incluso llegar a considerar el cribado de CP como un sustituto para dejar de fumar. Otro aspecto importante de los programas de cribado es informar a los participantes de los posibles beneficios y riesgos de la prueba. En relación con las diferentes estrategias de información para el cribado de CP, la literatura científica reveló dos grandes grupos de estudios: los que abordan las estrategias de información o invitación al cribado de CP en las personas susceptibles de ser cribadas, y los que examinan herramientas para la toma de decisiones compartidas antes de la TCBD, en el contexto de un programa de cribado de CP. La evidencia sobre las estrategias de información o invitación es en general muy débil y, por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones sólidas sobre si una estrategia específica es más eficaz a la hora de aumentar el conocimiento de los participantes, su capacidad de decisión o su satisfacción.

Una RS reciente, que examinó la influencia de los folletos informativos sobre la tasa de participación en el cribado de diferentes tipos de cáncer (colorrectal, próstata o pulmón), mostró resultados contradictorios. En cinco de los nueve estudios incluidos, el empleo de folletos informativos aumentó de manera apreciable la tasa de participación en el cribado, pero no en los otros cuatro (264).

Existen diversos estudios sobre el uso de herramientas de ayuda a la decisión que promueven la toma de decisiones compartida, aunque la calidad de la evidencia es de baja a moderada. Globalmente, los estudios indican que el uso de diferentes tipos de ayudas a la toma de decisiones antes de la participación en el cribado de CP podría mejorar el conocimiento sobre el propio proceso de cribado y de sus beneficios y riesgos, y mejorar la confianza para tomar una decisión a favor o en contra de la participación en el cribado. Las tasas de participación no se ven influidas de modo significativo por el uso de estas herramientas. Una RS reciente sobre herramientas para la toma de decisiones compartida en el cribado de CP llegó a una conclusión similar (265).

Un procedimiento de cribado es una intervención médica que se realiza sobre una persona que no es consciente de que tiene una enfermedad y que normalmente no ha solicitado la intervención. Por ello, se debe sopesar cuidadosamente la pertinencia de realizar una prueba de cribado. Incluso si la evaluación de un programa de cribado muestra una relación riesgo-beneficio positiva, a nivel individual el daño puede ser mayor que el beneficio. Por lo tanto, en los programas de cribado las estrategias de información exhaustivas y basadas en la evidencia son esenciales para garantizar que se cumplen los principios éticos como el consentimiento informado, la toma de decisiones y la capacidad de decisión (266). Un abordaje colaborativo entre los profesionales sanitarios y los participantes en el cribado permite que la toma de decisiones se realice de forma conjunta de acuerdo a las preferencias del paciente e incorporando la mejor evidencia y recomendaciones disponibles (49). Las guías norteamericanas también recomiendan un asesoramiento integral basado en la evidencia y un proceso de toma de decisiones compartida en los programas de cribado de CP antes del cribado con TCBD (30, 59). En la implementación del cribado es esencial proporcionar material informativo adecuado con una presentación equilibrada de las ventajas e inconvenientes del cribado con TCBD para el grupo diana, con el fin de facilitar la toma de decisiones informadas antes del cribado (55). Sin embargo, esto también requiere la implicación y la formación adecuada de los profesionales, la provisión de herramientas adecuadas basadas en la evidencia como soportes de decisión y recursos de tiempo y personal.

6.3.4. Barreras y facilitadores para la implementación del programa

Los programas de cribado son procedimientos en los que es necesario incorporar todos los pasos asistenciales, desde la identificación e información a la población diana, pasando por la prueba de cribado propiamente dicha, hasta las pruebas de diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad objeto del cribado. Implica, por tanto, la evaluación de una organización compleja en la que se tienen en cuenta los cambios organizativos y las relaciones dentro y entre las diferentes unidades y organizaciones. Se deben considerar las vías en las que los

diferentes tipos de recursos humanos y materiales deben ser movilizados y organizados para implementar el programa, así como las consecuencias que se pueden producir en la organización y en el sistema sanitario en su conjunto. Incluyen, por ejemplo, los procesos de prestación de servicios, el flujo de participantes, la garantía de calidad y la sostenibilidad, la centralización, la comunicación y cooperación, la estructura de gestión y la aceptabilidad.

A nivel organizativo se deben contemplar tres niveles: 1) intraorganizativo, cómo se proporciona la información sobre el programa a los pacientes en la organización; 2) interorganizativo, cómo se produce la comunicación entre las distintas organizaciones o niveles asistenciales y 3) a nivel del sistema sanitario, por ejemplo, quién y dónde realizar las pruebas de cribado, la derivación a trabajo diagnóstico o seguimiento o cómo se fijan los objetivos nacionales. A lo largo de los diferentes niveles pueden surgir ciertas barreras para la implementación, como la baja participación y aceptabilidad del cribado relacionado con un insuficiente conocimiento y/o concienciación de la población diana sobre los principios del cribado de CP y su relación riesgo-beneficio; la dificultad en la identificación y selección de la población diana y posterior invitación al programa; la ausencia de estrategias y protocolos de cribado homogéneos; la necesidad de inversión en equipos TC y personal tanto sanitario como no sanitario específico para el programa, para asumir el aumento de la carga de trabajo (diagnóstico, confirmación, tratamiento de los casos, etc.) y la gestión y coordinación del programa en todas sus etapas; la falta de tiempo, formación y/o compromiso de los profesionales o incluso el carácter descentralizado de nuestro SNS que podría disminuir la calidad del programa, entre otros.

El manual metodológico de EunetHTA contempla 15 aspectos organizativos clave que estructura en 5 áreas: 1) el proceso de prestación de servicios sanitarios, 2) la estructura del sistema sanitario, 3) los costes asociados a la incorporación, 4) el manejo y 5) la “cultura” (267). En el caso concreto de las tecnologías de cribado, 13 de ellos se consideran críticos, los cuales se desarrollan en mayor detalle en el anexo 3, junto con las barreras potenciales y sus posibles facilitadores para la implementación y sostenibilidad de un programa de cribado de CP con TCBD (55, 61, 261, 262, 268-275).

Finalmente, las cuestiones relativas a la implementación del cribado se están analizando en un estudio europeo financiado por la UE (4-IN THE LUNG RUN: INvitaciones adaptadas INdividualmente, INtervalos de cribado y estrategias INtegradas de reducción de la comorbilidad en el cribado de CP). Este proyecto está coordinado por el *Erasmus University Medical Center* de Rotterdam (Países Bajos) en el que participan Alemania, Reino Unido, España, Italia y Francia. Se trata de un ECA que incluye 24 000 personas, con el objetivo de evaluar la seguridad de los intervalos de cribado en función del riesgo, es decir, estimar cuándo sería seguro aumentar el intervalo de cribado tras una TC de referencia negativa en función del riesgo individual. Además, se analizarán las estrategias de reclutamiento, de integración de la cesación tabáquica, de reducción de la comorbilidad (por ej., incluyendo otros marcadores en las imágenes de TC como el *score* de calcio y la EPOC) y los biomarcadores. Se estima que el estudio finalice en diciembre de 2024 (276).

7. Aspectos sociales

7.1. Metodología

La metodología para analizar los aspectos sociales del cribado de CP adaptó y actualizó la utilizada en el informe colaborativo de EUnetHTA “*Lung cancer screening in high risk groups*” (7).

7.1.1. Búsqueda bibliográfica

Se actualizaron las búsquedas bibliográficas sistemáticas independientes realizadas en el informe colaborativo de EUnetHTA (7) en las bases de datos bibliográficas *MEDLINE*, *Embase*, *Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados* y *Base de Datos Cochrane para RS*. Las estrategias de búsqueda pueden encontrarse en el apéndice 1 de dicho informe (7). La última búsqueda se realizó el 20 de septiembre de 2021.

7.1.2. Selección de estudios

Siguiendo la misma metodología que en anteriores secciones de este informe (apartado 4.1), se seleccionaron los estudios siguiendo los criterios descritos en la siguiente tabla:

Tabla 49. Social: criterios de inclusión y exclusión

Descripción	Inclusión
Población	Adultos (≥ 18 años) sin CP (confirmado o sospecha) (CIE-10: C34) con elevado riesgo de CP: – fumadores o exfumadores – personas con otros factores de riesgo: exposición ocupacional o ambiental (radón, asbesto, partículas finas), EPOC (CIE-10: J44), fibrosis pulmonar idiopática (CIE-10: J84.1), antecedentes familiares de CP (CIE-10: C34). <i>Justificación:</i> Dado que no existe una clara definición o consenso sobre los criterios que clasifican a una persona como de alto riesgo, en este informe de evaluación se ha utilizado una definición amplia considerado, fumadores activos o exfumadores (sin limitación de edad, intensidad o duración de consumo de tabaco) y aquellos con otros factores de riesgo potenciales, incluidas las exposiciones laborales o ambientales (como radón, asbesto, amianto o partículas finas), EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, o con antecedentes familiares de CP.
Intervención	Estrategias específicas de información sobre el cribado de CP (contenido, formas de distribución y difusión)
Comparación	Utilizar una estrategia de información sobre el cribado de CP diferente de la utilizada en el grupo intervención. No utilizar una estrategia específica de información.
Resultados	Satisfacción, empoderamiento, aumento del conocimiento de los participantes, toma de decisiones informadas. Tasa de participación en el cribado.
Diseño estudios	Ensayos controlados aleatorizados (ECA), ensayos controlados no aleatorizados, estudios observacionales de carácter prospectivo, estudios cualitativos.
Idioma publicación	Inglés y español.
Fuente: elaboración propia Abreviatura: CP: cáncer de pulmón	

7.1.3. Extracción de datos

La extracción de datos se realizó de forma sistemática en tablas de evidencia estandarizadas diseñadas específicamente para cubrir los aspectos más relevantes de los estudios.

7.1.4. Evaluación de la calidad de la evidencia y del riesgo de sesgo

Se siguió la misma metodología empleada en el dominio de eficacia (apartado 4.1.5).

7.1.5. Análisis y síntesis de la evidencia

Se siguió la misma metodología empleada en el dominio de eficacia (apartado 4.1.6).

7.2. Resultados

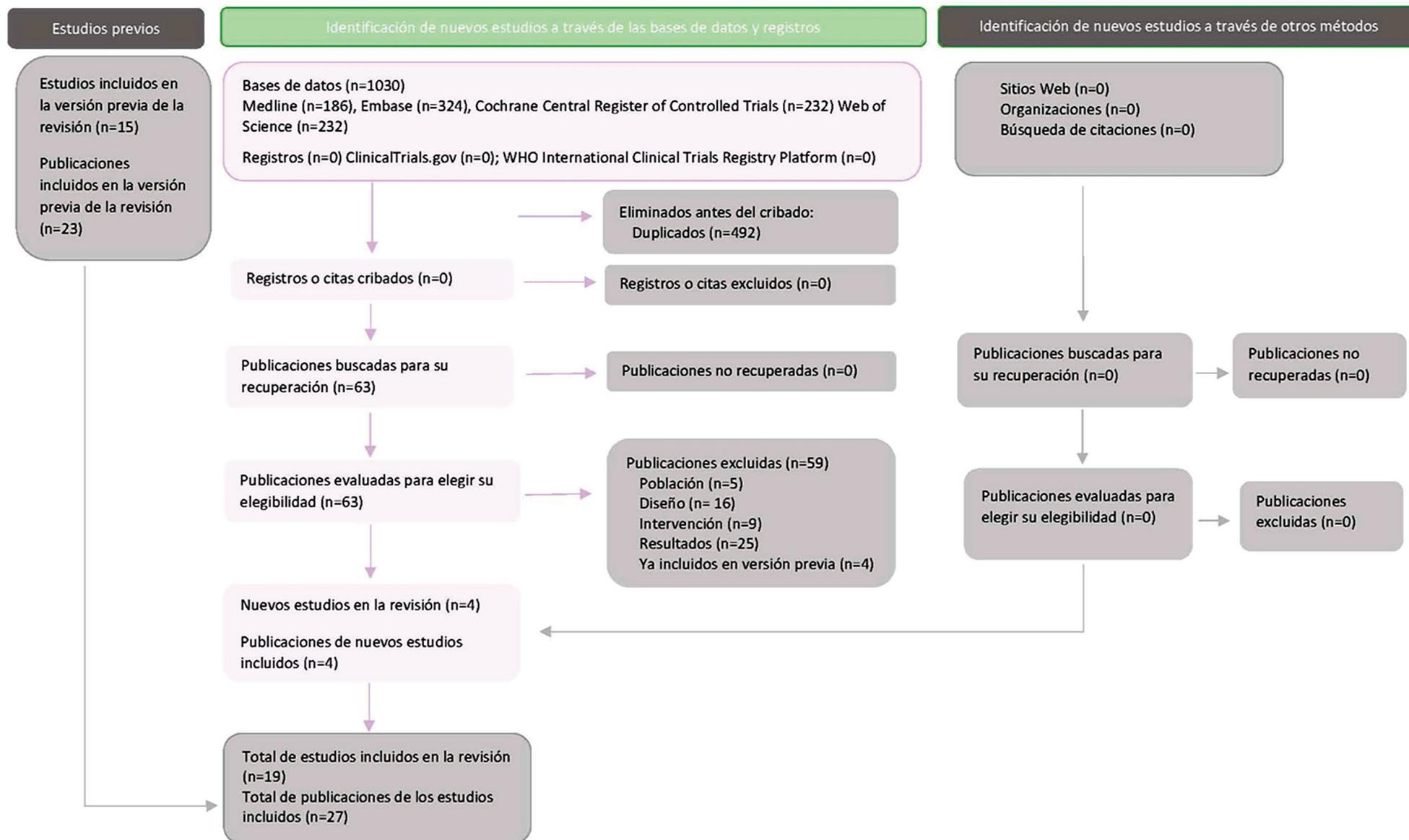
7.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda inicial, en el marco del informe desarrollado por EUnetHTA, se identificaron 15 estudios relevantes para la pregunta de investigación sobre la efectividad de diferentes estrategias para informar a las personas del grupo objetivo sobre la detección precoz del CP: 5 ensayos aleatorizados (10 publicaciones) (277-286), 3 estudios observacionales controlados (3 publicaciones) (287-289) y 7 estudios pre-post intervención (PPI) no controlados (10 publicaciones) (58, 290-298). La última búsqueda de este primer periodo se realizó el 24 de julio de 2020. En la actualización de la búsqueda que se realizó para la adaptación de este informe se identificaron cuatro estudios adicionales (4 publicaciones): un ensayo aleatorizado (299) y tres estudios PPI no controlados (300-302).

Se identificaron, por tanto, un total de 19 estudios (publicados en 27 artículos) como relevantes para la pregunta de investigación sobre la efectividad de las estrategias para informar a las personas susceptibles de ser invitadas a un programa de cribado de CP.

La figura 15 muestra los resultados de la obtención de información a partir de las fuentes de información principales y adicionales, de acuerdo a los criterios de inclusión predefinidos. Las referencias de los documentos que fueron excluidos, tras la verificación a texto completo, se presentan en el anexo 4.1, junto con las razones de la exclusión.

Figura 15. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios sobre aspectos sociales



Fuente: elaboración propia

7.2.2. Características de los estudios incluidos

Se encontraron dos tipos de estudios relacionados con la pregunta de investigación realizada. Por un lado, estudios sobre intervenciones de información o invitación al cribado de CP y, por otro lado, investigaciones sobre estrategias o herramientas para la toma de decisiones compartidas sobre el cribado de CP. Dos ECA (277, 278, 280) y un estudio comparativo no aleatorizado compararon diferentes estrategias/materiales para informar o invitar al cribado de CP (289). Los 16 estudios restantes (3 ECA, 4 estudios observacionales y 9 estudios PPI no controlados) evaluaron el efecto de diferentes estrategias o herramientas de toma de decisiones compartidas para las personas elegibles para el cribado de CP (58, 279, 281, 282, 286-288, 290-296, 299-302).

7.2.2.1. Intervenciones de información/invitación para la detección de CP

Tres estudios (2 ECA y 1 ECnoA) aportaron información al respecto. Los dos ECA abordaron diferentes estrategias de invitación para la detección del CP. El primero (2012 participantes) evaluó el efecto de una estrategia de invitación dirigida, escalonada y de baja carga, frente a las invitaciones estándar utilizadas en los programas de cribado de cáncer del Servicio Nacional de Salud (NHS) en el Reino Unido, sobre la asistencia al cribado y los resultados de la toma de decisiones informada (277, 278). En el segundo, realizado en EE.UU., 1000 participantes recibieron un folleto y fueron contactados por teléfono para recibir información detallada sobre el CP, mientras que el grupo de comparación sólo recibió un folleto sobre cribado de CP sin más contactos (280).

El estudio observacional (comparativo no aleatorio) (289) evaluó si la distribución de un folleto informativo sobre cribado de CP, comparado con ninguna intervención, afectó la tasa de detección entre los diferentes grupos de edad en una zona urbana de Japón.

En la tabla 50 se describen las principales características de los estudios incluidos.

7.2.2.2. Estrategias/herramientas para informar las decisiones de cribado de CP

Los 16 estudios restantes (3 ECA, 4 estudios observacionales y 9 estudios IPP no controlados) se realizaron principalmente en EE.UU. Incluyeron un total de 2436 participantes y evaluaron los efectos de diferentes estrategias o herramientas de información sobre decisiones informadas para participar en el cribado de CP.

El uso de diferentes tipos de ayuda para la toma de decisiones (basados en vídeos, ordenador o en webs) fue investigado mediante ECA por Carter-Harris 2020 (299), Volk 2020 (282) y Sferra 2021 (286); mientras que un estudio observacional (287) comparó ayudas a la toma de decisiones para el cribado de CP con grupos control sin intervención. Las ayudas a la toma de decisiones se investigaron en un estudio observacional (301) y siete estudios de un solo brazo: Clark 2021 (300), Fukunaga 2021 (302), Hoffman 2018 (290), Lau 2015 (292), Mazzone 2017 (58), Reuland 2018 (293) y Volk 2014 (296). Otros dos estudios examinaron materiales (295) o clases educativas (294) para identificar y seleccionar a los participantes. Un ECA investigó el beneficio de un vídeo informativo además de un folleto, en comparación con el uso aislado de un folleto informativo (279).

El estudio observacional restante comparó el asesoramiento presencial para la toma de decisiones compartida frente al asesoramiento telefónico (288).

En la tabla 50 se describen las principales características de los estudios incluidos y en el anexo 4.4 se recogen con más detalle las principales características de la intervención.

Tabla 50. Social: características de los estudios incluidos

Estudio	Lugar, contexto y fecha	Tipo de estudio	Intervención (N)	Comparador (es) (N)	Población	Resultados primarios y secundarios ^a	Financiación
Intervenciones informativas/invitación al cribado de CP							
Quaife 2020	Reino Unido Atención Primaria 2014-17	ECA	Estrategia de invitación focalizada (N=1006)	Material de invitación estándar para cribado en Reino Unido (N=1006)	Fumadores actuales en 2010 o en años siguientes, de 60-75 años de edad	<u>Primario:</u> asistencia a la cita para revisión pulmonar <u>Secundario:</u> demografía de las personas invitadas; Datos sobre tabaquismo; Riesgo de CP; Carga psicológica del cribado; elegibilidad para las pruebas de cribado; captación de tomografías computarizadas y voluntad de ser cribado; resultados informados de la toma de decisiones (conflicto decisional, decisional satisfacción, conocimiento)	University College, London; University College London Hospitals; Homerton University Hospital NHS Foundation Trust
Sharma 2018	EE.UU. Servicio de apoyo a dejar de fumar ni	ECA	Consejo telefónico profundo y folleto informativo (N=500)	Folleto informativo (N=500)	Fumadores actuales de 55-79 años de edad	<u>Primario:</u> ni <u>Secundario:</u> ni <u>Otros:</u> hablar con un médico sobre cribado; hablar con una compañía de seguros sobre cribado de CP	Cancer Prevention and Research Institute of Texas; M.D. Anderson Cancer Center
Yoshida 2012	Japón Municipio ni	Observacional (comparativo no aleatorizado)	Folleto sobre cribado cáncer pulmonar (n=214)	Sin folleto (N=174)	Personas de 40-59 años elegibles para cribado de CP	<u>Primario:</u> ni <u>Secundario:</u> ni <u>Otros:</u> tasas de cribado	ni
Estrategias/herramientas informativas para promover decisiones compartidas sobre cribado de CP							
Carter-Harris 2020	EE.UU. En línea 2017	ECA	Ayuda decisional adaptada basada en ordenador (N=31)	Folleto informativo no adaptado (N=29)	Fumadores ≥55 años	<u>Primario:</u> conocimiento <u>Secundario:</u> ni	Indiana University Purdue University
Clark 2021	EE.UU. En línea ni	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Ayuda decisional basada en video (N=219)	-	Fumadores y ex Fumadores de 55-80 años	<u>Primario:</u> conocimiento <u>Secundario:</u> ni	University of North Carolina at Chapel Hill
Fukunaga 2021	EE.UU. Hospital terciario 2014	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Ayuda decisión el para el encuentro clínico (N=23)	-	Fumadores y ex Fumadores de 55 - 80 años	<u>Primario:</u> conocimiento <u>Secundario:</u> conflicto decisional	Maine Cancer Foundation
Hoffman 2018	EE.UU. Programa universitario de tratamiento de tabaco 2016	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Ayuda decisional basada en Video (N=31)	-	Fumadores y ex fumadores (≤15 años de cesación), de 55-80 años, elegibles para cribado	<u>Primario:</u> decisiones informadas sobre cribado CP <u>Secundario:</u> ninguno	M.D. Anderson Cancer Center; Patient-Centered Outcomes Research Institute
Lau 2015	EE.UU. En línea 2014	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Ayuda decisional basada en web (N=60)	-	Fumadores actuales y antiguos, de 45-80 años edad	<u>Primario:</u> ni <u>Secundario:</u> ni <u>Otros:</u> conflicto decisional; conocimientos sobre cribado; aceptabilidad del cribado	University of Michigan Comprehensive Cancer Center
Lowenstein 2020	EE.UU. En línea 2016-17	Observacional	Ayuda a decisión interactiva y asesoramiento decisional (N=30)	Sin intervención (N=51)	Adultos que se personaron para cribado (intervención) y que no participaron (control)	<u>Primario:</u> ni <u>Secundario:</u> ni <u>Otros:</u> decisiones informadas sobre cribado; conocimientos sobre cribado; satisfacción con la visita	M.D. Anderson Cancer Center; Duncan Family Institute for Cancer Prevention and Risk Assessment; National Cancer Institute
Manners 2020	Australia Clínica ambulatoria ni	Observacional	HATD (n=36)	-	Adultos elegibles para cribado CP y no elegibles (control)	<u>Primario:</u> conocimiento <u>Secundario:</u> conflicto decisional	Western Australian Cancer and Palliative Care Network

Estudio	Lugar, contexto y fecha	Tipo de estudio	Intervención (N)	Comparador (es) (N)	Población	Resultados primarios y secundarios ^a	Financiación
Mazzone 2017	EE.UU. Programa de cribado de CP 2015-16	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Visita de asesoramiento sobre decisiones compartidas y herramienta de ayuda en web (N=155)	-	Adultos elegibles para cribado CP	Primario: ni Secundario: ni Otros: conocimiento sobre cribado CP	ni
Reuland 2018	EE.UU. Clínica académica de medicina interna 2015-16	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Ayuda decisión para pacientes (N=62)	-	Fumadores actuales y antiguos de 55-80 años de edad	Primario: ni Secundario: ni Otros: conocimientos sobre cribado; preferencias de cribado; participación en el cribado; aceptabilidad de la ayuda a la toma de decisiones	<i>UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center</i>
Ruparel 2019	Reino Unido Hospital 2016-17	ECA anidado en el ECA en <i>Lung Screen Uptake Trial</i> (Quaife 2020)	Folleto y video informativo (N=126)	Folleto informativo (N=120)	Fumadores actuales y antiguos (≤ 5 años de cesación), de 60-75 años edad	Primario: conocimientos sobre cribado Secundario: Conocimientos sobre cribado; escala de conflicto decisional; realización TAC baja dosis; valoración de los materiales informativos	<i>University College, London; University College London Hospitals, Homerton University Hospital NHS Foundation Trust</i>
Sakoda 2020	EE.UU. Red sanitaria privada 2017-18	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Clase educativa sobre decisiones compartidas	-	Fumadores actuales y antiguos de 55-80 años de edad, elegibles para cribado	Primario: ni Secundario: ni Otros: conocimiento sobre cribado; decisiones informadas sobre cribado	<i>National Cancer Institute</i>
Sferra 2021	EE.UU. Hospital 2015-17	ECA	Discusión dirigida sobre decisiones compartidas, basada en <i>option grids</i> ^b (N=128)	Ayuda a la decisión en web (N=109)	Fumadores actuales y antiguos (< 15 años de cesación) de 55-80 años de edad, elegibles para cribado con TAC baja dosis	Primario: ni Secundario: ni Otros: decisiones informadas sobre cribado; conflicto decisional; cambio en el conocimiento sobre cribado	<i>Temple University Fox Chase Cancer Center/HC Regional Comprehensive Cancer Health Disparity Partnership; National Cancer Institute</i>
Studts 2020	EE.UU. En línea ni	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Clarificación de valores y preferencias con intervención educativa breve (N=210)	-	Fumadores y exfumadores ≥ 45 años	Primario: ni Secundario: ni Otros: conflicto decisional	<i>National Institutes of Health; Behavioral and Community-Based Research Shared Resource Facility of the University of Kentucky Markey Cancer Center</i>
Tanner 2019	EE.UU. Universidad y hospital 2015-16	Observacional prospectivo	Visita presencial sobre decisiones compartidas (N=80)	Visita telefónica sobre decisiones compartidas (N=70)	Adultos elegibles de acuerdo a consumo de tabaco y edad	Primario: ni Secundario: ni Otros: tasa de participación en cribado; conflicto decisional; satisfacción decisional	<i>Veterans Affairs Health Services, American Cancer Society</i>
Volk 2014	EE.UU. Programa de tratamiento de tabaco 2011-12	Estudio antes-después (1 sólo brazo)	Ayuda a decisión en video (N=52)	-	Fumadores y exfumadores de 45-75 años	Primario: ni Secundario: ni Otros: cambio en el conocimiento; conflicto decisional y aceptabilidad de la herramienta de ayuda a la decisión	ni
Volk 2020	EE.UU. Servicio de apoyo a dejar de fumar 2015-17	ECA	Ayuda a decisión en video (N=259)	Material educativo estándar (N=257)	Fumadores y exfumadores (< 15 años de cesación), de 55-77 años	Primario: decisiones informadas sobre cribado; conflicto decisional Secundario: conocimiento sobre el cribado	<i>M.D. Anderson Cancer Center, Patient-Centered Outcomes Research Institute</i>

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados

Abreviaturas: CP: cáncer de pulmón; ECA: ensayo controlado aleatorizado; HATD: Herramienta de ayuda a la toma de decisiones; N: número de pacientes asignados al azar (incluidos); ni: no informa; TAC: tomografía axial computarizada.

a: Los criterios de valoración primarios contienen información sin tener en cuenta su relevancia para esta evaluación. Los criterios de valoración secundarios contienen exclusivamente información sobre los resultados relevantes disponibles para esta evaluación.

b: *options grids* son un modelo específico de HATD que usa tablas resumen en una sola cara de papel para permitir comparaciones rápidas de evidencia.

Características de la población

Las intervenciones analizadas incluyeron una población con características variadas, como puede verse en la tabla 51, y en su gran mayoría iban destinados a fumadores con distinto número de años de tabaquismo o diferentes rangos de edad.

Tabla 51. Social: criterios de inclusión y exclusión

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Intervenciones informativas/invitación al cribado de CP		
Quaife 2020	<ul style="list-style-type: none"> – Hombres y mujeres de 60-75 años – Registrado por su médico de cabecera como fumador desde abril de 2010 (7 años posteriores a la invitación) 	<ul style="list-style-type: none"> – Diagnóstico activo de CP o metástasis – Incluido en cuidados paliativos – Tomografía de tórax reciente (<12 meses) – Falta de capacidad – Inglés insuficiente – Comorbilidad que contraindica detección o tratamiento
Sharma 2018	<ul style="list-style-type: none"> – Hombres y mujeres de 55-79 años – Fumadores actuales y exfumadores (dejar de fumar en los últimos 15 años) – Residencia en el estado de Nueva York, pero fuera de los condados de Erie y Niagara – Historial de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año – Acordó ser contactado nuevamente por un período de 4 meses. – Capaz de comunicarse en inglés 	ni
Yoshida 2012	<ul style="list-style-type: none"> – Hombres y mujeres de 40-59 años 	ni
Estrategias/herramientas informativas para promover decisiones informadas sobre cribado de CP		
Carter-Harris 2020	Elegibles para cribado de CP <ul style="list-style-type: none"> – Hombres y mujeres de 55-80 años – Historial de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año – Fumador actual o exfumador en los últimos 15 años – No diagnosticado de ninguna condición contraindicada para el cribado de CP – No diagnosticado de CP 	ni
Clark 2021	Elegibles para cribado de CP <ul style="list-style-type: none"> – Historial de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año – Fumador actual o exfumador en los últimos 15 años 	ni
Fukunaga 2021	Elegibles para cribado de CP <ul style="list-style-type: none"> – Edad entre 55-80 años – Historial de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año – Fumador actual o exfumador en los últimos 15 años 	ni
Hoffman 2018	<ul style="list-style-type: none"> – Hombres y mujeres de 55-80 años – Fumador actual o exfumador en los últimos 15 años – Capaz de comunicarse en inglés 	– Antecedentes personales de CP
Lau 2015	<ul style="list-style-type: none"> – Personas de 45-80 años – Fumadores y exfumadores 	<ul style="list-style-type: none"> – Antecedentes personales de CP – Tomografía tórax año anterior
Lowenstein 2020	Adultos que ya participaron en cribado de CP o que personaron al programa de cribado de CP	– ni
Manners 2020	Elegibles para cribado de CP <ul style="list-style-type: none"> – Fumador actual o exfumador – Edad entre 55-79 años – Historial de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año 	<ul style="list-style-type: none"> – Antecedentes personales de CP – <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status 3 o 4</i> – No leer inglés

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Mazzone 2017	– Elegibles para cribado según edad y estado tabáquico	ni
Reuland 2018	– Personas de 55-80 años – Fumadores y exfumadores de <15 años	– Historia de CP – Tratamiento por otros cánceres ≤18 meses
Ruparel 2019	– Personas de 60-75 años – Registrados como fumadores en 2010 o posteriormente	– Diagnóstico activo de CP o metástasis – Tomografía de tórax en el último año – Incapacidad para dar su consentimiento al estudio – Incluido en cuidados paliativos – Comorbilidad que contraindica el cribado o tratamiento para el CP
Sakoda 2020	– Personas de 55-80 años – Fumadores o exfumadores	ni
Sferra 2021	– Personas de 55-80 años – Fumadores o exfumadores ≤15 años – Historial de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año – Comunicación confiable por correo y teléfono – Nivel de lectura de al menos 6º grado – Capaz de comunicarse en inglés – En deterioro cognitivo.	– Síntomas sugestivos de CP – CP previo – Cáncer previo de cualquier origen con tratamiento activo dentro del últimos 5 años – Cualquier comorbilidad o afección excluyéndolos del CP tratamiento
Studts 2020	– Personas ≥45 años – Historia de tabaquismo de ≥20 paquetes año – Capacidad para comunicar en inglés	– Historia personal de CP
Tanner 2019	– Personas elegibles de acuerdo a edad y cantidad de consumo de tabaco/año, según criterios de <i>U.S. Preventive Task Force</i>	ni
Volk 2014	– Personas de 45-75 años de edad – Fumadores o exfumadores – Capacidad de comunicación en inglés	– Historia de CP
Volk 2020	– Personas de 55-77 años de edad – Fumadores o exfumadoras de <15 años – Consumo de tabaco ≥30 paquetes/año – Capaz de comunicar en inglés	– Historia de CP

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados
Abreviaturas: CP: cáncer de pulmón; ni: no informa.

Intervenciones de información / invitación para cribado de CP

Los dos ECA incluyeron fumadores activos o exfumadores que habían dejado de fumar en los últimos 15 años. En el estudio de Sharma (2018) (280) los participantes debían tener un historial de consumo de tabaco de al menos 30 paquetes/año, mientras que en Quaife (2020) (278) no se definieron paquetes-año. La relación entre géneros fue equilibrada en ambos ensayos. La edad media de los participantes fue de 62 y 66 años, respectivamente. Un estudio japonés (289) se centró en personas más jóvenes potencialmente elegibles para la detección del CP (40-49 años) porque el objetivo del estudio era mejorar la tasa de detección, más precozmente. El porcentaje de mujeres en este último estudio fue aproximadamente del 59%.

Estrategias / herramientas de información para promover las decisiones informadas en cribado de CP

Todos los estudios incluyeron hombres y mujeres elegibles para el cribado de CP, definido como fumadores actuales o exfumadores ≥45 años o ≥55 años. En cinco estudios, solo se incluyeron exfumadores, si habían dejado de fumar en los últimos 15 años (282, 286, 290, 293, 299).

Un historial de tabaquismo de al menos 20 o 30 paquetes-año fue un criterio de inclusión en siete estudios (282, 286, 295, 299-302). El porcentaje de mujeres en los estudios osciló entre el 40% y el 65%, y la edad media entre 59 y 67.7 años. La tabla 52 muestra las características basales de los participantes en los estudios incluidos.

Tabla 52. Social: características basales de la población de estudio

Características de los estudios	Intervención	Comparador
Intervenciones de información / invitación para cribado de CP		
Quaife (2020)	N=1006^a	N=1006^a
Edad [años], media (DE)	66.1 (4.3)	65.9 (4.3)
Género [femenino], %	44.7	47.8
Etnicidad, %		
Asiáticos	2.3	1.9
Negros	9.4	9.7
Mezclas	1.4	2.0
Blancos	79.6	79.8
Otros	3.1	2.8
No consta	4.2	3.8
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	76.2	72.8
Abandono de consumo	23.0	26.4
Nunca consumió	0.8	0.5
Nunca consumió	0	0.2
No consta (rehúsa)	0	0.1
Datos perdidos	ni	ni
Consumo medio (cigarros/día); mediana	ni	ni
Número de paquetes/año; mediana	ni	ni
Años de consumo de tabaco, mediana	0	0
Interrupción del estudio, media (DE)	0	0
Sharma (2018)	N=500^a	N=500^a
Edad [años], media (DE)	62.0 (6.3)	61.0 (5.6)
Género [femenino], %	54.2	53.2
Etnicidad		
Blancos	67.6	68.8
Americanos de origen africano	12.0	12.2
Otros / no informa	20.4	19.0
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	ni	ni
Abandono de consumo	ni	ni
Consumo medio (cigarros/día), mediana (DE)	20.0 (8.4)	20.0 (9.4)
Número de paquetes/año, mediana (DE)	45 (20.1)	45 (21.4)
Años de consumo de tabaco, mediana (DE)	40 (9.0)	40 (8.4)
Interrupción del estudio, n (%)	172 (55.6)	284 (56.8)

Características de los estudios	Intervención	Comparador
Yoshida (2012)	N=214^a	N=174^a
Edad, %		
40-44 años	15.4	18.3
45-49 años	22.9	28.7
50-54 años	31.3	26.4
55-59 años	28.0	24.1
Desconocidos	2.3	2.3
Género [femenino], %	56.5	62.0
Etnicidad, %	ni	ni
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	17	16
Abandono de consumo	ni	ni
Consumo medio (cigarros/día), mediana	ni	ni
Número de paquetes/año, mediana	ni	ni
Años de consumo de tabaco, mediana	ni	ni
Consumo de alcohol, %	44	42
Interrupción del estudio, n (%)	0	0
Estrategias / herramientas de información para promover las decisiones informadas en cribado de CP		
Carter-Harris (2020)	N=31	N=29
Edad [años], media (DE)	61.2 (4.8)	63.2 (5.5)
Género [femenino], %	16 (52)	15 (52)
Etnicidad, %		
Blancos	24 (77)	24 (83)
Negros	6 (19)	4 (14)
Otros	1 (3)	1 (3)
Estado tabáquico		
Número de paquetes/año, media (DE)	47.6 (21.9)	49.9 (16.6)
Consumo medio (paquetes/día), media (DE)	1.4 (0.5)	1.3 (0.5)
Años de consumo de tabaco, media (DE)	35.4 (9.3)	37.9 (7.0)
Años desde abandono de consumo, media (DE)	6.7 (5.7)	5.8 (4.4)
Clark (2021)	N=219	-
Sexo (masculino), media (DE)	93 (42.4)	-
Edad, media (DE)	64.7 (6.1)	-
Etnicidad, N (%)		
Blancos	165 (75.4)	-
Negros o Afroamericanos	38 (17.4)	-
Hispanos o Latinos	13 (5.9)	-
Otros	3 (1.4)	-
Estatus de fumador actual, media (%)	147 (67.1)	-
Paquetes anuales, media (DE)/mediana		
Actual	47 (17.2) /44.0	-
Pasado	63.1 (30.1)/52.2	-
Fukunaga (2021)	N=23	-
Edad media	65.8	-

Características de los estudios	Intervención	Comparador
Género [femenino], %	43	-
Paquetes anuales, media	57.8	-
Fumador actual, %	48	-
Hoffman (2018)	N=31^a	-
Edad [años], media (DE) ^b	61.5 (4.67)	-
Género [Femenino], % ^b	50.0	-
Etnicidad, % ^b		
Blancos	63.3	-
No blancos	36.7	
Estado tabáquico, % ^b		
Fumador actual	67	
Abandono de consumo	33	-
Consumo medio (cigarros/día), mediana	ni	
Número de paquetes/año, media (rango)	30.4 (4.6-90)	
Años de consumo de tabaco, mediana	ni	
Interrupción del estudio, n (%)	1 (32)	-
Lau (2015)	N=60^a	-
Edad [años], media (DE)	60.6 (7.3)	-
Género [Femenino], %	50.0	-
Etnicidad, %		
Blancos	88	-
Americanos de origen africano	12	
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	27	
Abandono de consumo >15 años	50	-
Consumo medio (cigarros/día), mediana	ni	
Número de paquetes/año, media	24.08 (23.85)	
Años de consumo de tabaco, mediana	ni	
Interrupción del estudio, n (%)	0	-
Lowenstein (2020)	N=30^a	N=51^a
Edad [años], media (DE)	ni	ni
Género [Femenino], %	ni	ni
Etnicidad, %	ni	ni
Estado tabáquico, %	ni	ni
Interrupción del estudio, n (%)	0	0
Manners 2020	N=36	N=19
Género [Femenino], %	45 (15)	58 (11)
Estado tabáquico, n (%)		
Fumador actual	22 (8)	95% (18)
Edad [años], media (DE)	67.7 (6.6)	65.4 (6.1)

Características de los estudios	Intervención	Comparador
Mazzone (2017)	N=155^a	-
Edad [años], media (DE)	64.4 (55-77)	-
Género [Femenino], %	33.9	-
Etnicidad, %	ni	-
Consumo medio (cigarros/día), mediana	45.2	-
Número de paquetes/año, media (rango)	ni	-
Años de consumo de tabaco, mediana	53.0 (30-112)	-
Interrupción del estudio, n (%)	43 (27)	-
Reuland (2018)	N=62^a	-
Edad [años], media (DE) ^c	63 (ni)	-
Género [Femenino], % ^c	48	-
Etnicidad, % ^c		-
Blancos	58	-
Americanos de origen africano	30	-
Otros	12	-
Estado tabáquico, % ^c		-
Fumador actual	46	-
Abandono de consumo	ni	-
Consumo medio (cigarros/día), mediana	ni	-
Número de paquetes/año, media (DE)	52 (ni)	-
Años de consumo de tabaco, mediana	ni	-
Interrupción del estudio, n (%)	12 (19.3)	-
Ruparel (2019)	N=126^a	N=120^a
Edad, % ^d		
60-63 años	33.33	40.37
64-67 años	27.50	29.36
68-71 años	27.50	18.35
72-76 años	11.67	11.93
Género [Femenino], % ^d	54.17	49.54
Etnicidad, % ^d		
Blancos	81.67	84.40
Negros/africanos/caribeños	10.83	7.34
Asiáticos	2.50	3.67
Otros	5.00	4.59
Estado tabáquico, % ^d		
Fumador actual	ni	ni
Abandono de consumo	ni	ni
Consumo medio (cigarros/día), mediana (IQR)	16 (10-20)	15 (10-20)
Número de paquetes/año, mediana (IQR)	38 (21-50)	35 (21-51)
Años de consumo de tabaco, mediana (IQR)	47 (43-52)	46 (42-51)
Interrupción del estudio, n (%)	6 (4.8)	11 (9.2)
Sakoda (2020)	N=269^a	-
Edad [años], mediana (IQR)	64.0 (60-69)	-
Género [Femenino], %	40.2	-

Características de los estudios	Intervención	Comparador
Etnicidad, %		
Blancos	82.9	
Americanos de origen africano	2.3	
Hispanos	6.2	-
Asiáticos	7.8	
Otros	0.8	
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	50.9	
Abandono de consumo	ni	
No fuma	49.1	
Consumo medio (cigarros/día), mediana (IQR)	40.0 (37-50)	
Número de paquetes/año, media	ni	-
Años de consumo de tabaco, %		
<30	3.0	
30-39	26.4	
40-49	45.0	
≥50	25.6	
Interrupción del estudio, n (%)	0	-
Sferra (2021)	N=128^a	N=109^a
Edad [años], media (DE)	64 (ni)	64 (ni)
Género [Femenino], %	55.5	46.8
Etnicidad, %		
Caucásico	35.9	21.1
Americanos de origen africano	55.5	68.8
Hispanos	6.3	8.3
Asiáticos/Isleños del pacífico	1.6	0.9
Desconocidos	0.8	0.9
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	ni	ni
Abandono de consumo	ni	ni
Consumo medio (cigarros/día), mediana	ni	ni
Número de paquetes/año, mediana	42	44
Años de consumo de tabaco, mediana	ni	ni
Interrupción del estudio, n (%)	ni ^e	ni ^e
Studts (2020)	N=120^a	-
Edad [años], media (DE)	61.69 (8.46)	-
Género [Femenino], %	52	-
Etnicidad, %		
Blancos	46	-
Americanos de origen africano	24	-
Hispanos	28	-
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	ni	
Abandono de consumo	ni	
Consumo medio (cigarros/día), mediana	ni	-
Número de paquetes/año, media (DE)	39.95 (20.10)	
Años de consumo de tabaco, mediana	ni	
Interrupción del estudio, n (%)	1 (0.5)	-

Características de los estudios	Intervención	Comparador
Tanner (2019)	N=80^a	N=70^a
Edad [años], media (DE) ^f	64.1 (6.0)	65.2 (6.2)
Género [Femenino], % ^f	52.2	5.9
Etnicidad, % ^f		
Caucásico	64.2	63.2
Americanos de origen africano	28.5	27.9
Hispanos	5.1	5.9
Indios americanos	0	2.9
Otros	1.5	ni
Estado tabáquico, % ^f	ni	ni
Antecedentes familiares de CP (%) ^f	23.2	26.5
Riesgo individual de CP, media (DE) ^f	5.2 (4.2)	5.2 (3.9)
Interrupción del estudio, n (%) ^f	11 (13.8)	2 (2.9)
Volk (2014)	N=52^a	-
Edad [años], media (rango)	58.5 (45-75)	-
Género [Femenino], %	65.4	-
Etnicidad, %		
Blancos	74.8	
Americanos de origen africano	19.2	-
Hispanos	6	
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	44.2	
Abandono de consumo	55.8	
Consumo medio (cigarros/día), mediana	ni	-
Número de paquetes/año, media (DE)	30.0 (ni)	
Años de consumo de tabaco, media (DE)	34.8 (ni)	
Interrupción del estudio, n (%)	0	-
Volk (2020)	N=259^a	N=257^a
Edad [años]		
≥65 años	26.6	30.0
<65 años	73.4	70.0
Género [Femenino], %	60.6	63.4
Etnicidad, %		
Blancos	71.4	68.9
Americanos de origen africano	23.9	29.6
Nativo Hawaiano o Isleños del Pacífico	0	0.4
Asiáticos	0	0
Hispanos	2.7	0.4
Otros	0.8	0

Características de los estudios	Intervención	Comparador
Estado tabáquico, %		
Fumador actual	ni	ni
Abandono de consumo	ni	ni
Consumo medio (cigarros/día), mediana (IQR)	20.0 (20.0-30.0)	20.0 (20.0-30.0)
Número de paquetes/año, mediana (IQR)	47.0 (40.0-63.0)	49.0 (40.0-63.8)
Años de consumo de tabaco, mediana (IQR) 41 (15.8)	42.0 (40.0-49.0)	44.0 (40.0-50.0)
Interrupción del estudio, n (%)	41 (15.8)	32 (12.5)

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados
Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECA: ensayo controlado aleatorizado; IQR: rango intercuartílico; n: número de pacientes en la categoría; N: número de pacientes asignados al azar / incluidos; ni: no informa.
a: Número de pacientes aleatorizados. Los valores que se basan en otros números de pacientes están marcados en la línea correspondiente, si la desviación es relevante.
b: N = 30.
c: N = 50.
d: Intervención: N = 120; comparador: N = 109.
e: No hay información separada para los grupos de estudio; 209 de 237 participantes en ambos grupos (88.2%) completaron el cuestionario CollaboRATE; 179 de 237 participantes en ambos grupos (75.5%) completaron el cuestionario Decision Regret, y 87 de los 237 participantes de ambos grupos (36.7%) completaron el cuestionario de conocimientos de seguimiento.
f: Intervención: N = 69; comparador: N = 68.

7.2.2.3. Evaluación del sesgo

El riesgo de sesgo a nivel de estudio se calificó como bajo para dos ECA (278, 282), y como alto para cuatro ECA (279, 280, 286, 299). En estos ensayos fue incierto si la secuencia de aleatorización se generó de manera adecuada y/o si el ocultamiento fue adecuado. En el ECA de Sharma (2018) (280) tampoco está claro el enmascaramiento de la recogida de datos con respecto a la estimación de resultados (p. ej., falta de información sobre las medidas de resultado seleccionadas). El riesgo de sesgo sobre la mejora del conocimiento, empoderamiento y satisfacción de los participantes, la toma de decisiones informada, y la tasa de participación en cribado se calificó como bajo en los ECA de Quaipe 2020 (278) y Volk 2020 (282). Dado que para cuatro ECA el riesgo de sesgo a nivel de estudio fue clasificado como alto, la consideración global del riesgo de sesgo a nivel de resultado fue alta.

A nivel de resultados, el riesgo de sesgo para los estudios observacionales y para los estudios de IPP de un solo brazo (antes-después) se calificó como bajo para seis estudios (290, 292, 295, 296, 301, 302) en todos los resultados informados (mejora del conocimiento, toma de decisiones informada, empoderamiento de los participantes y tasa de participación en la proyección). Para los siete estudios restantes (58, 287-289, 293, 294, 300) el riesgo de sesgo a nivel de resultados fue alto debido a la pérdida de datos, la presencia de información selectiva de resultados o la presencia de sesgos en la selección de los participantes del estudio. Debido a la naturaleza de las intervenciones, los participantes y los que administraban la intervención no pudieron ser enmascarados tanto en los ECA como en el resto de los estudios.

En el anexo 4.4 se describe el riesgo de sesgo a nivel de estudio y de resultados.

7.2.2.4. Validez externa

La mayoría de los estudios sobre estrategias de invitación o de información al cribado de CP se llevaron a cabo en los EE. UU. (15/19) o Europa (2/19) e incluyeron participantes elegibles para el cribado de CP según los criterios vigentes. Solo se realizaron dos estudios

en otros lugares: un estudio en Japón (289) y otro en Australia (301). Además, los materiales utilizados en las intervenciones contienen información sobre los beneficios y daños del cribado de CP de acuerdo con las directrices actuales. Por tanto, se puede suponer que estos u otros materiales similares también se pueden utilizar en la práctica clínica. De esta manera, para la valoración con GRADE no se requirió reducir la calificación para las evidencias sobre invitación o materiales de información para el cribado de CP (anexo 4.5). El anexo 4.6 sintetiza las características sobre la aplicabilidad de los estudios incluidos.

7.2.3. Resultados de eficacia y seguridad

Todos los estudios excepto cinco (280, 288, 289, 295, 301) aportaron datos sobre el cambio en el conocimiento de los participantes sobre la detección del CP.

El empoderamiento de los participantes se evaluó en 9 estudios (4 ECA, 4 de un solo brazo, 1 ECnoA) (278, 279, 282, 286, 288, 290, 292, 295, 296), todos enfocados en el conflicto decisional de los participantes. Siete estudios (2 ECA, 1 ECnoA, 3 de un brazo, 1 observacional) (282, 286, 287, 290, 294, 301, 302) también investigaron si los participantes estaban preparados para tomar una decisión sobre la detección del CP (toma de decisiones informada).

La satisfacción de los participantes con la información se evaluó en tres estudios (1 ECA y 2 ECnoA) (278, 287, 288) y la tasa de participación se incluyó como resultado en ocho de los estudios (4 ECA, 2 ECnoA, 2 un brazo) (278-280, 282, 288-290, 293).

La tabla 53 muestra para cuáles de los resultados incluidos en la evaluación había datos disponibles en los estudios incluidos.

Tabla 53. Social: disponibilidad de los resultados a evaluar en los estudios incluidos

Estudio (diseño)	Resultados				
	Mejora conocimiento	Decisiones informadas	Empoderamiento de pacientes	Satisfacción de participantes	Tasa participación cribado
Intervenciones de información / invitación para cribado de CP					
Quaife 2020 (ECA)	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Sharma 2018 (ECA)	No	No	No	No	Sí
Yoshida 2012 (ECnoA)	No	No	No	No	Sí
Estrategias / herramientas de información para promover las decisiones informadas en cribado de CP					
Carter-Harris 2020 (ECA)	Sí	No	No	No	No
Clark 2021 (1 brazo)	Sí	No	No	No	No
Fukunaga 2021 (1 brazo)	Sí	Sí	No	No	No
Hoffman 2018 (1 brazo)	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Lau 2015 (1 brazo)	Sí	No	Sí	No	No
Lowenstein 2020 (ECnoA)	Sí	Sí	No	Sí	No
Manners 2020 (observ)	No	Sí	No	No	No
Mazzone 2017 (1 brazo)	Sí	No	No	No	No
Reuland 2018 (1 brazo)	Sí	No	No	No	Sí
Ruparel 2019 (ECA)	Sí	No	Sí	No	Sí
Sakoda 2020 (1 brazo)	Sí	Sí	No	No	No
Sferra 2021 (ECA)	Sí	Sí	Sí	No	No
Studts 2020 (1 brazo)	No	No	Sí	No	No
Tanner 2019 (ECnoA)	No	No	Sí	Sí	Sí
Volk 2014 (1 brazo)	Sí	No	Sí	No	No
Volk 2020 (ECA)	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado					

7.2.3.1. Mejora del conocimiento

Se incluyeron 14 estudios (5 ECA, 1 ECnoA, 8 un brazo) que informaron sobre los resultados relacionados con la mejora del conocimiento sobre el cribado de CP. En un ECA (278), que comparó una estrategia de invitación dirigida a la detección de CP frente al uso de material de información estándar, no observó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las puntuaciones finales de conocimiento, medido objetivamente al final del estudio.

Un ECA (282), comparó el uso de ayudas para la toma de decisiones en el proceso informativo para el cribado de CP en comparación con los materiales informativos estándares para el cribado, obteniendo puntuaciones de conocimiento significativamente más altas y un porcentaje significativamente más alto de respuestas correctas en los cuestionarios de conocimientos en los grupos de ayuda a la toma de decisiones. Además, en cuatro estudios “antes-después” de un solo brazo (290, 292, 293, 300) el conocimiento de los participantes aumentó significativamente después del uso de una ayuda a la decisión. Un ECA (286), que comparó diferentes estrategias decisionales (asesoramiento y toma de decisiones compartida mediante una *Option Grid* frente a una ayuda para la toma de decisiones basada en la web), no mostró diferencias significativas en el conocimiento sobre el cribado de CP entre los grupos, tras la intervención.

Además del uso de ayudas para la toma de decisiones, la integración de una clase educativa estandarizada en el programa de cribado de CP fue evaluada en un estudio “antes-después” de un solo brazo, mejorando significativamente el conocimiento sobre los beneficios y riesgos del cribado de CP entre los participantes elegibles (294).

Otro ECA (279), que comparó la combinación de un video y folleto informativo sobre el cribado de CP frente al uso del folleto informativo aislado, observó un aumento significativo en las puntuaciones de conocimiento objetivo y subjetivo en los participantes que recibieron la película y el folleto.

Las tablas 54, 55 y 56 resumen los resultados de los estudios incluidos.

Tabla 54. Social: Intervenciones informativas/invitación sobre el cribado: resultados sobre el conocimiento relacionado con el cribado

Estudio (Diseño)	Instrumento usado	Intervención			Comparador			Intervención vs. comparador
		N	Valores (media y DE)		N	Valores (media y DE)		Diferencia de medias (IC 95%); valor p
			Inicio estudio	Final estudio		Inicio estudio	Final estudio	
Invitación dirigida vs Material de invitación estándar								
Quaife 2020 (ECA)	Puntuación objetiva en conocimiento (máximo 9 puntos) ^a	388	ni	5.7 (2.3)	415	ni	5.5 (2.3)	No significativa
<p>Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados Abreviaturas: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; ni: no informa; ECA: ensayo controlado aleatorizado. ^a Una puntuación más alta se corresponde con mejores resultados.</p>								

Tabla 55. Social: estrategias/herramientas informativas para informar las decisiones sobre cribado de CP: resultados del conocimiento sobre cribado (ECA / estudios controlados)

Estudio (Diseño)	Operacionalización	Intervención			Comparador			Intervención vs. comparador
		N	Valores (media y DE)		N	Valores (media y DE)		Diferencia de medias (IC 95%); valor p
			Inicio estudio	Final estudio		Inicio estudio	Final estudio	
Ayuda a la decisión vs No ayuda a la decisión								
Carter-Harris 2020 (ECA)	Cuestionario de conocimiento (6 ítems)	31	3.90 (1.47)	6.27 (1.26)	29	3.66 (1.47)	4.79 (1.32)	1.35 (0.77-1.93)
Lowenstein 2020 (ECnoA)	Cuestionario de conocimiento (5 ítems)	30	ni	74.7% (19.6) ^a	51	ni	51.0% (20.5) ^a	p<0.01
Volk 2020 (ECA)	Medida conocimiento (9 ítems; LCS-12)	235	ni	57.7% (54.7-60.3) ^{b,c}	233	ni	40.1% (37.9-42.3) ^{b,c}	17.4% (13.9-21.0) ^{b,c}
		224	ni	44.4% (41.9-47.0) ^{b,d}	228	ni	35.9% (33.7-38.1) ^{b,d}	8.5% (5.1-11.9) ^{b,d}
		218	ni	49.9% (47.5-52.3) ^{b,e}	225	ni	40.0% (37.6-42.4) ^{b,e}	9.9% (6.5-13.3) ^{b,e} p<0.001
Option Grid vs Ayuda a las decisiones en web								
Sferra 2021 (ECA)	Cuestionario de retención conocimiento (14 ítems)	ni ^f	ni	64.7% (ni) ^a	ni ^f	ni	62.4% (ni) ^a	ni; p=0.43
Video informativo + folleto vs Folleto solo								
Ruparel 2019 (ECA)	Puntuación conocimiento objetivo (10 puntos) ^g	120	5 ^h	8 ^h Δ= 2.16(1.8); P<0.001	109	5 ^h	7 ^h Δ= 1.84(1.9); P<0.001	0.62(0.17-1.08); P=0.007
	Puntuación conocimiento objetivo (5 puntos) ^g	120	4 ^h	5 ^h Δ=0,92(1,0); p<0,001	109	4 ^h	5 ^h Δ= 0,55(1,1); p<0,001	0,32(0,05-0,58); p=0,02

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados
Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de participantes analizados; ni: no informa.
 a: Porcentaje de respuesta correcta: media (DE).
 b: Porcentaje de respuesta correcta: media (IC 95%).
 c: Seguimiento de 1 semana.
 d: Seguimiento de 3 meses.
 e: Seguimiento a los 6 meses.
 f: No hay información sobre el número de participantes analizados en cada grupo de estudio (87 participantes de ambos grupos de estudio completaron el cuestionario; 36,8%).
 g: La puntuación más alta representa mejores resultados.
 h: Mediana.
 i: Media (DE).

Tabla 56. Social: estrategias/herramientas informativas para informar decisiones sobre cribado de CP: resultados para la mejora del conocimiento (estudios “antes-después” no controlados)

Estudio (Diseño)	Operacionalización	Intervenciones			Antes-después de la intervención	
		N	Valor al inicio estudio, media (DE)	Valor al final estudio, media (DE)		Diferencia medias (IC 95%); valor p
Ayudas a la decisión						
Clark 2021 (1 brazo)	Cuestionario conocimiento (10 puntos máximo) ^a	219	2.7 (1.7)	5.8 (2.3)		3.0 (2.7-3.3); p< 0.001
Hoffman 2018 (1 brazo)	Medida de conocimiento (LCS-12), de 0 -10 ^a	30	5.67 (ni)	9.6 (ni)		3.9 (2.9-5.0); p<0.001
		30	47.3% ^b	80.3% ^b		ni
Fukunaga 2021 (1 brazo)	Cuestionario conocimiento sobre beneficios y riesgos del cribado (2 ítems)	23	ni	17% ^b		ni
Lau 2015 (1 brazo)	Cuestionario conocimiento (14 puntos máximo) ^a	60	7.52 (1.89)	10.93 (2.19)		p<0.001
Mazzone 2017 (1 brazo)	Cuestionario de conocimientos	155/122/113 ^c	ni	Postintervención	1 mes seguimiento	ni
	Conocimiento - Edad		8.8% ^b	59.2% ^b	21.4% ^b	ni
	Conocimiento - Tabaco		13.6% ^b	40.8% ^b	35.5% ^b	ni
	Conocimiento - Beneficio		4.8% ^b	8.0% ^b	3.2% ^b	ni
	Conocimiento - Daño		35.0% ^b	87.0% ^b	70.0% ^b	ni
Reuland 2018 (1 brazo)	Cuestionario conocimiento (0-9 puntos) ^a	50	2.6	5.5		2.8 (1.3-3.6); p<0.001
Volk 2014 (1 brazo)	Cuestionario conocimiento LCS 11 ítems	52	25.5% (20.7) ^b	74.8% (20.2) ^b		ni
Clase educativa						
Sakoda 2020 (1 brazo)	Cuestionario de conocimientos ^a	269	ni	ni		
	<i>General</i>	ni	ni	ni		1.08(2.26) ^d ; p<0.0001
	Conocimiento - Tabaco	ni	ni	ni		0.17(0.42) ^d ; p<0.0001
	Conocimiento - Beneficio	ni	ni	ni		0.31(1.33) ^d ; p<0.0001
	Conocimiento - Daño	ni	ni	ni		0.59(1.31) ^d ; p<0.0001

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados
Abreviaturas: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; LCS: Lung Cancer Screening (questionnaire); N: número de pacientes analizados; ni: no informa.
^a una puntuación más alta representa mejores resultados.
^b Porcentaje de participantes con respuestas correctas.
^c Número de participantes analizados: preintervención / posintervención / seguimiento de 1 mes.
^d Desviación estándar

Conclusión sobre la calidad de la evidencia del conocimiento sobre el cribado de CP

Una estrategia de invitación dirigida para el cribado de CP puede dar como resultado poca o ninguna diferencia con respecto al conocimiento sobre el cribado, en comparación con el uso de materiales informativos estándar. Esta conclusión se basa en evidencia de baja calidad, la cual fue disminuida en 2 niveles debido a la imprecisión de los resultados procedentes de un pequeño ECA.

El uso de ayudas a las decisiones en el proceso de cribado de CP probablemente aumenta el conocimiento de los participantes sobre este cribado, en comparación con el uso de materiales informativos estándar. Esta conclusión se basa en evidencia de calidad moderada, que fue reducida en 1 nivel debido a la imprecisión de los resultados procedentes de dos estudios con un número pequeño de participantes. La diferencia en el conocimiento de los participantes entre los dos tipos de ayudas a la toma de decisiones es probablemente pequeña o nula. Esta conclusión se basa en evidencia de baja calidad, que fue degradada en 2 niveles debido al alto riesgo de sesgo y la imprecisión del único ECA de pequeño tamaño de muestra.

El uso de videos informativos para favorecer la participación en el cribado puede aumentar el conocimiento de los participantes sobre el CP. No estamos seguros de si la adición de clases educativas contribuye a elevar el conocimiento de los participantes. Estas conclusiones se basan en evidencia de baja a muy baja calidad debido al alto riesgo de sesgo y la imprecisión de los resultados procedentes de estudios con un número reducido de participantes.

7.2.3.2. Toma de decisiones informadas

Para el resultado de “toma de decisiones informadas”, se dispuso de los datos de siete estudios (2 ECA, 2 ECnoA y 3 pre-post) que investigaron el efecto de diferentes materiales de información para las personas elegibles para el cribado de CP (265, 282, 286, 287, 290, 294, 301). Dos utilizaron la puntuación *CollaboRATE* de toma de decisiones compartida para evaluar si los participantes experimentaron una toma de decisiones compartida apropiada (286, 287), otros dos utilizaron la escala “Preparado para la decisión” (282, 290) y uno la “escala de Capacidad para tomar decisiones” (294), para evaluar si los participantes tenían toda la información necesaria para tomar una decisión sobre cribado.

Tanto un ECA (282) como un estudio observacional (287), que compararon el uso de ayudas para la toma de decisiones para el cribado frente a materiales informativos estándar, obtuvieron puntuaciones significativamente mejores en los grupos que recibieron ayudas a las decisiones. En el estudio de Lowenstein 2020 (287), la puntuación media de *CollaboRATE* (máx. 15 puntos) tras la aplicación de una ayuda para la toma de decisiones fue de 13.4 ± 1.9 puntos, en comparación con 11.7 ± 3.5 puntos antes de su uso ($p=0.01$). En el ECA de Volk 2020 (282), la puntuación media en la escala “Preparado para la decisión” fue de 79.4 (77.1 a 81.7) en el grupo de ayuda a la toma de decisiones, en comparación con 69.4 (66.4 a 72.4) en el grupo de materiales estándar (diferencia de medias 10.0; IC 95%: 6.3-13.8; $p < 0.001$). Una puntuación ≥ 75 puntos indica que los participantes están bien preparados para tomar decisiones. Usando este punto de corte, el 67.4% del grupo de

ayuda a la toma de decisiones parecía estar bien preparado para tomar una decisión sobre cribado, en comparación con el 48.2% del grupo de materiales estándar.

Otro ECA (286), que comparó diferentes estrategias de toma de decisiones (asesoramiento para la toma de decisiones compartida mediante una *Option Grid* frente a una ayuda para la toma de decisiones basada en la web), no mostró diferencias significativas en las puntuaciones ofrecidas por la escala *CollaboRATE* (97.4 vs 98.6 puntos).

En dos estudios “antes-después” de un solo brazo la toma de decisiones informada solo se aplicó con la intervención (290, 294). En ambos estudios, aproximadamente el 80% de los participantes se sintieron bien informados acerca de los riesgos y beneficios del cribado de CP. Las tablas 57 y 58 resumen los resultados de los estudios incluidos.

Tabla 57. Social: estrategias / herramientas informativas para tomar decisiones informadas sobre cribado de CP: resultados para la toma de decisiones informada (ECA / estudios controlados)

Estudio (Diseño)	Instrumento usado (rango de escala)	Intervención			Comparador			Intervención vs. comparador Diferencia de medias (IC 95%); valor p
		N	Valores (media y DE)		N	Valores (media y DE)		
			Inicio estudio	Final estudio		Inicio estudio	Final estudio	
Ayuda a la decisión vs. No ayuda a la decisión								
Lowenstein 2020 (ECnoA)	Puntuación Collaborate SDM (3-15) ^a	30	ni	13.4 (1.9)	51	ni	11.7 (3.5)	p=0.01
Volk 2020 (ECA)	Escala "preparado para decidir" (0-100) ^a	227	ni	97.4	ni ^a	ni	98.6	p=0.60
Option Grid vs. Ayuda a decisión basada en web								
Sferra 2021 (ECA)	Puntuación Collaborate SDM (0-100) ^a	ni ^c	ni	97.4	ni ^a	ni	98.6	p=0.60

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados
Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; ni: no informa; SDM: toma de decisiones compartida.
^a La puntuación más alta representa mejores resultados.
^b Puntuación media (IC 95%).
^c No hay información sobre el número de participantes analizados en cada grupo de estudio (87 participantes de ambos grupos de estudio completaron el cuestionario; 36.8%).

Tabla 58. Social: estrategias/herramientas informativas para informar decisiones sobre cribado de CP: resultados para la toma de decisiones informada (estudios "antes-después" no controlados)

Estudio (Diseño)	Instrumento usado (rango de escala)	Intervenciones			Antes-después de la intervención
		N	Valor al inicio estudio, media (DE)	Valor al final estudio, media (DE)	Diferencia medias (IC 95%); valor p
Ayudas a la decisión					
Hoffman 2018 (1 brazo)	Escala "Preparado para decidir" (0-100) ^a	30	ni	81.7(21.3)	ni
Fukunga 2020 (1 brazo)	Escala "Decisional Conflict Scale" (0-100) ^a	23	35.0 (25.8)	0.2 (1.0)	p<0.001
Manners 2020 (ECnoA)	Escala "Decisional Conflict Scale" (0-100) ^a	36	28.9 (22.7-45.3) ^b	25.0 (1.6-29.7) ^b	p<0.001
Clase educacional					
Sakoda 2020 (1 brazo)	Escala "capacidad para decidir" (0-100) ^a	269	ni	78 ^c	ni

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados
Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; ni: no informa.
^a Una puntuación más alta representa mejores resultados.
^b Mediana y rango intercuartílico
^c Porcentaje de participantes que tienen toda la información necesaria.

Conclusión sobre la calidad de la evidencia sobre la toma de decisiones informada

El uso de ayudas para la toma de decisiones para favorecer la participación en los programas de cribado de CP probablemente refuerza la toma de decisiones informadas entre los participantes en comparación con las personas que reciben materiales de información estándar. Esta conclusión se basa en evidencia de calidad moderada, al deber reducirse un nivel debido a la imprecisión de los resultados basados en dos estudios con un número bajo de participantes. Puede haber poca o ninguna diferencia en la toma de decisiones informada entre los dos tipos diferentes de ayudas exploradas. Esta conclusión se basa en evidencia de baja calidad, al tener que ser reducida en 2 niveles debido al alto riesgo de sesgo y a la imprecisión de los resultados procedentes de un ECA relativamente pequeño. No sabemos si la incorporación de clases educativas en el proceso de información sobre el cribado fortalece las decisiones informadas entre los participantes. Esta conclusión se basa en evidencia de muy baja calidad debido a un riesgo de sesgo muy alto y a la imprecisión, ya que los resultados se basan en un estudio con un bajo número de participantes.

7.2.3.3. Empoderamiento de los participantes

Los resultados sobre empoderamiento de los participantes proceden de cuatro ECA (278, 279, 282, 286), de un estudio comparativo no aleatorizado (288) y 4 estudios “antes-después” de un brazo (290, 292, 295, 296). Todos los estudios usaron diferentes versiones de escalas de conflicto decisional para evaluar la incertidumbre de los participantes para optar participar en el cribado de CP.

En el ECA de Quaipe (278) se comparó una estrategia dirigida de invitación al cribado de CP con el uso de material de información estándar, sin observar diferencias significativas en las puntuaciones de la escala de conflictos decisional entre los dos grupos.

En el ECA de Volk (282) se comparó el uso de ayudas para la toma de decisiones para informar sobre el cribado de CP, frente a materiales informativos estándar sobre cribado de cáncer, obteniendo puntuaciones significativamente más bajas para la Escala de Conflicto Decisional, lo que indica mayor convencimiento en el grupo de ayuda a la toma de decisiones que en el grupo de material estándar (subescala informada: 27.1 [IC 95%: 23.8-30.4] frente a 42.1 [IC 95%: 38.1-46.0]; valores de la subescala de claridad: 17.6 [IC 95%: 14.2-21.0] frente a 31.7 [IC 95%: 27.4-35.9]). Para la subescala informada, el 50.0% (117 de 234) de los participantes del grupo de ayuda a la decisión tuvieron un nivel de conflicto decisional bajo, en comparación con el 28.3% (66 de 233) de los participantes del grupo de material educativo estándar (OR: 2.56; IC 95%: 1.72-3.79; $p < 0,001$). Para el valor de la subescala de claridad, las correspondientes proporciones fueron 68.0% (159 de 234) y 47.4% (110 de 232) (OR: 2.37; IC 95%: 1.6-3.51; $p < 0,001$). Además, todos los estudios “antes-después” de un solo brazo informaron, tras la intervención, de puntuaciones bajas en la escala de Conflicto Decisional (290, 292, 295, 296). En el ECA de Sferra (286), que comparó diferentes estrategias para informar las decisiones (asesoramiento para la toma de decisiones compartida utilizando una *Option Grid* frente a una ayuda a la toma de decisiones), los participantes del grupo que utilizaron *Option Grid* mostraron significativamente mayor convencimiento con respecto a la decisión de continuar con el

cribado en comparación con los que utilizaron ayudas a la toma de decisiones basada en la web.

Además de las ayudas para la toma de decisiones, el uso de material educativo junto con un instrumento de análisis de valor, evaluado en un estudio “antes-después” de un solo brazo, también redujo significativamente el arrepentimiento decisonal sobre el cribado entre los participantes elegibles para el cribado (295). El ECA de Ruparel (279), que comparó la combinación de un video y un folleto informativo sobre cribado de cáncer frente al uso del folleto aislado, informó que el grupo que recibió la película y folleto mostró una certeza decisonal significativamente mayor que el grupo que recibió solo el folleto. Un estudio observacional, que comparó el asesoramiento para la toma de decisiones compartida presencial y telefónica, informó de una reducción de conflicto decisonal en ambos grupos de estudio, pero sin diferencias entre ellos (288).

Las tablas 59, 60 y 61 resumen los resultados de estos estudios.

Tabla 59. Social: intervenciones informativas/invitación sobre el cribado: resultados sobre el empoderamiento de participantes (ECA)

Estudio (Diseño)	Instrumento usado	Intervención			Comparador			Intervención vs. comparador
		N	Valores (media y DE)		N	Valores (media y DE)		Diferencia de medias (IC 95%); valor p
			Inicio estudio	Final estudio		Inicio estudio	Final estudio	
Invitación dirigida vs. Material de invitación estándar								
Quaife 2020 (ECA)	Escala de conflicto decisional "bajo alfabetismo" (0-100)	388	ni	≥83.2	415	ni	≥76.2	No significativa

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados
Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECA: ensayo controlado aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; ni: no informa.

Tabla 60. Social: estrategias/herramientas informativas para informar las decisiones sobre cribado de CP: resultados de empoderamiento de participantes (ECA/estudios controlados)

Estudio (Diseño)	Instrumentos usados (rango de escala)	Intervención			Comparador			Intervención vs. comparador
		N	Valores (media y DE)		N	Valores (media y DE)		Diferencia de medias (IC 95%); valor p
			Inicio estudio	Final estudio		Inicio estudio	Final estudio	
Ayuda a la decisión vs. No ayuda a la decisión								
Volk 2020 (ECA)	Escala conflicto decisional (0-100) ^b		ni			ni		
	- Subescala informada	234	ni	27.1 (23.8-30.4) ^d	233	ni	42.1 (38.1-46.0) ^d	-14.9 (-20.1 a -9.7); p<0.001
	- Subescala de claridad de valores	234	ni	17.6 (14.2-21.0) ^d	232	ni	31.7 (27.4-35.9) ^d	-14.1 (-19.5 a -8.7); p<0.001
Option Grid vs. Ayuda a las decisiones en web								
Sferra 2021 (ECA)	Escala de arrepentimiento decisional de Ottawa (5-25) ^b	ni ^c	ni	6.0 (NI)	ni ^c	ni	10.2 (NI)	p=0.02
Video informativo + folleto vs. Folleto solo								
Ruparel 2019 (ECA)	Escala de conflicto decisional "bajo alfabetismo" (máximo 9) ^a	120	ni	8.5 (1.25)	109	ni	8.24 (1.49)	p=0.007 ^e
Aplicación de SDM presencial vs. telefónica								
Tanner 2019 (ECnoA)	Marco apoyo a decisiones de Ottawa (máximo 20 puntos) ^b	69	ni	11.3 (3.4)	68	ni	12.1 (3.4)	ni

Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados.

Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; ni: no informa; SDM: toma de decisiones compartida.

^a Una puntuación más alta representa mejores resultados.

^b Una puntuación más baja representa mejores resultados.

^c No hay información sobre el número de participantes analizados en cada grupo de estudio (87 participantes de ambos grupos de estudio completaron el cuestionario; 36,8%).

^d Puntuación media (IC 95%).

^e Análisis multivariable mediante regresión lineal múltiple (que asume que los residuos, no los puntajes brutos, se distribuyen normalmente) ajustado por puntajes de línea base, edad, nivel educativo, etnia, puntuación del índice de privación múltiple y duración del tabaquismo.

Tabla 61. Social: estrategias/herramientas informativas para informar decisiones sobre cribado de CP: resultados para el empoderamiento de los participantes (estudios “antes-después” no controlados)

Estudio (Diseño)	Instrumentos utilizados (rango de escalas)	Intervenciones			Antes-después de la intervención
		N	Valor al inicio estudio, media (DE)	Valor al final estudio, media (DE)	Diferencia medias (IC 95%); valor p
Ayudas a la decisión					
Hoffman 2018 (1 brazo)	Escala conflicto decisional (0-100) ^a	30	5.67 (ni)	9.6 (ni)	3.9 (2.9-5.0); p<0.001
	– Subescala informada	30	ni	8.7 (1.6)	ni
	– Subescala claridad valores			3.9 (10.4)	
Lau 2015 (1 brazo)	Escala conflicto decisional (0-100) ^a	60	ni	ni	ni
	– Global		46.33 (29.69)	15.08 (25.78)	ni
	– Subescala informada		62.22 (39.28)	16.94 (30.91)	ni
	– Subescala claridad valores		48.33 (4.65)	16.25 (34.08)	ni
	– Subescala Incertidumbre		55.0 (40.07)	18.33 (34.71)	ni
	– Sub.Soporte		23.33 (21.74)	10.28 (21.50)	
Volk 2014 (1 brazo)	Escala conflicto decisional (0-100) ^a	52	ni	7.84 (23.18)	ni
	– Subescala claridad valores				
Intervención educativa					
Studts 2020 (1 brazo)	Escala conflicto decisional bajo alfabetismo (0-100) ^a	209	ni	ni	ni
	– Global	ni	47.61 (27.24)	18.31 (22.15)	29.30; p<0.0001
	– Subescala informada	ni	52.21 (30.54)	16.89 (24.49)	35.32; p<0.0001
	– Subescala claridad valores	ni	49.04 (35.08)	17.22 (28.31)	31.82; p<0.0001
	– Subescala Incertidumbre	ni	53.23 (37.72)	25.48 (33.79)	27.75; p<0.0001
	– Sub.Soporte	ni	35.45 (28.80)	16.67 (23.23)	18.78; p<0.0001
<p>Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados. Abreviaturas: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; ni: no informa. ^a una puntuación más alta representa mejores resultados.</p>					

Conclusión sobre la calidad de la evidencia sobre las estrategias de empoderamiento de los participantes

Una estrategia de invitación dirigida para favorecer el cribado de CP puede dar como resultado poca o ninguna diferencia con respecto al empoderamiento de los participantes en comparación con el uso de materiales de información estándar. La conclusión se basa en pruebas de baja calidad, debido a la imprecisión de los resultados que se basan en un ECA de muestra reducida.

El uso de ayudas para la toma de decisiones en el cribado de CP probablemente conduce a un mayor empoderamiento y participación, en comparación con el material informativo estándar. Esta conclusión se basa en evidencia de calidad moderada, cuya calidad se redujo 1 nivel por la imprecisión de los resultados de un ECA de pequeño tamaño muestral.

Comparado con una ayuda para la toma de decisiones basada en la web, el uso de una *Option Grid* puede mejorar el empoderamiento de los participantes con respecto a la decisión sobre la participación en el cribado de CP. Esta conclusión se basa en evidencia de baja calidad, al reducirse en 2 niveles en base al alto riesgo de sesgo y a la imprecisión proporcionada por un solo ECA.

Además, el uso de videos informativos en el proceso de selección puede aumentar el empoderamiento de los participantes. Esta conclusión se basa en evidencia de baja calidad debido al alto riesgo de sesgo e imprecisión, ya que los resultados se basan en un solo ECA con un bajo número de participantes.

No estamos seguros de si el modo de aplicación de la intervención (presencial o telefónica) influye en la magnitud de la mejora del empoderamiento de los participantes. Esta conclusión se basa en evidencia de muy baja calidad. La calidad de la evidencia se redujo en 3 niveles debido al alto riesgo de sesgo y a la imprecisión, al proceder los resultados de un solo estudio con un número reducido de participantes.

7.2.3.4. Satisfacción de los participantes

Los resultados sobre satisfacción de los participantes proceden de tres estudios: un ECA que investigó el efecto de diferentes estrategias de invitación para el cribado de CP (278) y dos estudios observacionales que investigaron diferentes tipos de materiales informativos para personas elegibles para el cribado (287,288). Dos estudios evaluaron la satisfacción de los participantes con respecto a su decisión sobre el cribado de CP, y uno la satisfacción de los participantes con la visita en la que se llevó a cabo la toma de decisiones compartida.

El ECA de Quaife (2020) (278) comparó una estrategia de invitación dirigida para el cribado de CP con el uso de material informativo estándar, observando que casi todos los participantes en ambos grupos (98%-99%) estuvieron satisfechos con su decisión con respecto a la participación en el cribado, sin diferencias significativas entre los grupos.

Un estudio observacional que comparó el consejo para la toma de decisiones compartida, presencial o telefónica, no informó de diferencias en la satisfacción de los participantes entre los grupos de estudio (288).

Las tablas 62 y 63 resumen los resultados de los estudios incluidos.

Tabla 62. Social: Intervenciones informativas/invitación al cribado: resultados de la satisfacción de los participantes (ECA)

Estudio (Diseño)	Instrumento usado (rango de escala)	Intervención			Comparador			Intervención vs. comparador
		N	Valores (media y DE)		N	Valores (media y DE)		Diferencia de medias (IC 95%); valor p
			Inicio estudio	Final estudio		Inicio estudio	Final estudio	
Invitación dirigida vs. Material de invitación estándar								
Quaife 2020 (ECA)	Satisfacción con la decisión (0-100)	388	ni	≥98.7	415	ni	≥97.3	No significativa
<p>Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados. Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECA: ensayo controlado aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; ni: no informa. ^a La puntuación más alta representa mejores resultados.</p>								

Tabla 63. Social: estrategias/herramientas informativas para informar las decisiones sobre cribado de CP: resultados de satisfacción de participantes (estudios controlados)

Estudio (Diseño)	Instrumentos usados (rango de escala)	Intervención			Comparador			Intervención vs. comparador
		N	Valores (media y DE)		N	Valores (media y DE)		Diferencia de medias (IC 95%); valor p
			Inicio estudio	Final estudio		Inicio estudio	Final estudio	
Ayuda a la decisión vs. No ayuda a la decisión								
Lowenstein 2020 (ECnoA)	Satisfacción con la visita (puntuación 1-5) ^a	30	-	4.8 (0.8)	51	-	4.7 (0.6)	p=0.61
Aplicación de SDM presencial vs. telefónica								
Tanner 2019 (ECnoA)	Satisfacción con decisión (máximo 30 puntos) ^a	69	-	26.7 (2.8)	68	-	24.6 (5.6)	ni
<p>Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados. Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; ni: no informa; SDM: toma de decisiones compartida. ^a La puntuación más alta representa mejores resultados.</p>								

Conclusión sobre la calidad de la evidencia relacionada con la satisfacción de los participantes

Las estrategias de invitación dirigidas para el cribado de CP pueden dar como resultado poca o ninguna diferencia con respecto a la satisfacción de los participantes con su decisión sobre la participación en el cribado en comparación con el uso de material informativo estándar. Esta conclusión se basa en pruebas de baja calidad, dado que el nivel de evidencia del único estudio disponible se redujo en 2 niveles debido a la imprecisión, por tratarse de un ECA con un tamaño de muestra muy reducido.

Se desconoce si el uso de ayudas para la toma de decisiones en un programa de cribado de CP mejora la satisfacción de los participantes con su decisión de participar, en comparación con el uso de materiales informativos estándar. La conclusión se basa en pruebas de muy baja calidad, debido a que esta debió reducirse en 3 niveles al constatarse imprecisión y un riesgo de sesgo muy alto entre los resultados procedentes de un estudio observacional con un número muy bajo de participantes.

Tampoco estamos seguros de si el efecto del modo de prestación del asesoramiento para la toma de decisiones compartida (en persona o por teléfono) influye en la satisfacción de los participantes. Esta conclusión se basa en evidencia de muy baja calidad, que también debió reducirse en 3 niveles debido a la imprecisión y al alto riesgo de sesgo en los resultados aportados por un estudio observacional con un número muy bajo de participantes.

En general, la evidencia con respecto a la satisfacción de los participantes es muy débil para todas las intervenciones investigadas (estrategias de información / invitación, uso de ayudas para la toma de decisiones o modo de realización de la información/asesoramiento).

7.2.3.5. Tasa de participación en el cribado

La información sobre los resultados de la tasa de participación en el cribado procede de un estudio observacional que investigó el efecto de folletos informativos sobre el cribado de CP (289), dos ECA que investigaron diferentes estrategias de invitación para el cribado (278, 280) y tres estudios que evaluaron el efecto de diferentes materiales informativos para las personas elegibles para el cribado (279, 282, 288).

En todos los estudios controlados (ECA: Quaipe 2020 (278), Ruparel 2019 (279), Sharma 2018 (280) y Volk 2020 (282); estudios observacionales: Tanner 2019 (288) y Yoshida 2012 (289) no se informaron sobre diferencias en las tasas de participación en el cribado de CP entre los grupos de estudio que recibieron diferentes estrategias de invitación o información. Un estudio “antes-después” de un solo brazo tampoco mostró cambios en la intención de someterse al cribado después del uso de ayudas para la toma de decisiones (293). Las tablas 64, 65 y 66 resumen los resultados de los estudios incluidos.

Tabla 64. Social: intervenciones informativas/invitación al cribado: resultados para la tasa de participación (ECA / estudios controlados)

Estudio (Diseño)	Operacionalización	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador
		N	n (%)	N	n (%)	Odds ratio (IC 95%)
Invitación dirigida vs. Material de invitación estándar						
Quaife 2020 (ECA)	Participación en TCBD	416 ^a	386 (92.8)	429 ^a	384 (89.7)	1.47(0.91-2.40) ^b ; p=0.17
Consejo telefónico con folleto vs folleto aislado						
Sharma 2018 (ECA)	Decisión de comentar con el médico sobre el TCBD	213	ni	218	ni	1.10 (0.70-1.72); p=ni
Folleto informativo vs. sin folleto						
Yoshida 2012 (ECnoA)	Participación en el cribado en 2011	240	Cribados: 93 (38.8) Consideraban participar: 27 (11.3)	244	Cribados: 92 (37.7) Consideraban participar: 28 (11.5)	ni
<p>Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados. Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado, ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; n: número de pacientes con al menos un evento; ni: no informa; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación. a. Participantes elegibles para la detección con TCBD. b. Razón de posibilidades no ajustada.</p>						

Tabla 65. Social: estrategias/herramientas informativas para las decisiones informada sobre cribado de CP: resultados de la tasa de participación en el cribado (ECA/estudios controlados)

Estudio (Diseño)	Operacionalización	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador
		N	n (%)	N	n (%)	Odds ratio (IC 95%)
Ayuda a la decisión vs. sin ayuda a la decisión						
Volk 2020 (ECA)	Cribado (6 meses seguimiento)	67	57 (85.1)	85	68 (80.0)	1.27 (0.52-3.11); p=0.60
	TAC asignado (6 meses seguimiento)	237	70 (29.5)	238	89 (37.4)	0.70 (0.47-1.03); p=0.07
	Intención de ser cribado al año (evaluación a 1 semana)	233	165 (70.8)	232	151 (65.1)	1.25 (0.83-1.89); p=0.29
Video informativo y folleto vs. folleto solo						
Ruparel 2019 (ECA)	Tasa de realización de TCBD	120	ni (76.7)	109	ni (78.9)	p=0.66
Toma de decisiones compartidas presencial vs. telefónica						
Tanner 2019 (ECnoA)	Tasa de realización de TCBD	69	61 (88.4)	68	60 (88.2)	p=0.98
<p>Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados. Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; n: número de pacientes con al menos un evento; ni: no informa; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación.</p>						

Tabla 66. Social: estrategias/herramientas informativas para informar las decisiones sobre cribado de CP: resultados de la tasa de participación (estudios pre-post no controlados)

Estudio	Operacionalización	Intervención		Comparador		Antes-después
		Inicio del estudio		Final del estudio		
		N	n (%)	N	n (%)	Odds ratio (IC 95%)
Ayuda a la decisión						
Hoffman 2018 (1 brazo)	Intención de ser cribado al año (evaluación a 1 semana)	30	ni	30	19 (63.3)	ni
Reuland 2018 (1 brazo)	Intención de ser cribado	50	27 (54)	50	25 (50)	0.73 (0.54-0.98); p=0.03
<p>Fuente: Tabla adaptada y actualizada de Semlitsch (2020) con información de los estudios citados. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes analizados; n: número de pacientes con al menos un evento; ni: no informa.</p>						

Conclusión sobre la calidad de la evidencia relacionada con la tasa de participación en el cribado

Una estrategia de invitación dirigida para promover la participación en los programas de cribado de CP puede tener poca o ninguna influencia en la tasa de participación, en comparación con el uso de materiales informativos estándar. Esta conclusión se basa en evidencia de baja calidad, que se vio degradada dos niveles debido a la imprecisión de los datos procedentes de un solo ECA de baja muestra. Tampoco podemos asegurar que la distribución de un folleto informativo sobre el cribado de CP influya en la tasa de participación. Esta conclusión se basa en pruebas de muy baja calidad, debido al carácter indirecto de los resultados del estudio realizado en Japón, y a la imprecisión de los datos proporcionados por un pequeño estudio observacional con alto riesgo de sesgo. Del mismo modo, tampoco existe certeza de que una consulta telefónica que complemente los folletos informativos para favorecer la participación, logre aumentar la tasa de participación en comparación con un folleto solo. Esta conclusión se basa en pruebas de muy baja calidad, tanto por el alto riesgo de sesgo como por la imprecisión de los datos procedentes de un pequeño ECA.

El uso de ayudas para la toma de decisiones relacionadas con la participación en el cribado de CP probablemente no influye en la tasa de participación. La conclusión se basa en evidencia de calidad moderada que fue degradada un nivel debido a la imprecisión, ya que los resultados se basan en un ECA con un número reducido de participantes.

No estamos seguros de si el modo de realización de la visita para la toma de decisiones compartida (en persona o por teléfono) influye en la tasa de participación. Esta conclusión se basa en evidencia de muy baja calidad, degradada en tres niveles debido al riesgo muy alto de sesgo y a la imprecisión de los resultados procedentes de un estudio observacional con un número muy reducido de participantes.

El uso combinado de videos y folletos informativos en el proceso de invitación al cribado, aporta poca o ninguna diferencia en la tasa de participación en el cribado de CP, en comparación con el uso de folletos aislado. Esta conclusión se basa en evidencia de baja calidad debido al alto riesgo de sesgo e imprecisión, ya que los resultados se basan en un ECA con un número bajo de participantes.

7.2.4. Análisis de subgrupos

No se planificaron ni se realizaron análisis de subgrupos para esta pregunta de investigación.

7.2.5. Conclusiones

Comparado con los materiales informativos estándar, el uso de ayudas para la toma de decisiones produjo un aumento en el conocimiento de los participantes sobre el cribado de CP y una mayor certeza de decisión con respecto a la participación. El tipo de ayuda para la toma de decisiones o el modo de ejecución (presencial o telefónica) no parece tener un efecto significativo sobre los resultados. Las diferentes estrategias de invitación al cribado no ofrecen resultados distintos sobre el cambio en el conocimiento del cribado de CP o en la satisfacción del participante. El número de ECA y estudios observacionales que han

evaluado la efectividad de diferentes estrategias de información o invitación en cuanto a la participación en los programas de cribado de CP es limitado.

7.3. Discusión

La evidencia actual no es suficiente para evaluar la efectividad de las estrategias informativas o de invitación al cribado de CP. El uso de ayudas a las decisiones sobre el cribado de CP probablemente mejora el conocimiento de los participantes sobre el balance riesgo-beneficio del cribado, incrementado la probabilidad de la certeza en la decisión de participar o no en los programas de cribado. Además, es necesario tener en cuenta que existen variables moderadoras que pueden influir en el efecto que las estrategias de información tendrían en otros contextos. Tanto el contexto cultural más amplio como la diferente organización de los sistemas sanitarios añaden incertidumbre en cuanto a la traslación de los resultados de los estudios a un cribado de CP que se realice en el SNS en España.

A diferencia de otros programas de cribado, la población diana para el cribado de CP no puede ser definida por edad o sexo, sino en base a diferentes factores de riesgo. La identificación e invitación de los candidatos adecuados para la selección es un desafío. Otro aspecto importante de los programas de cribado es informar a los posibles participantes sobre los posibles beneficios y riesgos asociados a las pruebas de cribado. La evidencia actual para guiar las invitaciones a la población y la información general a proporcionar sobre el cribado de CP es en general débil, y no permite una recomendación clara sobre las estrategias más apropiadas.

El uso de herramientas de ayuda para la toma de decisiones compartida puede ser beneficioso en el contexto de los programas de cribado de CP, ya que aumenta el conocimiento de los participantes sobre los beneficios y riesgos reduciendo el conflicto decisional. Sin embargo, para incorporar la toma de decisiones compartida se requiere una adecuada formación de los profesionales sanitarios, la disponibilidad de herramientas basadas en la evidencia y contextualizadas a la realidad española, y recursos de tiempo y personal.

8. Aspectos éticos

8.1. Metodología

8.1.1. Selección de los aspectos éticos a evaluar

Para el desarrollo de este apartado, se tomó como punto de partida el listado de aspectos éticos específicos de las tecnologías de cribado recogido en el manual metodológico de la colaboración europea en evaluación de tecnologías sanitarias (EUnetHTA Core Model®) (267). Este listado incluye 17 criterios organizados en 8 categorías: aspectos éticos generales de la tecnología (3 criterios), autonomía (4 criterios), dignidad e integridad humana (2 criterios), beneficencia/no maleficencia (2 criterios), justicia y equidad (2 criterios), derechos (1 criterio), legislación (1 criterio) y eficacia y precisión (2 criterios). La relevancia específica de cada criterio para este informe fue valorada por un panel de 5 expertos en bioética que de manera independiente y ciega, ponderó su importancia mediante el empleo de una escala numérica (1: menor importancia y 9: máxima importancia o decisiva). Se calculó la puntuación mediana de cada criterio y se seleccionaron todos aquellos que obtuvieron una puntuación global ≥ 7 , puntuación que indica que el criterio es importante y decisivo en relación con la tecnología considerada.

En el anexo 5.1 puede consultarse el detalle completo de los 17 criterios relacionados con los principales aspectos éticos a tener en cuenta el caso de los cribados y en la tabla 67 se indica la escala de valoración utilizada para ponderar la relevancia de los criterios.

Tabla 67. Escala de valoración de los criterios éticos según su importancia

Puntuación	Importancia
1-3	Menor
4-6	Moderada, relevante
7-9	Alta, decisivo

Fuente: elaboración propia.

8.1.2. Identificación y selección de la evidencia científica relevante

Se realizó una búsqueda en Pubmed aplicando filtros de búsqueda y términos específicos del campo de la ética para identificar información relevante que no se hubiera recuperado en las búsquedas realizadas en los otros dominios del informe. En el anexo 5.2 se puede consultar la estrategia de búsqueda utilizada.

La selección de estudios relevantes para cada categoría fue realizada de forma consensuada entre los autores de este dominio, priorizando aquellos cuyos resultados contestaban a los aspectos éticos seleccionados por el panel de expertos. De manera

general, se consideraron de interés aquellos estudios que pudiesen ser aplicables a nuestro sistema sanitario descartando, por tanto, aquellos que estuviesen realizados en poblaciones con importantes diferencias culturales, sociales, etc. respecto a nuestro contexto.

8.1.3. Análisis y síntesis de la evidencia

Se realizó un análisis descriptivo desde el punto de vista principalista, teniendo en cuenta la evidencia considerada en los apartados previos del presente informe sobre la condición clínica, los resultados de eficacia, seguridad y eficiencia y la información complementaria identificada en la búsqueda dirigida.

8.2. Resultados

8.2.1. Resultado de la selección de los aspectos éticos

En la ponderación de la relevancia de los aspectos éticos participaron 5 profesionales expertos en bioética. De los 17 criterios analizados, 8 fueron considerados de importancia alta o decisiva: 2 relacionados con el principio de autonomía, 1 con la beneficencia/no maleficencia, 2 con la justicia y equidad y los 3 restantes con aspectos generales relacionados con la tecnología, eficacia y precisión. En la tabla 68 se muestran las puntuaciones otorgadas por los evaluadores y el nivel de relevancia alcanzado.

Tabla 68. Criterios éticos: puntuaciones otorgadas por los evaluadores

Aspecto	Criterio	Rango			Mediana	Importancia
		1-3	4-6	7-9		
Aspectos éticos generales de la tecnología	1. La tecnología, ¿es nueva e innovadora, complementaria o sustitutiva (total o parcial) de la práctica clínica habitual?	0	3	2	6	Moderada
	2. La tecnología, ¿puede desafiar las convicciones y/o creencias religiosas, culturales o morales de algunos grupos sociales?	1	3	1	6	Moderada
	3. La tecnología y sus aplicaciones ¿pueden tener consecuencias ocultas o imprevistas de para las distintas partes interesadas (pacientes/usuarios, familiares, organizaciones, sociedad, etc)?	0	1	4	8	Alta
Autonomía	4. La implementación o uso de la tecnología, ¿afecta a la capacidad y posibilidad del paciente de ejercer su autonomía?	0	0	5	8	Alta
	5. ¿La tecnología se utiliza en pacientes/ personas especialmente vulnerables?	3	0	2	3	Menor
	6. ¿Existe la necesidad de aportar información específica o de apoyo para respetar la autonomía del paciente cuando se utiliza la tecnología?	0	0	5	9	Alta
	7. ¿La implementación de la tecnología desafía o cambia los valores profesionales, la ética o los roles tradicionales?	3	0	2	3	Menor

Aspecto	Criterio	Rango			Mediana	Importancia
		1-3	4-6	7-9		
Dignidad e integridad humana	8. La implantación o uso de la tecnología ¿afecta a la dignidad humana?	3	1	1	3	Menor
	9. La implantación o uso de la tecnología ¿afecta a la integridad moral, religiosa o cultural del paciente?	3	2	0	2	Menor
Beneficencia / no maleficencia	10. ¿Cuáles son los beneficios y riesgos para los pacientes, y cuál es el balance entre los beneficios y los riesgos cuando se aplica y cuando no se aplica la tecnología? ¿Quién va a equilibrar los riesgos y beneficios en la práctica y cómo?	0	0	5	8	Alta
	11. ¿La tecnología puede perjudicar a otras partes interesadas? ¿Cuáles son los posibles beneficios y riesgos para otras partes interesadas, y cuál es el balance entre ellos? ¿Quién equilibrará los riesgos y beneficios en la práctica y cómo?	1	2	2	6	Moderada
Justicia y equidad	12. ¿Cuáles son las consecuencias de aplicar/no aplicar la tecnología sobre la justicia en el sistema sanitario? ¿Se respetan los principios de equidad, justicia y solidaridad? ¿Cómo afecta la distribución de los recursos a la atención sanitaria? ¿Existen factores que puedan impedir que un grupo o personas accedan a la tecnología?	0	1	4	8	Alta
	13. ¿Cómo se tratan en el sistema sanitario las tecnologías con problemas éticos similares?	0	1	3	7.5	Alta
Derechos	14. ¿La aplicación o uso de la tecnología afecta al ejercicio de los derechos humanos básicos?	1	2	2	6	Moderada
Legislación	15. ¿La legislación y la reglamentación es justa y adecuada para el uso de la tecnología?	1	2	2	6	Moderada
Eficacia y precisión	16. ¿Cuáles son los puntos finales adecuados para la evaluación y cómo deben investigarlos?	0	1	3	8	Alta
	17. ¿Las medidas de precisión se deciden y equilibran de forma transparente y aceptable?	0	0	4	8	Alta

Fuente: elaboración propia.
NOTA: se detallan en negrilla los criterios clasificado como importancia alta y por lo tanto priorizados para el análisis.

8.2.2. Resultado de la identificación de evidencia científica relevante

La búsqueda de información complementaria recuperó 464 referencias una vez eliminados los duplicados. Tras la lectura de los títulos y resúmenes se seleccionaron 21 estudios para su lectura a texto completo cuyas principales características se resumen en el anexo 5.3.

Entre las cuestiones éticas relacionadas con el cribado de CP, la mayoría de los estudios señalaron: 1) desigualdades tanto en el acceso como en la elegibilidad debidas al género, en minorías raciales y étnicas (mayoritariamente raza negra y población afroamericana) y en ciertos grupos vulnerables (bajo nivel socioeconómico y educativo, pacientes con enfermedades mentales); y 2) cuestiones relacionadas con el desequilibrio

en la presentación de la información sobre los beneficios y riesgos del cribado para la toma de decisiones informadas.

Las consideraciones éticas, como el equilibrio entre beneficios y riesgos del programa completo, la equidad en el acceso, el respeto a la autonomía, y el derecho a la intimidad y la confidencialidad son de una importancia crucial. A continuación, se presenta el análisis realizado para uno de los aspectos éticos priorizados para el análisis.

Aspectos relacionados con la tecnología

Un procedimiento de cribado es una intervención médica que se realiza sobre una persona que desconoce que tiene una enfermedad y que normalmente no ha solicitado la intervención. La capacidad técnica para realizar un cribado no implica que sea aceptable desde un punto de vista ético.

Además de los posibles daños derivados del uso previsto de la tecnología (TCBD) en el contexto de un cribado, como son los resultados FP, que conllevarían procedimientos invasivos innecesarios con sus complicaciones asociadas o el riesgo de sobrediagnóstico, también es necesario valorar otras consecuencias imprevistas o menos frecuentes derivadas de su aplicación, como puede ser el riesgo de cáncer inducido por la exposición acumulada a la radiación. Recientemente, se ha estimado que el riesgo de cáncer a lo largo de la vida por la radiación de 10 TCBD anuales sería de 2.6 a 8.1 cánceres por cada 10 000 personas cribadas, aumentando el riesgo al comenzar a edades más tempranas (50-54 años) que a partir de los 65 años (hombres 2.1 y mujeres 5.5 cánceres (50-54 años) *versus* 1.4 y 3.8 cánceres (≥ 65 años) por cada 10 000 personas cribadas). Por cada 100 CP detectados por cribado durante 10 años de estudio, se produciría un cáncer grave inducido por radiación (de pulmón, estómago, colon, hígado, vejiga, tiroides, mama, ovario, útero o leucemia) (74).

Por otra parte, hay que valorar el impacto que este nuevo uso de la TCBD para detectar CP puede tener en otros procesos y en el sistema sanitario, relacionados no solo con el diagnóstico de otras patologías pulmonares (hallazgos incidentales) sino también con otras patologías que requieran de la TCBD para su diagnóstico. En este sentido, en el cribado con TCBD la frecuencia de hallazgos incidentales (pulmonares o extrapulmonares) que requieren evaluación es muy variable en la literatura (4% - 40%), debido en parte a la falta de una definición uniforme y a la ausencia de un criterio común para decidir cuáles deben ser procesables o son clínicamente significativos. Entre los hallazgos más frecuentes se incluyen la calcificación de las arterias coronarias, el aneurisma de la aorta, el enfisema o los procesos inflamatorios o infecciosos. La evaluación de estos hallazgos requiere consultas médicas con especialistas, imágenes adicionales y procedimientos invasivos que conllevan un coste y una carga de trabajo adicional que puede impactar de manera importante tanto en el sistema sanitario como en los pacientes (74, 303).

Finalmente, al igual que sucede con los programas de cribado poblacionales de cáncer implantados en el SNS, no hay que olvidar el componente hereditario de la enfermedad y el efecto que el cribado positivo y diagnóstico de la enfermedad podría tener sobre la familia.

Por ello, se debe sopesar cuidadosamente la ética de realizar una prueba de cribado. Incluso si la evaluación del programa muestra una relación riesgo-beneficio positiva, a nivel individual el daño ocasionado puede superar el beneficio general obtenido.

Autonomía

Los pacientes tienen derecho a la autonomía, lo que implica el derecho a decidir y el derecho a la información pertinente. Dada la dificultad en comunicar riesgos, las personas pueden no comprender todas las implicaciones de su participación en el programa. En los programas de cribado, las estrategias de información integrales basadas en la evidencia son esenciales para garantizar que se cumplen principios éticos como el respeto a la autonomía, que implica que la toma de decisiones debe estar precedida por una información adecuada, suficiente y adaptada a las características de cada persona, también de aquellas con discapacidad (266). Sin embargo, para ser plenamente autónoma, la persona invitada al cribado debe poder comprender todas las alternativas posibles tras los diferentes resultados de las pruebas, los pros y contras de cada opción y ser capaz de dar su consentimiento informado en cada paso. Dependiendo de la edad, hábito tabáquico, comorbilidades, antecedentes familiares y presencia de otros factores de riesgo individuales, no todos los pacientes se van a beneficiar de la misma manera del cribado. Por ello, es esencial que la información proporcionada sea personalizada, de calidad, clara y comprensible (prestando especial atención a las personas con capacidad de comprensión reducida), debiendo presentar de forma equilibrada los beneficios y riesgos de participar o no en el cribado, e incluir entre otros, la importancia de la cesación tabáquica y/o de mantener la abstinencia (304, 305). Sin embargo, la literatura indica que la calidad del proceso de toma de decisiones compartidas sobre el cribado de CP es muy variable e incompleta y se estima que cerca de un tercio de los pacientes presentan algún conflicto relacionado con su decisión. Entre las principales causas se indican el limitado tiempo que los profesionales disponen para este asesoramiento (<3 min), la escasa frecuencia con la que se informa sobre los riesgos del cribado (<30%) y la tendencia a sobrevalorar los beneficios, la limitada explicación de todas las opciones posibles (<33%), o la escasa utilización de herramientas de ayuda a la toma de decisiones (304, 306, 307). Además, hay que tener en cuenta el posible desequilibrio entre la evidencia existente y disponible sobre el cribado de CP y la información que es relevante para los pacientes y que estos desean conocer, como cuándo iniciar y finalizar el cribado o la frecuencia con la que debería ocurrir (305). Todo ello podría socavar el proceso de toma de decisiones y condicionar la autonomía de su decisión.

En un programa de cribado de CP, un abordaje colaborativo entre los profesionales sanitarios y los participantes en el cribado permite que la toma de decisiones se realice de forma conjunta, de acuerdo a los valores y preferencias del paciente e incorporando la mejor evidencia y recomendaciones disponible (49), y la utilización de herramientas de ayuda a la toma de decisiones facilita a los pacientes entender los complejos conceptos del cribado (302).

En línea con las recomendaciones de las sociedades científicas de incorporar en los programas de cribado de CP un asesoramiento integral basado en la evidencia y un proceso de toma de decisiones compartida (30, 59), la evidencia analizada en el dominio social indica

que el asesoramiento y el uso de herramientas de ayuda para la toma de decisiones, como parte del proceso de cribado, aumentan el conocimiento, empoderamiento, participación y confianza en su decisión, y resultan en decisiones que probablemente reflejen sus valores y preferencias. Sin embargo, no existe consenso ni certeza sobre la mejor estrategia para prestar este asesoramiento e integrar las herramientas de ayuda en el proceso de toma de decisiones, ni tampoco sobre el tipo de ayuda o herramienta más eficaz.

Finalmente, en la implementación del cribado de CP es esencial la incorporación de la toma de decisiones compartida, para lo que se requiere mejorar la calidad y consistencia de la información presentada a los pacientes, la formación adecuada de los profesionales sanitarios, la disponibilidad de herramientas de calidad basadas en la evidencia como soportes para la toma de decisiones y contextualizadas a la realidad española, así como recursos de tiempo y personal.

Beneficencia y no maleficencia

La decisión de implementar el programa de cribado de CP requiere una cuidadosa decisión sobre el balance riesgo-beneficio, eficiencia y reasignación de recursos, entre otros. Cuando esta decisión se ha tomado a nivel del sistema, la decisión a nivel de paciente individual recae tanto en el profesional que ofrece el cribado como en el paciente que acepta de forma autónoma participar. Pero para ello, como se comentó anteriormente, se debe proporcionar información objetiva y de calidad sobre los beneficios y riesgos, en un proceso de toma de decisiones compartida. Además, aunque el cribado puede tener un beneficio a nivel poblacional, la mayoría de las personas citadas no se van a beneficiar directamente.

El equilibrio entre los beneficios y los riesgos del cribado de CP con TCBD es complejo, debido en parte, a la gran heterogeneidad y ausencia de consenso sobre aspectos esenciales del proceso, como los criterios de selección, el algoritmo de cribado o el protocolo de manejo de los nódulos detectados en las imágenes TCBD, entre otros.

Por un lado, la evidencia señala que el cribado probablemente evitaría que 5 de cada 1000 personas mueran por CP en un plazo de 10 años (reducción del 20% en (ex) grandes fumadores), pero no produce diferencias en la mortalidad general. Frente a este beneficio se oponen principalmente los daños derivados los FP (en un máximo 15-17 personas de cada 1000 invitadas) y del sobrediagnóstico (entre 1 y 22-67 por cada 1000) por las pruebas y procedimientos diagnósticos invasivos innecesarios. Además de esto, se deben considerar los daños derivados de los hallazgos incidentales (entre 5-41 personas de cada 1000), el aumento del estrés o el desarrollo de cánceres inducidos por radiación (7,74).

Por otro lado, está la dificultad de la identificación y selección de la población diana. Existe un claro consenso en realizar el cribado de CP únicamente en población de alto riesgo. Sin embargo, se ha demostrado que al aplicar los criterios de edad y hábito tabáquico utilizados en el contexto de los ECA a la práctica real, se excluye a un elevado porcentaje de pacientes (40-73%) que presentan un verdadero alto riesgo de CP (308, 309), y se incluyen pacientes que se exponen innecesariamente a los daños del cribado. Todo ello reduce el número de personas que se beneficiarían de la detección precoz y desequilibra el balance riesgo-beneficio, y señala la importancia y necesidad de optimizar los criterios de

selección y de estandarizar el protocolo de cribado y manejo de los hallazgos detectados en las imágenes de la TCBD.

El reconocimiento de estas limitaciones ha potenciado la investigación y desarrollo de estrategias y/o herramientas que tratan de mejorar el balance entre los beneficios y los riesgos (reduciendo los FP y sobrediagnósticos y mejorando la selección de la población candidata a cribado), como son los modelos de predicción del riesgo individual de desarrollar CP (como el PLCOM2012), el sistema *Lung-RADS* de clasificación y manejo de nódulos pulmonares o la utilidad de los biomarcadores moleculares. Fruto de todo ello, en los últimos años diversas sociedades científicas han revisado y actualizado las recomendaciones de cribado, ampliando el rango de edad de la población diana, incorporando la presencia de otros factores de riesgo (exposición ambiental o laboral, presencia de EPOC, antecedentes familiares o personales de CP, entre otros) o los modelos de predicción de riesgo. Sin embargo, persiste la incertidumbre sobre el comportamiento de estos enfoques en la práctica real, porque la evidencia actual no incluye estudios prospectivos de utilidad clínica.

Finalmente, también hay que considerar las posibles consecuencias derivadas de la importante reasignación y utilización de recursos, tanto para los servicios y profesionales implicados como para los pacientes, que se detallan en el principio de justicia y equidad.

Justicia y equidad

Este principio hace referencia a la distribución justa y equitativa de los beneficios, riesgos y costes, aplicando criterios de igualdad y tratando de reducir las causas de discriminación.

En el cribado de CP uno de los principales problemas identificados es la selección de la población diana, ya que, a diferencia de otros programas poblacionales de cribado de cáncer, no se puede definir únicamente en base a la edad y/o sexo, sino que hay que considerar otros factores de riesgo individuales, siendo un gran desafío, la identificación e invitación de los candidatos. En este sentido, podría existir un problema de igualdad en el acceso si no se establecen unos criterios de selección adecuados. Sería cuestionable implementar un programa de cribado solo en fumadores y exfumadores ya que esto supondría un importante agravio para otros grupos de alto riesgo que también obtendrían un beneficio con la intervención, como las personas expuestas al radón en sus domicilios, a carcinógenos en el trabajo o los fumadores pasivos, entre otros. Por otra parte, si no se implementan acciones que mejoren la identificación de la exposición a estos riesgos, estos grupos de personas no tendrían la oportunidad de beneficiarse del cribado; por ejemplo, resultaría imposible identificar la exposición al radón en ausencia de mediciones. Diversos estudios han demostrado que la selección de las personas basada en un rango de edad y límite de tabaquismo excluye a un alto porcentaje de población en verdadero alto riesgo. Por ejemplo, con los criterios de elegibilidad del NLST, se estimó que, de cada 1000 personas en riesgo de desarrollar CP entre la población general de EE.UU., solo 267 serían elegibles para el cribado, es decir, se excluiría al 73% (308). En el estudio Framingham se estimó que <60% de los casos que desarrolló CP cumplía los criterios de la USPSTF (309).

Por otra parte, el tabaquismo es un factor de riesgo conductual muy estigmatizado, que está muy relacionado con factores socioeconómicos, educativos e incluso con la etnia. En la literatura se han identificado desigualdades en la incidencia de CP y en la utilización de servicios (asistenciales o de prevención/promoción de la salud) en ciertas poblaciones vulnerables, especialmente en minorías raciales y en personas pertenecientes a grupos socioeconómicos y educativos desfavorecidos. Se estima que la raza negra, a pesar de tener una menor exposición al tabaco, presenta mayor riesgo de desarrollar CP a edades más tempranas que las personas caucásicas; las personas con VIH tienen una incidencia de CP 3 veces superior a la de la población general y la edad de inicio de la enfermedad es más precoz (25-30 años); las personas con trastornos mentales graves tienen un riesgo de morir por CP entre 2-4 veces mayor debido a una combinación de múltiples factores, entre los que se incluyen una mayor prevalencia de tabaquismo, retrasos en el diagnóstico y desigualdad en la prevención, cribado y tratamiento de cáncer; las exposiciones ambientales y laborales suelen ser más frecuentes en poblaciones minoritarias y en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos, que además de tener mayor prevalencia de tabaquismo, presentan comportamientos de riesgo menos saludables e infrautilizan los servicios médicos, quizás por sus mayores creencias de fatalismo, nihilismo y futilidad de las intervenciones médicas, lo que aumenta la incidencia y mortalidad por CP e impacta de manera negativa en las actividades de prevención como los programas de cribado o de cesación tabáquica (310-312). Estos son aspectos que se deberían considerar en los programas de cesación tabáquica que deberían acompañar al cribado de CP.

Otro aspecto que hay que considerar es la inversión y utilización de recursos (materiales, personales y económicos) necesarios para cubrir la demanda que supondría el programa, así como su coste de oportunidad. La evidencia económica analizada en este informe, señala que para la alternativa más eficiente (cribado bienal de 50-70 años), el impacto presupuestario bruto (a 3 años) sería de 3127.69 millones de euros (impacto neto de 2339.16 millones respecto al escenario actual) y se deberían adquirir 483 equipos de TC, que equivaldría a una inversión de 289.8 millones de euros en los tres primeros años del programa, para cubrir la demanda estimada. Además de las necesidades de dotación de personal (especializado y equipos multidisciplinares), de formación y capacitación específicos, también se ha identificado una importante reasignación de recursos e impacto en la carga de trabajo de los diferentes servicios y equipos implicados, que deberían dedicarse en exclusiva al programa de cribado, lo que podría perjudicar a otros grupos de pacientes, reducir recursos destinados al diagnóstico de otras patologías respiratorias o aumentar el tiempo de espera para consulta y diagnóstico de otras enfermedades respiratorias.

Eficacia y precisión

Este criterio hace referencia a cuestiones relacionadas con el propio informe de evaluación, aspectos relacionados con la determinación de la población diana, las variables finales o las medidas de precisión, el establecimiento de umbrales de corte, sensibilidad o especificidad, entre otros.

En este sentido, la población diana que se ha considerado en este trabajo de evaluación ha sido amplia, para tratar de incorporar a toda la población de alto riesgo de desarrollar

CP y susceptible de beneficiarse del cribado. El CP está muy relacionado con el estilo de vida (hábito tabáquico), pero también existen otros factores que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad. Por tanto, no sería ético centrarse únicamente en la población fumadora y exfumadora por lo que, entre los criterios de inclusión, además de la edad y consumo de tabaco, también se ha considerado la presencia de otros factores de riesgo como la exposición a carcinógenos laborales o ambientales (radón, asbesto, partículas finas, fumadores pasivos, entre otros), la presencia de EPOC y fibrosis pulmonar idiopática o los antecedentes familiares o personales de CP, entre otros. Sin embargo, la evidencia existente sobre estos subgrupos es muy limitada y requiere mayor investigación.

Siguiendo las recomendaciones metodológicas nacionales e internacionales, se han considerado los estudios que aportan la evidencia de mayor calidad (ECA) y se han incluido los desenlaces más relevantes para valorar la efectividad clínica y la mejora de los resultados en salud, como es el beneficio en la mortalidad, tanto general como específica por CP, o los daños derivados de los FP o el riesgo de sobrediagnóstico, entre otros. Como técnica de cribado, además de la TCBD también se ha evaluado la utilidad de los biomarcadores moleculares. Todos estos aspectos se debatieron en la fase de elaboración y revisión del protocolo, en la que participaron 10 profesionales expertos, 8 sociedades científicas y 3 asociaciones de pacientes.

En cuanto a las medidas de precisión, los resultados obtenidos en los estudios han sido muy variables, ya que estos no solo dependen de las características de la población a cribar, sino también del entorno y de los protocolos de cribado. La evidencia indica que entre las limitaciones asociadas a la TCBD se encuentran la elevada tasa de FP y el sobrediagnóstico, que reducen la sensibilidad y especificidad de la prueba, y que en gran medida se deben a la variabilidad de los protocolos de cribado utilizados en los ECA (criterios de positividad, manejo de los nódulos detectados, etc.). Todo ello impacta no solo en los resultados del programa, sino también en los pacientes generando preocupación, ansiedad, estrés y pruebas invasivas innecesarias. En este sentido, para mejorar los resultados y reducir las diferencias entre los programas, en los últimos años se han desarrollado nuevos criterios para la clasificación, seguimiento e intervención de los nódulos pulmonares identificados en una TCBD, realizada en el contexto del cribado de CP en pacientes de alto riesgo. Entre los más aceptados a nivel internacional se encuentra el Sistema de Datos e Informes Pulmonares *Lung-RADS*, que han logrado mejorar la especificidad de la TCBD sin reducir la sensibilidad. Por tanto, para la implementación del cribado de CP es esencial consensuar previamente un protocolo o algoritmo de cribado, en el que se definan los criterios de positividad de los hallazgos en las imágenes de TCBD y estandarice su manejo posterior.

9. Aspectos ambientales

9.1. Metodología

Para responder a la pregunta de investigación referida a las posibles repercusiones ambientales de la puesta en marcha del programa de cribado se partió de una revisión de la literatura para identificar y evaluar los artículos que pudieran contener información relevante sobre estos aspectos (313). Los aspectos ambientales incluyen el análisis de las huellas de carbono, hídrica y ecológica originadas por la tecnología durante su ciclo de vida completo (obtención de materias primas, fabricación, transporte, conservación, uso y gestión de los residuos). Se desarrolló una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE aplicando la estrategia de búsqueda que se detalla en el anexo 6. En paralelo, en el momento de la puesta en marcha del informe, las empresas fabricantes o distribuidoras de las tecnologías evaluadas fueron contactadas para solicitarles información sobre el impacto ambiental de sus tecnologías.

9.2. Resultados

Durante la revisión sistemática se identificaron 29 referencias bibliográficas y tras la lectura de títulos y resúmenes no se identificó ningún estudio referido a las medidas de resultado delimitadas sobre el impacto ambiental de la tecnología evaluada.

La empresa Philips informó sobre las ventajas en la detección, caracterización y seguimiento de CP de la TC basada en tecnología de detección espectral. La información aportada destaca que esta tecnología, permite disponer de una imagen espectral en estudios de tórax de ultra baja dosis para cribado de CP, pero no se menciona ningún aspecto sobre el posible impacto ambiental de la misma.

Por su parte, la empresa Siemens aportó información sobre sus equipos de TC que permiten TCBD gracias a la tecnología de filtro de estaño. Esta tecnología añade un filtro de estaño a la salida del tubo de Rx que puede ponerse o quitarse según el tipo de estudio y que es adicional al filtro pajarita que tienen todos los equipos. El filtro de estaño elimina los fotones de baja energía del espectro de Rx, resultando en un espectro más estrecho y con mayor energía, que protege al paciente de los fotones de baja energía, que serían absorbidos por el paciente sin contribuir a la creación de la imagen. Asimismo, brindó información específica sobre aspectos ambientales, aportando el documento *Environmental Product Declaration* del equipo *SOMATOM go.Up*, en el que se mencionan las ventajas ecológicas de esta tecnología, entre ellas:

- ahorro de energía promedio del 73% para exámenes estándar
- 61% menos de consumo de energía con detectores *Stellar*
- eliminación del uso de plomo de los contrapesos y reducción significativa de la cantidad de plomo para mayor protección del paciente frente a la radiación

- documentación de todas las sustancias contenidas en el producto y su embalaje
- etiquetado de las piezas de plástico para su reciclaje
- instrucciones de desmontaje para reciclaje de alta calidad
- los sistemas TC completos y sus componentes se retiran y reacondicionan
- recogida de productos de acuerdo con las directivas de la UE
- utilización de hasta el 99% de materiales reciclables en el sistema TC
- la declaración ambiental del producto está disponible para su descarga a través de Internet
- el filtro de estaño permite reducir la dosis manteniendo la calidad de imagen para exploraciones sin contraste

En el mismo documento se detalla que el diseño es respetuoso con el medioambiente en todas las fases del ciclo de vida del producto, incluido el material de suministro, la producción y entrega, el uso, mantenimiento y final de vida. Sus procedimientos de diseño de productos cumplen con los requisitos de la *International Electrotechnical Commission* (IEC) (IEC 60601-1-9:2007+A1:2013:“Environmental product design for medical electrical equipment”). En cuanto a la composición de *SOMATOM go.Up*, se detallan los siguientes materiales: materiales inorgánicos, cerámica 1.0%; sustancias orgánicas 1.4%; metales preciosos 0.017%; otros metales y semimetales 1.2%; plásticos 13.0%; otros materiales 0.2%; metales no ferrosos y aleaciones 26.2%; aleaciones ferrosas, aceros 57%. Está construido principalmente de metales y por ello se asegura un alto grado de reciclabilidad. Su peso total es ≤ 1700 kg.

La empresa Siemens también informó que desarrolla el Sistema de Gestión Medioambiental *Siemens Healthineers* con el objetivo de velar por la protección medioambiental, la gestión de la salud y la seguridad (EHS), y que implementa a nivel mundial y está certificada de acuerdo con las normas ISO 14001 y OHSAS 18001.

Debido a la documentación aportada por una de las empresas de la tecnología evaluada (Siemens) es posible disponer de información detallada de los aspectos ambientales relacionados con la tecnología y, por tanto, se recomienda considerar este aspecto dentro del conjunto de las dimensiones evaluadas en este informe, en concordancia con los compromisos asumidos, tanto a nivel internacional como nacional, relacionados con los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS) plasmados en las medidas de la Agenda para el Cambio Climático (314).

10. Necesidades de investigación y actualización del informe

10.1. Metodología

10.1.1. Necesidades de investigación

Con el objetivo de identificar las necesidades de investigación relacionadas con el cribado de CP desde la perspectiva de los agentes implicados (personas de alto riesgo de CP, pacientes con CP, profesionales sanitarios, gestores e investigadores), se siguieron las siguientes etapas:

1. Adaptación y actualización de las necesidades de investigación identificadas en el informe previo de EUnetHTA y en la revisión de la nueva evidencia disponible sobre efectividad y coste-efectividad (incluido el modelo *de novo* para España), además de los aspectos éticos, sociales y organizacionales.
2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación. Se realizó una búsqueda de estudios en bases de datos específicas sobre necesidades de investigación con el fin de complementar las lagunas en la investigación identificadas a partir de la presente revisión. Las bases de datos consultadas fueron: a) base de datos de la *James Lind Alliance*, b) base de datos COMET (*Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*).
3. Líneas de investigación futuras: a partir de la identificación de las necesidades, se elaboraron recomendaciones de investigación siguiendo la metodología empleada a nivel europeo recogida en el documento de consenso desarrollado en la colaboración EUnetHTA para la elaboración de recomendaciones de investigación (80).

La consulta a las fuentes de información se realizó utilizando los términos de búsqueda “*screening lung cancer*”, “*lung neoplasm*”, “*cancer screening*”, “*early detection of cancer*” (tabla 69).

Tabla 69. Bases consultadas para explorar las necesidades de investigación

Base de datos	Plataforma de acceso	Período de búsqueda
Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET)	http://www.comet-initiative.org/	20/11/2021
James Lind Alliance (JLA)	http://www.jla.nihr.ac.uk/	20/11/2021

La búsqueda de estudios publicados en las bases de datos se complementó con búsquedas manuales en Google Scholar y en Pubmed empleando los términos “*low-dose CT screening for lung cancer*”:

10.1.2. Estimación de la fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la fecha de actualización de cada informe de ETS se establece de forma individualizada a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras y la Secretaría de RedETS según el grado de necesidad y/o prioridad. Este informe propone una posible fecha de actualización a partir de la consideración de criterios específicos desarrollados en el marco de la colaboración europea EUnetHTA, lo que permite una aproximación transparente y reproducible. Dichos criterios se detallan en el anexo 7.

En el contexto de la implementación de un programa de cribado poblacional, este proceso es especialmente relevante puesto que es posible que la evidencia existente no sea suficiente para elaborar una recomendación, por requerirse de investigación adicional), o la recomendación propuesta no es fuerte, independientemente de que su sentido sea favorable o desfavorable.

Los criterios concretos que han sido utilizados por el equipo evaluador para proponer una fecha de actualización pertinente incluyen, el ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los estudios en marcha identificados. Otros criterios más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuación del evaluador incluyen: 1) los cambios en los precios de las tecnologías o en los costes operativos, a propósito de cambios organizativos mediados por las TIC (Tecnologías de la Información y la Comunicación) o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad, como los impactos presupuestario y organizativo; 2) cambios en la situación epidemiológica, expresados por las variaciones en la prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes tanto por incrementar el número de usuarios como la utilización más intensa de los recursos sanitarios. Dichos criterios se detallan en el anexo 7.

10.2. Resultados

10.2.1. Necesidades de investigación identificadas a partir de la adaptación y actualización del informe de EUnetHTA

Las principales necesidades de investigación identificadas referidas a efectividad, coste-efectividad (incluido el modelo *de novo* para España) y aspectos éticos, sociales, organizacionales y ambientales del cribado de CP mediante TCBD y biomarcadores moleculares en población de alto riesgo, se enumeran a continuación, según objetivos:

Respecto a efectividad y seguridad

1. Realizar estudios con metodología robusta para conocer el riesgo-beneficio del cribado de CP mediante TCBD, en personas con riesgo elevado de CP (sin CP confirmado o sospechado) que incluyan modelos en los que además del tabaquismo se consideren otros factores de riesgo individuales (exposición a carcinógenos ocupacionales o ambientales, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática o antecedentes familiares de CP), además del tabaquismo, en comparación con la ausencia de cribado. El diseño de

los estudios será observacional para examinar el riesgo asociado con una presunta exposición o bien ECA si la exposición es un factor de riesgo comprobado.

2. Investigar el riesgo-beneficio del cribado de CP, mediante el uso combinado de biomarcadores y TCBD, en personas con riesgo elevado de CP (sin CP confirmado o sospechado) en comparación con la detección con la TCBD sola. En cuanto a su diseño, los estudios deberían ser observacionales o de viabilidad, cuando se trate de identificar las propiedades de pronóstico y/o diagnóstico de un biomarcador como prueba de cribado, o ECA cuando exista un conocimiento suficiente sobre biomarcadores adecuados y válidos.
3. Analizar el riesgo-beneficio del cribado de CP con TCBD en intervalos de cribado aumentados (> 1 año) en personas con riesgo elevado de CP (sin CP confirmado o sospechado) en comparación con el cribado anual. El diseño del estudio adecuado debería ser ECA (idealmente basado en estudios de modelado). Actualmente está en desarrollo el estudio 4-IN THE LUNG RUN (<https://cordis.europa.eu/project/id/848294/de>) (inicio 12/20220 a 12/2024, liderado por Países Bajos) para aportar evidencia sobre esta incertidumbre.

Respecto al coste-efectividad y al análisis de impacto presupuestario

El desarrollo del modelo de coste-efectividad y la estimación del impacto presupuestario para el SNS reveló la falta de datos españoles que hubiera sido deseable conocer para una mejor implementación de estos estudios en nuestro contexto. Estos datos son: a) utilidades por estados de salud asociados a CP obtenidas de población española; b) información sobre pérdidas de productividad debido a morbilidad por estado de salud en población española; c) distribución de los diferentes tratamientos utilizados en CP para cada estadio de la enfermedad; d) número de equipos de TC disponibles en los hospitales públicos en España; e) número de sujetos que cumplen criterios de selección y forma de identificarlos fácilmente con las herramientas disponibles actualmente por los sistemas de información de los servicios regionales de salud en España.

Respecto a consideraciones éticas, sociales, organizacionales y ambientales relacionadas con la tecnología

Realizar ECAs para evaluar mejor la efectividad, en términos de participación, de la implementación de un proceso de toma de decisiones compartida en el contexto de un programa de cribado de CP en personas con riesgo elevado de CP (sin CP confirmado o sospechado), en comparación con la no realización de un proceso de toma de decisiones compartida antes de la exploración con TCBD, incluyendo como medidas de resultado el empoderamiento, el aumento del conocimiento, la toma de decisiones informada, la satisfacción, la tasa de participación y la tasa de abandono tabáquico. La evidencia actual sobre la efectividad de las estrategias informativas o de invitación al cribado de CP es insuficiente para establecer esa relación, aunque el uso de ayudas a las decisiones sobre el cribado de CP probablemente mejora el conocimiento de los participantes sobre el balance riesgo/beneficio del cribado, incrementando la probabilidad de la certeza en la decisión sobre si participar o no en el programa de cribado.

En términos organizativos, sería necesario concretar aspectos esenciales como la identificación de la población diana (fuentes de datos, información sobre el hábito tabáquico), la optimización de los criterios de selección (modelos de predicción de riesgo), la duración y frecuencia del cribado (intervalo de cribado general o personalizado), consensuar un protocolo de cribado (estrategia de derivación diagnóstica, herramientas para la lectura de las imágenes), la potencial aplicación de los biomarcadores, la integración eficaz de las estrategias de cesación tabáquica o la organización de un sistema administrativo para contactar con los pacientes, mejorar la adhesión al programa y evitar pérdidas, entre otros. El desarrollo de programas piloto podría aportar evidencia relevante sobre estas incertidumbres.

10.2.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación

Entre todas las webs específicas y fuentes de datos se localizaron 6 estudios. En la web de COMET y en la base de datos de la JLA, no se identificaron estudios sobre cribado de CP. Asimismo, se referencia una guía del *National Health Institute (NHS)* del *England National Cancer Programme (250)*, ya incluida en el informe de revisión de EUnetHTA. En las búsquedas manuales a través de PubMed y *Google Scholar* se identificaron 12 estudios, que tras la lectura a texto completo se incluyeron 6 estudios (103, 262, 268, 315-317)

Las principales necesidades de investigación y características de los estudios se muestran en la tabla 70.

Tabla 70. Necesidades de investigación en cribado de CP con TCBD. Principales características de los estudios incluidos

Estudio	Objetivo	Diseño / Tipo de Estudio	Población	Principales hallazgos
Crosbie et al, 2020	Presentar el ensayo de cribado pulmonar de Yorkshire (YLST), que abordará cuestiones clave de relevancia para la implementación del cribado.	ECA. Intervención: cribado con TCBD en comparación con los no invitados (población de control). Evaluación del efecto de la invitación al cribado sobre las tasas de tabaquismo en ambos grupos.	Pacientes entre 55 y 80 años fumadores atendidos por médicos generalistas en Leeds (Reino Unido).	<ul style="list-style-type: none"> • Se necesita investigar las razones por las que, a pesar de la evidencia convincente de la reducción de la mortalidad en grandes ECA, los estudios anteriores no han demostrado mejorar los resultados del CP en toda la población invitada a la detección. • Estudiar mejor los aspectos metodológicos susceptibles de riesgo de sesgo en la muestra, ya que los estudios previos muestran efectos contradictorios del cribado sobre los comportamientos relacionados con el tabaquismo y ofrecen niveles bajos de apoyo para la cesación de este hábito.
van Meerbeeck and Frank, 2021	Revisar la evidencia reciente en el cribado de CP con TCBD y describir los problemas asociados con su implementación en Europa.	Revisión narrativa. Hoja de ruta: opinión de líderes expertos y autoridades sanitarias europeas en el marco del Plan Europeo de lucha contra el cáncer.	Población de riesgo y fumadora actual.	<ul style="list-style-type: none"> • Los estudios futuros deben centrarse en evaluar la eficacia y la implementación de la terapia combinada de asesoramiento y farmacoterapia para optimizar el abandono del hábito de fumar durante el programa de detección de CP mediante TCBD. • Se necesitan estudios de implementación a gran escala a nivel nacional y europeo, para abordar temas abiertos como selección óptima de participantes, intervalo y duración óptima de cribado, integración de programas para dejar de fumar y el papel de los biomarcadores, ya sea como prueba complementaria antes de la TCBD o para ayudar en la toma de decisiones una vez que se encuentra un nódulo no calcificado.
Oudkerk et al, 2021	Discutir la evidencia actual que respalda la efectividad de la implementación de programas nacionales de cribado de CP, describir las oportunidades que ofrece la inteligencia artificial y presentar un marco de planificación para la futura implementación (SPIRAL) de programas de cribado de CP basada en TCBD.	Revisión narrativa para identificación de la población objetivo, reclutamiento, frecuencia, intervenciones integradas para dejar de fumar, costes y diferencias de sexo.	Población de ambos sexos considerados con alto riesgo de CP.	<p>Principios rectores para la investigación en implementación de programas de cribado de CP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollar metodologías para la identificación de población de alto riesgo en atención primaria y para definir estrategias óptimas de invitación/reclutamiento de personas de alto riesgo difíciles de alcanzar, para incrementar la tasa de participación. • Establecer protocolos de detección de los nódulos a través de TCBD, control de garantía de calidad y sistemas de gestión de detección online. • Establecer frecuencia de cribado: anual vs. bial basadas en el resultado de la primera exploración con TCBD, y los factores de riesgo del paciente, que permitan intervalos de cribado personalizados utilizando TCBD inicial y/o biomarcadores sanguíneos.. • Implicaciones de las diferencias de sexo debido a las diferencias de supervivencia a 5 años que son significativamente más favorables en mujeres que en hombres. Los estudios futuros podrían ayudar a establecer si el uso de diferentes pautas de cribado de CP para hombres y mujeres podría mejorar el rendimiento de la detección. • Costo-efectividad del cribado basada en estimaciones de riesgo, combinando TCBD con abandono del hábito de fumar. • Estimar los resultados de salud a largo plazo, incluidos los beneficios y riesgos.

Estudio	Objetivo	Diseño / Tipo de Estudio	Población	Principales hallazgos
Quaife et al, 2021	Resumir críticamente la evidencia de las respuestas psicológicas experimentadas a lo largo del cribado con TCBD, describir su magnitud, duración y relevancia clínica, y extraer diferentes aspectos del diseño de medición cruciales para su interpretación. Discutir la evidencia disponible de las diferencias individuales en la respuesta psicológica, así como las intervenciones diseñadas para promover el bienestar psicológico.	Revisión narrativa. Medidas de resultado específicas: Consecuencias de cribado de CP (COS-LC); Preocupación por CP (adaptado de <i>Lerman's Cancer Worry Scale</i>); Estrés por CP (<i>Impact of Event Scale</i> : IES); Percepción afectiva del riesgo; <i>Distress</i> (NCCN Distress Thermometer); Miedo al CP (adaptado de PCQ) Medidas genéricas: medicina ansiolítica y antidepressiva; ansiedad y depresión; HRQoL.	N= 11615 Población de riesgo y fumadora. Participantes de cribado de CP con TCBD y grupo control mayores de 50 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Es necesario desarrollar más investigación en los servicios de cribado de CP con TCBD del mundo real, priorizando el uso de medidas específicas diseñadas para medir el estrés relacionado con el CP (por ejemplo, la escala de preocupación por el cáncer), los 'eventos' de detección y comunicación de resultados (como el IES y el COS-LC), así como aquellos sensibles a la ansiedad clínicamente significativa (como el HADS) para monitorizar los resultados y probar las intervenciones de comunicación basadas en evidencia que permitan promover el bienestar psicológico. • Estudios psicométricos para comprender cuantitativamente la frecuencia, duración y magnitud de las posibles respuestas emocionales y cognitivas positivas del cribado con TCBD para medir de manera fiable los diferentes tipos de respuesta. • Se necesitan estudios cualitativos exploratorios con participantes de cribado y profesionales de la salud para comprender las prácticas de comunicación, las preferencias y los resultados actuales en el contexto del cribado de CP con TCBD, especialmente para aquellos bajo vigilancia de nódulos pulmonares o sometidos a pruebas de diagnóstico. Esta investigación podría estar dirigida por el modelo conceptual de comunicación centrada en la persona para el nódulo pulmonar incidental (318) con el fin de construir evidencia y probar intervenciones de comunicación destinadas a promover el bienestar psicológico y beneficio de los pacientes.
ten Haaf et al, 2021	Discutir el potencial de los enfoques de estratificación del riesgo en los programas de cribado de CP en: 1) la identificación de las personas elegibles mediante modelos de predicción de riesgos; 2) invitación individual y estrategias de comunicación de riesgos; 3) determinación del intervalo de cribado; 4) potencial aplicación de biomarcadores.	Revisión narrativa.	Personas con antecedentes de tabaquismo.	<ul style="list-style-type: none"> • Se necesitan estudios robustos sobre algoritmos de reconocimiento de imágenes y modelos de predicción de riesgos a través del aprendizaje automático y otros métodos basados en inteligencia artificial para mejorar aún más la sensibilidad de la detección por TCBD y disminuir la carga de trabajo del radiólogo, ya que los estudios existentes tienen un riesgo de sesgo debido al cumplimiento deficiente de los estándares de información y transparencia (validez externa). • Priorizar la investigación sobre la incorporación del riesgo de una persona de desarrollar CP y sus potenciales beneficios y riesgos. • Estudios para personalizar el intervalo de cribado desde enfoques más dinámicos en función de la enfermedad, ya que en la práctica clínica predomina el cribado oportunista.
van der Aalts et al, 2020	Discutir los temas más importantes relacionados con la implementación generalizada del cribado de CP con TCBD.	Revisión narrativa.	Cribado poblacional basado en la personalización del riesgo en base a: edad, antecedente de tabaquismo, diferencias de género, intervalo de cribado, información de la TC sobre CP, enfermedad coronaria o EPOC.	<ul style="list-style-type: none"> • Se requiere más investigación e intercambio de experiencias para desarrollar enfoques de reclutamiento adecuados que sean útiles para la implementación a gran escala del cribado de CP mediante TCBD. • Más investigación para identificar los umbrales óptimos para la selección de pacientes elegibles basada en el riesgo, en programas de cribado de CP. • Investigar el mejor tipo de intervención personalizada para establecer la frecuencia, modalidad o contenido de la comunicación en una población de fumadores con alto riesgo de desarrollar CP.

Fuente: Elaboración propia

Abreviaturas: CP: cáncer de pulmón; COS-LC: *consequences of screening in lung cancer* EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HRQoL: *Health related quality of life*; JLA-PSPs: *James Lind Alliance Priority Setting Partnership*; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; PCQ: *Psychological Capital Questionnaire*; TCBD: *Tomografía computarizada de baja dosis de radiación*, YLST: *Yorkshire Lung Screening Trial*.

10.3. Discusión

La realización de un informe de ETS consume tiempo y recursos, proporcionando una instantánea del conocimiento válido disponible en el momento de la incorporación de los datos, extraídos y estimados a partir de las fuentes de información identificadas durante la última búsqueda. Tanto la omisión de estudios existentes, como la publicación de nuevos estudios, podrían conducir a cambios en las conclusiones y/o recomendaciones de los informes, transformándolos en no válidos o desactualizados, respectivamente; comprometiendo las decisiones y condicionando las consecuencias sobre la sociedad, los pacientes, los profesionales y la industria sanitaria.

Existen por tanto, razones claras e importantes para actualizar, a corto o medio plazo, algunos de los informes de ETS, ya sea total o parcialmente (subpoblación, efectividad, seguridad, coste-efectividad, ...) especialmente cuando: 1) las conclusiones no permiten elaborar una recomendación de cobertura por requerir investigación adicional, debiendo limitar su uso al ámbito investigador; o cuando 2) no es posible adoptar una recomendación firme (fuerte en la terminología GRADE), independientemente de que esta sea favorable o desfavorable. Más a largo plazo, incluso algunos informes con recomendaciones previas fuertes a favor podrían ser susceptibles de ser revisados, ante la posibilidad de considerar decisiones de desinversión. La adopción de nuevos métodos de investigación también podría jugar un papel en esta consideración (319).

En cualquier caso, se considera que la decisión sobre la fecha de actualización de los informes de ETS debería ser individualizada en función del tipo de informe y de las necesidades requeridas por el sistema sanitario o los gestores de salud, aplicando conjuntamente los criterios de disponibilidad de nueva información procedente de la literatura o del mundo real (efectos, seguridad, costes, aceptabilidad) y de necesidad/prioridad para el decisor; con la consideración complementaria de la posible mejora metodológica o extensión de las dimensiones que fueran precisas en cada momento. Por lo tanto, en el marco del funcionamiento de RedETS, esta decisión debería ser tomada conjuntamente entre la/s agencia/s evaluadora/s encargada/s del informe, que podrían proponer una fecha razonable, y la autoridad sanitaria, que señalaría el grado de necesidad y/o prioridad sanitaria.

10.4. Recomendaciones

10.4.1. Recomendaciones para futuras investigaciones

De acuerdo con la evidencia científica identificada para el presente informe, el grupo elaborador establece las siguientes áreas de incertidumbre sobre las que se considera oportuno realizar futuras investigaciones:

1. Estudios con metodología robusta o programas piloto para evaluar el riesgo-beneficio del cribado de CP en distintos contextos: 1) cribado mediante TCBD frente a ausencia de cribado, en personas de alto riesgo de CP (sin CP confirmado o sospechado) que incluyan además del tabaquismo otros factores de riesgo

individuales; 2) cribado con biomarcadores frente a cribado con TCBD, en personas con riesgo elevado de CP (sin CP confirmado o sospechado); 3) cribado con TCBD en intervalos de cribado aumentados (> 1 año) frente a cribado anual, en personas con riesgo elevado de CP (sin CP confirmado o sospechado).

2. Para futuros estudios de coste-efectividad en España, se requieren investigaciones en el ámbito español, que estimen las utilidades por estados de salud asociados al CP, las pérdidas de productividad, debido a morbilidad, para cada estado de salud, la distribución de los diferentes tratamientos utilizados en CP en los diferentes estadios de la enfermedad, así como de los programas/tratamientos de deshabituación tabáquica, el número de equipos de TCBD disponibles en los hospitales públicos, el número de sujetos que cumplan criterios de selección, y que determinen una forma sencilla de identificar a la población susceptible de ser cribada, teniendo en cuenta las herramientas disponibles en el SNS.
3. Estudios con diseño de ECA para evaluar la efectividad de un proceso de toma de decisiones compartida en el contexto de un programa de cribado de CP, en términos de participación, frente a la ausencia de este tipo de procesos.
4. Estudios o programas piloto que identifiquen aspectos claves en cuestiones organizativas como la identificación de la población diana, los criterios de selección y vías de contacto, el desarrollo de un protocolo de cribado, que incluya el manejo de todas las lesiones pulmonares detectadas por la prueba de cribado, y la implementación de estrategias de cesación tabáquica y de mejora de la adhesión y seguimiento del programa, especialmente de hombres con baja percepción de riesgo (320).

10.4.2. Recomendaciones para la actualización del informe

Para establecer una fecha de actualización de este informe, se ha tenido en cuenta el progresivo aumento de publicaciones y el número de estudios en marcha que puedan proporcionar resultados de interés en los próximos años.

Se han identificado varios estudios en marcha sobre el cribado de CP en distintos países, que se prevé que finalicen en los próximos años (ver tabla 3). Concretamente, la fecha de finalización de los estudios europeos en marcha se estima para 2028. Además, en los últimos 5 años se ha observado un aumento en el ritmo de publicación, en términos de coste-efectividad, ya que el 57% de los artículos posteriores a 2017 se publicaron entre 2020 y 2021. Por todo ello se propone analizar el estado de la evidencia científica disponible en 7 años (2029) de cara a valorar la pertinencia de actualizar este informe. Esta propuesta constituye una sugerencia a valorar dentro del Plan anual de Trabajo de la RedETS.

11. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional

Para valorar la posible inclusión del cribado de CP en el SNS, se han utilizado los requisitos consensuados específicamente para España relativos a la implementación de programas poblacionales de cribado recogidos en el Documento Marco de Cribado Poblacional y analizado su grado de cumplimiento (4).

En síntesis, se trata de 18 criterios principales agrupados en cuatro categorías relativas a la enfermedad, a la prueba inicial de cribado, al diagnóstico de confirmación y tratamiento y al programa.

En el anexo 8 se describen los requisitos esenciales para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional agrupados en sus correspondientes categorías y en la tabla 71 se responde específicamente cada criterio y se muestra su grado de cumplimiento.

Tabla 71. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional en el SNS			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	<p>1. ¿La enfermedad a cribar es un importante problema para la salud?</p> <p><i>La enfermedad objeto de cribado debe ser un importante problema de salud pública en cuanto a carga de enfermedad, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y el coste social.</i></p>	<p>Si. El cáncer de pulmón es un tumor muy frecuente, el segundo más diagnosticado en el mundo con más de 2 millones de casos nuevos en 2020 (11.4% del total). Es el tercer tumor más frecuente en España tanto en hombres como en mujeres, estimando que en 2022 se diagnostiquen 30 948 casos nuevos en la población general (22 316 casos en hombres y 8632 en mujeres), en 2030 más de 35 100 casos y en 2040 alrededor de 39 500 casos. Sin embargo, debido a su alta mortalidad, su prevalencia a los 5 años es relativamente baja (41 143 pacientes en 2020).</p> <p>El CP se trata de uno de los tumores con peor pronóstico. En términos de mortalidad, es la primera causa de muerte por cáncer, tanto a nivel mundial (18% del total de muertes por cáncer) como en España (19.4%; 24.7% en hombres y 11.6% en mujeres). En 2020 fue la causa de muerte por cáncer en España más frecuente en los hombres (16 615 fallecimientos) y la segunda en las mujeres (5303 fallecimientos), observando un fuerte incremento de la mortalidad en las mujeres debido a su incorporación más tardía al hábito tabáquico y una tendencia descendente en los hombres. En 2040 se estima que se produzcan cerca de 32 000 fallecimientos por CP en España. En términos de supervivencia, menos del 13% de los hombres y menos del 18% de las mujeres sobreviven más de 5 años (supervivencia neta estandarizada por edad).</p> <p>En las últimas décadas se ha producido una variación en la prevalencia de algunos factores de riesgo, como el tabaquismo, que se ha reducido en los hombres, pero ha aumentado en las mujeres, por lo que se prevé un incremento en la incidencia y mortalidad del cáncer en las mujeres debido en parte a este incremento en el hábito tabáquico. Pese a todo, en España el consumo de tabaco continúa siendo superior en los hombres, con un 23.3% de fumadores diarios entre los hombres y un 16.4% entre las mujeres. Por ello, junto con el periodo de latencia entre la exposición al tabaco y la aparición del tumor, las incidencias de los cánceres relacionados con el tabaco son todavía muy superiores en los hombres. Sin embargo, es muy probable que la incidencia de estos cánceres en las mujeres siga incrementándose en los próximos años.</p>	√
	<p>2. ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p> <p><i>La enfermedad debe estar bien definida, con criterios diagnósticos claros, y ser explícita la frontera de lo que se clasifica como enfermedad de lo que no lo es, con un criterio diagnóstico dicotómico.</i></p>	<p>Si. Existen numerosas guías de práctica clínica, criterios y algoritmos diagnósticos bien definidos para el estadiaje y clasificación histopatológica de la enfermedad.</p> <p>Si. La fisiopatología del CP es compleja, debido a la compleja interacción entre los factores de riesgo (tabaquismo, exposición a carcinógenos y factores genéticos), además de la diversidad existente en la conducta biológica y evolución de estos tumores. El riesgo de desarrollar CP depende en gran medida de la edad y el tabaquismo, que se estima que representa el 90% de todos los CP. El riesgo de CP en fumadores es unas 20 veces superior que en los no fumadores y aumenta con la cantidad acumulada y la duración del tabaquismo. El tabaquismo pasivo también se asocia a un mayor riesgo de CP, de manera que la exposición al humo del tabaco en los no fumadores aumenta su riesgo en un 20-30% comparado con los nunca fumadores no expuestos al humo pasivo. Además, el riesgo se agrava con la exposición ambiental o laboral a otros carcinógenos (como radón, asbesto, arsénico o hidrocarburos aromáticos), la presencia de enfermedades pulmonares (como la EPOC o la fibrosis pulmonar idiopática) o los antecedentes familiares de CP.</p> <p>La sospecha inicial dependerá generalmente de la edad del paciente y grado de exposición a los factores de riesgo. La sintomatología de la enfermedad es muy variable e inespecífica, y en las fases precoces puede estar ausente (5-15%), lo que dificulta su diagnóstico precoz y hace que la mayoría de los pacientes sean diagnosticados en estadios avanzados (>65%). La clínica va a depender del tipo histológico, de la localización y tamaño del tumor, de la presencia de metástasis o de la presencia de síndromes para-neoplásicos. Entre las principales manifestaciones clínicas de inicio se incluye, entre otros, la tos (50-75%), hemoptisis (15-30%), disnea (25-40%), dolor torácico (20-40%), anorexia y pérdida de peso (20-30%), dolor óseo (5-15%) o síndrome para-neoplásico (0-10%). El objetivo de la evaluación inicial es determinar la extensión y estadio de la enfermedad; la localización y modalidad óptima de biopsia; subtipo histológico específico; presencia de comorbilidades y síndromes para-neoplásicos; valores y preferencia del paciente con respecto al tratamiento.</p> <p>Para realizar el diagnóstico se recomienda utilizar el método menos invasivo, dependiendo su elección de la ubicación de la lesión primaria y las posibles metástasis. Las técnicas y procedimientos de diagnóstico incluyen: citología de esputo, broncoscopia flexible (para lesiones centrales), ultrasonido endobronquial (lesiones periféricas), aspiración de tejido transtorácico con aguja (para lesiones no accesibles por broncoscopia), biopsia (lesiones pleurales) y cirugía. Ante la sospecha de la enfermedad se realizan pruebas de imagen no invasivas: i) tomografía computarizada de tórax con extensión a la parte superior del abdomen hasta las glándulas suprarrenales, que identifica la extensión del tumor, su ubicación y afectación de los ganglios linfáticos, proporciona información anatómica precisa del tumor dentro del tórax y orienta el lugar óptimo para realizar la biopsia; y ii) PET o PET/TC que proporciona información sobre la actividad metabólica del tumor primario, la afectación mediastínica y las posibles metástasis a distancia, está dirigida a los lugares potenciales de metástasis cuando hay síntomas o hallazgos focales o cuando la TC muestra evidencia de enfermedad avanzada. En función de los resultados obtenidos se realizan procedimientos más invasivos (no quirúrgicos o quirúrgicos) para la confirmación patológica de malignidad, clasificación y estadiaje de las lesiones sospechosas y diferenciación histológica.</p>	√

<p>Enfermedad</p>	<p>3. ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado en la intervención?</p> <p><i>Debe existir un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente como para que sea factible la realización del proceso de cribado completo. Este periodo de latencia debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (> 80%).</i></p> <p><i>Debe existir un marcador o factor de riesgo detectable en periodo de latencia y su relación con la enfermedad debe ser directa y causal.</i></p>	<p>Parcialmente. La evidencia analizada, procedente de los estudios pilotos e informes previos de evaluación, indica que la TCBD permite detectar en un alto porcentaje de casos el CP en una fase temprana (presintomática) lo que permite aplicar un tratamiento potencialmente curativo. Sin embargo, respecto a la velocidad de crecimiento y comparado con otros carcinomas como el de mama, que presenta un tiempo medio de duplicación de unos 250 días, el ritmo de crecimiento del CP es alto. Para el CPCNP el tiempo medio de duplicación es de unos 190 días y el tiempo de permanencia de unos 180 días, y para el CPCP el tiempo medio de duplicación es de unos 50 días y el de permanencia de unos 90 días. No obstante, también hay que tener en cuenta que existe una proporción de tumores que presentan una evolución agresiva a fases avanzadas (cáncer de intervalo) y por tanto un periodo de latencia menor. El grado de cumplimiento de este criterio se verá influido en gran medida por el protocolo e intervalo de cribado establecido.</p> <p>La evidencia existente sobre la utilidad clínica de los paneles de biomarcadores (anticuerpos, células tumorales circulantes (CTC), células circulantes libres de ácidos nucleicos (ctDNA, micro ARN) como herramienta diagnóstica (prueba pre-cribado) para determinar la elegibilidad de las personas para cribado es limitada e insuficiente para justificar su uso en la práctica clínica.</p> <p>Por todo ello, se considera que el grado de cumplimiento de este criterio es parcial.</p>	<p>≈ (perido latencia)</p> <p>X (marcador)</p>
	<p>4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?</p> <p><i>Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas: los costes y beneficios del cribado y las actividades de intervención derivadas, siempre se deben evaluar respecto a otras estrategias alternativas de control de la enfermedad.</i></p>	<p>La principal medida de prevención primaria sería abandonar el hábito tabáquico, que es con diferencia la causa evitable más importante del CP, responsable del 90% de los casos en los hombres y del 80% en las mujeres. En nuestro sistema sanitario existen unidades y programas de deshabitación tabáquica cuya relación coste-efectividad está demostrada, sin embargo, su grado de implantación a nivel nacional es muy variable y heterogéneo, en general, presentan una baja tasa de adherencia y un bajo porcentaje de éxito.</p> <p>Otras medidas relacionadas con el tabaco incluirían la educación y prevención del inicio del hábito tabáquico y la prevención de la exposición pasiva al humo del tabaco.</p> <p>La reducción o eliminación de las exposiciones a cancerígenos pulmonares en los lugares de trabajo (asbesto, arsénico, níquel o cromo) y la reducción o eliminación de la exposición al radón en los hogares y ambientes cerrados podrían contribuir también a la prevención del CP.</p> <p>Según la Estrategia Nacional contra el Cáncer, es necesario mejorar la efectividad de las estrategias de lucha anti-tabáquica y reforzar las medidas de prevención y protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos durante el trabajo. Por otro lado, el objetivo número 5 planteado en dicha estrategia es evaluar el impacto sobre la salud de la exposición al radón en la población española y desarrollar acciones encaminadas a reducir dicho impacto.</p>	<p>≈</p>
<p>Prueba de cribado</p>	<p>5. ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?</p> <p><i>La prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.</i></p>	<p>Sí. La prueba inicial de cribado consiste en la obtención de imágenes de alta resolución de los pulmones, mediante TCBD. La realización de la prueba es sencilla y segura, aunque existe controversia sobre el riesgo asociado a las exposiciones de radiación sucesivas. Se estima que el riesgo de cáncer a lo largo de la vida atribuible a la radiación anual de la TCBD durante 10 años varía entre 0.3 y 0.8 cánceres (pulmón, estómago, colon, hígado, vejiga, tiroides, mama, ovarios, útero o leucemia) por cada 1000 personas cribadas, y que en términos generales se producirá un cáncer inducido por radiación por cada 100 CP detectados por las pruebas anuales de cribado durante 10 años.</p> <p>También se investiga la utilidad de otras pruebas en combinación con la TCBD, como los paneles de biomarcadores moleculares relacionados con la detección del CP (anticuerpos, células tumorales circulantes (CTC), células circulantes libres de ácidos nucleicos (ctDNA, micro ARN), compuestos volátiles, entre otros), cuya obtención también se considera segura (muestras de sangre/plasma o aire exhalado), sin embargo, muchos de ellos se encuentran en fase de investigación y en el momento actual la evidencia es insuficiente para justificar su uso en la práctica clínica o para implementarse de forma fiable en un programa de cribado.</p>	<p>√</p>

<p>Prueba de cribado</p>	<p>6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?</p> <p><i>La prueba debe ser válida, es decir, debe medir realmente aquello que se quiere medir. La validez incluye los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Es importante seleccionar métodos que ofrezcan la menor tasa de falsos positivos posible, sin sacrificar el valor predictivo positivo. La prueba debe ser reproducible y fiable, es decir, debe existir una alta concordancia en su interpretación por uno o varios profesionales sanitarios. La prueba debe ser eficiente y que minimice los costes.</i></p>	<p>Parcialmente. La evidencia analizada muestra una gran variabilidad entre los estudios. Un reciente informe de evaluación realizado por la AHRQ (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>) en 2021 estimó que la sensibilidad de la TCBD varió entre 59-95% (media 80.3%) y la especificidad entre el 26-99% (media: 76.4%) (datos procedentes de 7 ECA, n=40 792 pac); el VPP entre el 3.3-43.5% (media: 21.3%, 10 estudios, 48 500 pac) y el VPN entre 97.7-99.9% (media 99.2%, 7 ECA, 40 792 pac). El porcentaje de FP varió entre el 8-27% en la ronda basal y entre el 0.6-27.2% en las rondas de incidencia (n=1 156 544) que en general, fueron disminuyendo en cada ronda y el sobrediagnóstico se estimó entre el 0-67.2% (n=95 290 pac). La tasa global de detección del cribado anual con TCBD fue próxima al 5% (rango: 3.1-8.2) comparado con el 3.6% del grupo no cribado (rango: 1.8-5.6%).</p> <p>La heterogeneidad existente en los estudios con respecto a los criterios de selección de los participantes, el protocolo radiológico, los criterios de positividad y el manejo de las lesiones sospechosas impacta de manera importante en la tasa de FP y sobrediagnósticos. La evidencia analizada en esta actualización mostró resultados concordantes. Se estima que de cada 1000 personas invitadas al cribado de CP, entre 0 y 22 fueron diagnosticadas de un CP que no habría causado síntomas durante el resto de su vida (riesgo de sobrediagnóstico: 0-63%), y que entre 1-15 de cada 1000 personas invitadas al cribado será sometida a una evaluación diagnóstica invasiva o resección quirúrgica innecesaria como consecuencia de los resultados FP. Para mejorar el rendimiento de la prueba la literatura sugiere utilizar un protocolo radiológico (como <i>Lung-RADS</i> o el análisis volumétrico y tiempo de duplicación de volumen) para reducir los FP y mejorar el VPP, así como los modelos de predicción de riesgos, que, comparado con el cribado basado en los factores de riesgos "clásicos", parecen aumentar el número de muertes evitables por cribado, reducir el número necesario de participantes a cribar para reducir una muerte por CP y mejorar la selección de los candidatos al cribado. En este sentido, los estudios piloto incluidos en esta actualización que utilizaron el algoritmo.</p> <p><i>Lung-RADS</i> (n=4 estudios, 32 978 personas) indicaron que en el 16% de la población cribada se obtuvo un hallazgo que requería evaluación y/o seguimiento diagnóstico (6.2% positivo y 9.7% indeterminado), siendo la tasa global de detección del 1.5% (el 66-71% de los CP detectados en estadio inicial) y el porcentaje de FP del 14-17% (datos procedentes de 1 estudio piloto de ámbito nacional desarrollado en Corea y 3 pilotos de ámbito regional/local realizados en centros/hospitales públicos de Canadá, Oregón y China). Los pilotos que utilizaron un protocolo volumétrico (n=2 estudios, 2955 personas) identificaron un hallazgo que precisaba evaluación y/o seguimiento en el 14% de la población cribada (8.4% positivo, 5.5% indeterminado), el porcentaje de FP fue del 3-9% y la tasa de detección del 1.1% (75-77% de los CP en estadio inicial) (datos procedentes de 2 estudios piloto de ámbito regional/local realizados en centros/hospitales públicos de Francia y China).</p> <p>Por otra parte, también se investiga la utilidad de los biomarcadores para mejorar la selección de los candidatos de alto riesgo para el cribado o para optimizar el riesgo de malignidad de los nódulos detectados en la TCBD. Se han propuesto diversos paneles de biomarcadores, aunque muchos de ellos se encuentran en una fase temprana de investigación, y la evidencia de aquellos que están en una fase más avanzada, como el panel <i>Early-Lung Test</i> o el <i>Lung EpiCheck</i>, es muy limitada e insuficiente para justificar su uso en la práctica clínica o para implementarse de forma fiable en un programa de cribado. Durante la fase de revisión de este informe (diciembre 2022) se publicó un informe de evaluación sobre la eficacia diagnóstica del test <i>EarlyCDT Lung</i> para la clasificación del riesgo de CP en pacientes con nódulos sólidos pulmonares (140). Sus resultados sugieren que el test tiene poca precisión diagnóstica cuando se utiliza de forma aislada para el diagnóstico de nódulos pulmonares (menor que la notificada por la casa comercial) con una sensibilidad del 20.2% (695 pacientes, IC 95%: 10.5-35.5, evidencia alto riesgo de sesgo) y una especificidad del 92.2% (IC 95%: 86.2-95.8). Tampoco encontró evidencia sobre el impacto clínico del uso test para diagnosticar nódulos pulmonares. Sus autores concluyen que la evidencia es insuficiente para establecer conclusiones sobre su valor clínico o diagnóstico. También se está explorando la utilidad de características radiómicas en la clasificación de los nódulos detectados en la imagen TCBD inicial.</p> <p>En los informes de evaluación de EUnetHTA y de la AHRQ no se informa de la tasa de detección de CP en función de la ronda de cribado y estadio. Sin embargo, en una evaluación previa realizada por AVALIA-t en 2016 en el marco de la RedETS se aporta esta información. Comparado con el no cribado, en la ronda basal la TCBD detecta una proporción similar de CP tanto en estadio temprano como avanzado (p=0.96), pero en las rondas de incidencia, la detección de CP en estadio temprano con TCBD es superior al no cribado (61% vs 28%, p=0.001), mientras que la detección de CP en estadio avanzado es menor (39% TCBD vs 72% no cribado, p=0.001) (datos procedentes de 5 ECA). En términos globales la tasa de detección no superó el 4%; en la ronda basal fue próxima al 1% disminuyendo en las de incidencia hasta el 0.35%.</p> <p>Una revisión sistemática realizada por la Colaboración Cochrane y publicada durante la fase de revisión externa de este informe (agosto 2022) indicó que con el cribado con TCBD se detecta mayor número de CP en estadio 1 en todos los seguimientos (basal, 1 año, 2 años, 5-10 y ≥10 años) utilizando como comparador la combinación no cribado y Rx (no aporta resultados desgragados por tipo de comparador). Para los estadios 2 y 3, a medida que aumenta el seguimiento las diferencias entre ambos grupos desaparecen y en el largo plazo (5-10 años en adelante), sugiere mayor número de CP estadio 4 en el grupo control comparado con la TCBD.</p>	<p>≈</p>
---------------------------------	--	--	----------

Prueba de cribado	<p>7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudios piloto)?</p> <p><i>La prueba debe ser aceptable para la población diana, teniendo en cuenta la diversidad social y cultural, y las peculiaridades de grupos desfavorecidos o de población discapacitada.</i></p>	<p>Parcialmente. Este informe no ha realizado una búsqueda que permita analizar de forma directa la aceptabilidad de la prueba de cribado entre la población diana.</p> <p>En el análisis de los aspectos sociales se analizó el impacto de intervenciones informativas sobre dos medidas de resultado indirectas de aceptabilidad del programa de cribado: la tasa de participación en el cribado y la satisfacción. Las intervenciones analizadas (invitación dirigida, herramienta de ayuda a la toma de decisiones y folleto informativo con/sin complementar con vídeos o consulta telefónica) parecen tener poca o ninguna influencia en la tasa de participación en el cribado (con evidencias de calidad baja o muy baja). Tampoco puede afirmarse que las intervenciones investigadas supongan algún impacto con respecto a la satisfacción de los participantes puesto que la evidencia al respecto es muy débil.</p> <p>El éxito y la eficacia de los programas de cribado dependen en gran medida de la proporción de la población elegible que acepta participar en el programa y se somete al cribado. En este sentido, la tasa de participación notificada por los ECA varió entre el 81% y el 96%, mientras que en los estudios piloto (todos realizados fuera de España) osciló entre el 40% y el 100%, observándose bajas tasas de participación entre las personas pertenecientes a los grupos socioeconómicos más desfavorecidos. Según la Red de Programas de cribado de Cáncer, en 2017 la tasa global de participación en el cribado del cáncer de mama fue próxima al 74% (61.6% de participación inicial en la 1ª invitación) y del 46.8% en el cribado del cáncer colorrectal (42.5% de participación inicial) (321).</p> <p>Entre las barreras identificadas para la implementación del programa se encuentran la baja tasa de participación y aceptabilidad del cribado relacionado con un insuficiente conocimiento y/o concienciación de la población diana sobre los principios del cribado de CP y su relación riesgo-beneficio, así como las diferentes estrategias de invitación utilizadas. El asesoramiento y el uso de herramientas de ayuda para la toma de decisiones como parte del proceso de cribado mejoran el conocimiento y la participación de los pacientes, siendo esencial proporcionar información de calidad, clara y comprensible, dirigida tanto a los posibles participantes como al público en general, presentar de forma equilibrada los beneficios y riesgos de participar o no en el cribado e incluir entre otros, la importancia de la cesación tabáquica y/o de mantener la abstinencia.</p>	≈
	<p>8. ¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?</p> <p><i>Criterios para la selección de mutaciones a incluir: si la prueba de cribado tiene como objetivo detectar mutaciones genéticas, los criterios que se han usado para seleccionar las mutaciones concretas que se van a incluir en las pruebas de cribado de entre todas las posibles, deben ser explícitos y claros.</i></p>	<p>La prueba de cribado es de tipo imagen diagnóstica y no genética.</p>	NA

Programa de cribado	<p>12. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad?</p> <p><i>Evidencia de eficacia: la eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad, organismos o agencia independiente experta en evaluación de tecnologías sanitarias.</i></p>	<p>En términos de mortalidad el resultado del metanálisis realizado en esta actualización sugiere que el cribado probablemente reduce el riesgo de morir por CP en los (ex) grandes fumadores (IRR:0.81; IC 95%: 0.72-0.91, p=0.004) (evidencia procedente de ECAs de calidad moderada); y evitaría que aproximadamente 5 de cada 1000 personas fallezcan de CP en aproximadamente 10 años (IC 95%: 3-8). Sin embargo, no demuestra estadísticamente que la mortalidad global mejore con el cribado (IRR:0.95; IC 95%: 0.88-1.03, p=0.16) (efecto absoluto: 5 muertes menos, IC 95%: -3 a 12) (evidencia de calidad alta).</p> <p>En términos de morbilidad, la evidencia indica que con el cribado con TCBD se detecta un alto porcentaje de casos de CP en estadio inicial que al ser potencialmente reseccables reduciría la morbilidad asociada a los estadios más avanzados, pero también muestra una elevada tasa de FP y sobrediagnóstico y un aumento de los efectos adversos tras la cirugía por hallazgos sospechosos. Los estudios piloto incluidos en esta actualización indicaron que más del 70% de los CP detectados por cribado se encontraban en estadio inicial (I-II).</p> <p>Globalmente, existen evaluaciones de alta calidad metodológica realizadas por organismos independientes (AHRQ, Cochrane) que sugieren que el cribado de CP con TCBD podría tener un beneficio en la mortalidad específica por CP comparado con el no cribado, pero el beneficio en la mortalidad global y morbilidad no es concluyente.</p> <p>De forma global, teniendo en cuenta todas estas consideraciones, se estima que el grado de cumplimiento de este criterio es parcial.</p>	<p>√ (mortalidad específica CP)</p> <p>X (mortalidad global)</p> <p>≈ (morbilidad)</p>
	<p>13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos, en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura?</p> <p><i>Antes de introducir un programa de cribado es necesario evaluar el impacto previsto en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura., valorar si es posible la carga prevenible de la enfermedad, el NNC y %FP.</i></p>	<p>Parcialmente. Frente al beneficio observado del cribado con TCBD en términos de mortalidad se opone principalmente el daño derivado de los FP y sobrediagnóstico. En términos absolutos existe un mayor número de evaluaciones diagnósticas con los riesgos que ello conlleva. La evidencia analizada en esta actualización muestra que entre el 0.1% y el 1.5% de los participantes invitados al cribado son sometidos a una prueba diagnóstica invasiva innecesaria. Como consecuencia de un FP se realizarían procedimientos invasivos que no se hubiesen realizado sin el cribado en al menos 1 de cada 1000 personas, y como máximo en 15 de cada 1000. Estas intervenciones pueden provocar complicaciones graves como el neumotórax. El cribado aumenta la incidencia de los efectos adversos tras la cirugía por hallazgo sospechoso (OR:3.48, IC 95%: 1.41-8.62, p=0.004) así como los eventos adversos graves (OR:4.25, IC 95%: 0.92-19.69, p=0.04). En este sentido, se estimó que por cada 81 personas cribadas se registraría un evento adverso relacionado con la cirugía y que por cada 184 personas cribadas se registraría un evento adverso de gravedad ≥3. El riesgo de sobrediagnóstico se situó entre 0 y 22 por cada 1000 personas invitadas al cribado, y en presencia de un diagnóstico de cáncer el riesgo de sobrediagnóstico se sitúa entre 0-63%. Para mantener una relación riesgo-beneficio positiva es esencial reducir el riesgo de sobrediagnóstico con estrategias óptimas de cribado. Además de los daños derivados del tratamiento, FP y sobrediagnóstico, también habría que tener en cuenta el riesgo de la exposición a la radiación y los hallazgos incidentales. En base a los datos analizados se estimó que el número necesario de personas a cribar (NNC) para evitar una muerte por CP sería de 166 en 10 años (IC95%: 104.8-401.3) y la reducción absoluta de riesgo del 0.01%, lo que indicaría que de cada 100 personas cribadas se evitaría una muerte más con el cribado con TCBD comparado con el no cribado.</p> <p>El informe de evaluación de la AHRQ de 2021 estimó que el NNC para evitar una muerte por CP sería de 323 en 6.5 años y de 130 en 10 años, e indica que la utilización de modelos de predicción de riesgo (PLCOM2012, LCRAT y LCDRAT) reducen el NNC, entre 29 y 136 personas menos deberían cribarse para evitar una muerte por CP, comparado con los criterios "clásicos". Este número también parece estar relacionado con la edad, habiéndose estimado que el NNC para evitar una muerte por CP sería de 245 en >65 años y de 364 en <65 años (dato procedente del informe previo de Avalia-t de 2016).</p> <p>La revisión sistemática de la Colaboración Cochrane estimó que el NNC para evitar una muerte por CP sería, de media, 163 en más de 8-10 años (RR:0.79; IC95%: 0.69-0.90, 6 ECA, 33 700 personas, I²=0%). Además, indicó que el cribado con TCBD se asoció con mayor número de resultados FP y rellamadas (evidencia de calidad baja debido a la elevada heterogeneidad y riesgo de sesgo) y estimó un sobrediagnóstico a 10 años o más del 18% aunque con un amplio intervalo de confianza (diferencia de riesgo: 0.18; IC95%: -0.00 a 0.36; 5 ECA, 28 656 personas; evidencia calidad baja). Es decir, 7 casos de CP sobrediagnosticados por cada 1000 personas cribadas (IC95%: 2 a 84). En términos de morbilidad, indicó que el cribado con TCBD se asoció a un mayor número de intervenciones invasivas y no invasivas, incluyendo intervenciones invasivas por enfermedades no relacionadas con el CP.</p>	<p>≈</p>

<p>Programa de cribado</p>	<p>14. ¿Cuál es la población diana definida?</p> <p><i>Debe existir una población diana bien definida y evidencia de que es el grupo en el que se espera la mejor relación riesgo-beneficio y sistemas fiables para identificar e invitar a todas las personas.</i></p>	<p>Uno de los grandes desafíos en la detección precoz del CP, y los programas de cribado en general, es llegar a la población diana, ya que la efectividad de la detección depende en gran medida de la participación de la población a la que va dirigido el cribado.</p> <p>La población diana del cribado de CP está bien definida, en el sentido de que debe dirigirse únicamente a la población de alto riesgo de desarrollar CP. Sin embargo, la definición de "alto riesgo" no es unánime siendo necesario concretar y optimizar los criterios de elegibilidad de las personas (rango de edad, nivel de consumo y duración de tabaquismo, años de abstinencia, presencia de otros factores de riesgo, entre otros) ya que, a diferencia de otros cribados de cáncer, el grupo diana no se puede delimitar claramente en función de la edad o el sexo, porque incluye a personas con diferentes factores de riesgo.</p> <p>El cribado de CP es un cribado selectivo, dirigido únicamente a la población adulta de alto riesgo de desarrollar CP que en el momento del cribado no presentan sospecha de CP. En términos generales se recomienda el cribado en fumadores activos o exfumadores con un elevado consumo de tabaco, o con un consumo menor si también existe algún factor de riesgo adicional como exposiciones laborales o ambientales a sustancias carcinógenas (radón, asbesto, amianto o partículas finas), enfermedades respiratorias (EPOC, fibrosis pulmonar idiopática) o con antecedentes personales o familiares de CP. Habitualmente se han definido como: i) personas entre 55-77 años de edad, fumadores o que han dejado de fumar en los últimos 15 años y tienen un historial de consumo tabáquico ≥ 30 paquetes/año, ii) personas ≥ 50 años, fumadores o exfumadores, con un historial de consumo tabáquico ≥ 20 paquetes/año y con al menos un factor de riesgo adicional de CP.</p> <p>La selección tradicional de las personas de alto riesgo candidatas al cribado basada principalmente en la edad y consumo tabáquico (entre 55 y 75 años de edad, con un consumo de tabaco de al menos 20 o 30 paquetes/año o exfumadores con menos de 10 o 15 años de abstinencia y el mismo nivel de consumo) se ha asociado con un elevado número de FP y sobrediagnósticos, por lo que actualmente se recomienda utilizar un enfoque basado en el riesgo que define la elegibilidad de las personas en función del riesgo individual de CP. Para ello se han desarrollado diferentes modelos de predicción del riesgo en los que además de la edad y consumo tabáquico se tiene en cuenta el sexo, la etnia y otros factores de riesgo como la presencia de enfermedad pulmonar (EPOC, enfisema pulmonar), los antecedentes familiares de CP y personales de cáncer, la exposición a asbesto, el índice de masa corporal o el nivel educativo, entre otros, investigándose también la utilidad de los paneles de biomarcadores para la identificación de los candidatos de alto riesgo. La mayoría de estos modelos no han sido validados y requieren mayor investigación. Entre los más evaluados destacan el PLCOm2012 y el LCDRAT, estimando la literatura que podrían mejorar el balance riesgo-beneficio (en términos de reducción de NNC para prevenir una muerte por CP) o la eficiencia del cribado (en términos de reducción de la tasa de FP). Sin embargo, no existe consenso sobre el umbral de riesgo a partir del cual establecer la indicación para el cribado e implementar su utilización en la detección del CP (riesgo $\geq 2.0\%$ en 5 años; $\geq 2.6\%$ en 6 o ≥ 5.2 en 10 años, según el modelo), persistiendo incertidumbre sobre el comportamiento de estos enfoques en la práctica real ya que la evidencia es de baja calidad, procede en su mayoría de estudios post hoc y no incluye estudios prospectivos de utilidad clínica.</p> <p>Por otra parte, para garantizar la correcta identificación de los candidatos sería necesario mejorar los sistemas de información existentes. La información disponible en la historia clínica electrónica sobre el hábito tabáquico (consumo y duración de tabaquismo, años de abstinencia) es muy limitada y heterogénea, que unido a la ausencia de registros específicos sobre tabaquismo o a exposiciones a carcinógenos (en las CCAA del norte de España es especialmente relevante la alta concentración al radón ambiental), información esencial para la selección de los candidatos y/o para valorar el riesgo individual, dificulta la identificación de los candidatos al cribado. Por otro lado, tampoco hay evidencia concluyente sobre la elección de la mejor estrategia para realizar la invitación al programa.</p>	<p>≈</p>
	<p>15. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?</p> <p><i>Coste equilibrado: debe existir una evaluación económica completa que permita conocer el impacto económico de todo el programa de cribado, con una metodología adecuada a cada caso concreto.</i></p>	<p>Para la realización del cribado de CP se utilizan técnicas de imagen, como la TCBD (única prueba actualmente recomendada), y se está evaluando la incorporación de otras pruebas como los biomarcadores moleculares. En el caso de los biomarcadores, no hay evidencia económica previa sobre el uso de estos para España, ni tampoco pruebas científicas suficientes sobre su efectividad y seguridad en la actualidad, que nos permitieran realizar una evaluación económica de <i>novus</i> en este informe.</p> <p>Respecto al cribado mediante TCBD, existen varias evaluaciones económicas de alta calidad metodológica, aunque con ciertas limitaciones (como la falta de calibración para población española, en general, o para mujeres, en el caso de los estudios para España). La mayoría de estudios concluyen que el programa de cribado con TCBD es más costoso y más efectivo que no cribar, y que bajo determinadas condiciones podría ser coste-efectivo desde el punto de vista de sus respectivos países. Solo 6 evaluaciones económicas (3 posteriores a 2018), concluyeron que el cribado (anual o bienal) no es coste-efectivo o que es altamente probable que no sea coste-efectivo. En todos los estudios la población de riesgo susceptible de cribado se definió como población adulta fumadora o exfumadora, y no se consideraron otros factores de riesgo de CP (como exposición laboral o ambiental, antecedentes familiares, EPOC, etc.). Dos de las evaluaciones económicas identificadas fueron realizadas para España (y publicadas en 2021), al igual que la realizada para este informe de ETS:</p> <p>El estudio de Díaz et al. concluyó que comparado con no intervenir, la única estrategia de solo cribado coste-efectiva sería una sola TCBD a los 55 años de edad; las estrategias consistentes en dos o tres TCBD en la vida a partir de los 55 años obtendrían ratios ligeramente por encima de 25 000 €/AVAC; y las combinaciones de cesación tabáquica y cribado podrían ser coste-efectivas, al obtener RCEI inferiores al umbral de 25 000 o incluso 21 000 €/AVAC, comparado con otras combinaciones, con no cribar o con implementar estrategias no combinadas. Entre las estrategias no combinadas también se encuentran las basadas únicamente en intervenciones de prevención dirigidas a la cesación tabáquica, que serían, en la mayoría de los casos, coste-ahorradoras en comparación con no cribar. En este modelo solo se incluyeron a varones, pero es el único de los tres disponibles para España con un ejercicio de validación mediante calibración.</p> <p>El artículo de Gómez-Carballo et al. adaptó, al igual que el modelo realizado para este informe de ETS, el modelo que Hofer et al. diseñaron para Alemania. Los autores concluyeron que el cribado es coste-efectivo frente a no cribar.</p>	<p>≈</p>

<p>Programa de cribado</p>	<p>El modelo diseñado para este informe de ETS concluye que las diferencias en términos de AVAC entre alternativas de cribado son pequeñas y que para otras medidas de resultado (CP diagnosticados, muertes por CP) el cribado anual es más efectivo que el cribado bienal, y este último es más efectivo que no cribar. Por otro lado, cribar es más costoso que no cribar, siendo el cribado anual más costoso que el cribado bienal. El análisis conjunto de todas las alternativas propuestas (combinación de edad de inicio del cribado y periodicidad del mismo) indica que el cribado no es coste-efectivo para el umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC (tabla 36), salvo en determinadas circunstancias. La alternativa menos costosa de entre las potencialmente eficientes (siendo <u>laxos</u> con la interpretación del umbral de coste-efectividad) es el cribado bienal de CP en población fumadora o exfumadora entre los 50 y 70 años, con una RCEI de 34 235 €/AVAC.</p> <p>Además, el coste total del programa de cribado desde la perspectiva del SNS, es decir, incluyendo únicamente los costes directos sanitarios, puede variar entre los 2339 €/paciente y los 4374 €/paciente, situándose en 2907 €/paciente para la estrategia de cribado bienal entre los 50 y 70 años (tablas 34 y 35).</p> <p>Por otra parte, el análisis del impacto presupuestario de la implementación del programa en el SNS pone de manifiesto la gran inversión en la adquisición de equipos de TC, al suponer que los recursos existentes no son suficientes para cubrir la demanda que supondría el programa. Si suponemos la adquisición del 100% de los equipos necesarios, para la alternativa más eficiente suponiendo una <u>interpretación laxa</u> del umbral de coste-efectividad (cribado bienal de 50-70 años), el impacto presupuestario bruto (a 3 años) sería de 3030.80 millones de euros (impacto neto de 2242.27 millones respecto al escenario actual) y se deberían adquirir 323 equipos de TC, que equivaldría a una inversión de 211.8 millones de euros en los tres primeros años del programa. La inversión en equipos de TC supondría en torno al 17% del importe total anual de los costes propios del cribado. Hay que tener en cuenta que la inversión en maquinaria debería repetirse a los 10 años aproximadamente (vida útil de los equipos de TC). Si en lugar del 100% se tuviese que adquirir el 50% de los equipos necesarios o no fuera necesario adquirir ninguno, el impacto neto sería de 2136.68 y 2030.44 millones de euros, respectivamente. Además, el programa de cribado debería implementarse simultáneamente con intervenciones de prevención y promoción de la salud, cuyo coste no ha sido incluido en este análisis de impacto presupuestario.</p> <p>Si bien la EE de este informe indica que el cribado de pulmón no es coste-efectivo frente a la alternativa de no cribar, dada la calidad de los estudios previos para España, especialmente el de Díaz et al debido a que se trata de un modelo calibrado (para hombres), sus resultados deben tenerse en especial consideración. Díaz et al concluyen que el cribado poblacional de CP con TCBD, podría considerarse coste-efectivo en población (ex) fumadora, especialmente cuando se combine con estrategias de prevención primaria consistentes en programas de cesación de hábito tabáquico. No obstante, debe tenerse en cuenta el impacto presupuestario necesario para su puesta en marcha y la necesidad de renovación de los equipos cada 10 años aproximadamente.</p>		
	<p>16. El programa completo, ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?</p> <p><i>Programa completo aceptable: el programa debe ser aceptable desde punto de vista clínico, social y ético. Todo el programa debe promover la equidad en el acceso y garantizar que no exacerba desigualdades existentes; además de asegurar que se respeta la autonomía y confidencialidad.</i></p>	<p>Parcialmente. Dentro del sector sanitario la aceptabilidad del programa es elevada pero no unánime. Además de las necesidades de dotación de personal (especializado y equipos multidisciplinares), de formación y capacitación específicos, se señala la importante reasignación de recursos y el impacto en la carga de trabajo de los diferentes servicios y equipos implicados que deberían dedicarse en exclusiva al programa de cribado, lo que podría perjudicar a otros grupos de pacientes, reducir recursos destinados al diagnóstico de otras patologías respiratorias o aumentar el tiempo de espera para consulta y diagnóstico de otras enfermedades respiratorias. En este sentido, los profesionales de atención primaria tendrían un papel fundamental en la selección de las personas, en la inclusión, en las decisiones informadas, en la integración de la cesación tabáquica y en la coordinación del proceso asistencial según el modelo organizativo del programa. Por otro lado, hay ciertas dudas sobre su capacidad para detectar posibles CP y preocupación por el riesgo de cáncer inducido por radiación debido a las radiaciones a las que se expone durante la exploración.</p> <p>Por otra parte, podría ser cuestionado socialmente la implementación de un cribado para detectar una enfermedad que en la mayoría de los casos es prevenible. En este sentido, podría no entenderse la reasignación e inversión de recursos para la puesta en marcha de un programa de cribado sin una política activa encaminada a la educación, prevención del consumo de tabaco y programas de deshabituación tabáquica. Teniendo en cuenta, además, los resultados de coste-efectividad e impacto presupuestario derivados de la implementación del cribado de CP descritos en el criterio 15, podría ser necesario que la autoridad sanitaria justificase su necesidad debidamente para que sea aceptado socialmente.</p> <p>Finalmente, desde el punto de vista ético, en los programas de cribado las estrategias de información integrales basadas en la evidencia son esenciales para garantizar que se cumplen los principios éticos como el consentimiento informado, la toma de decisiones y la capacidad de decisión. Por ello, es esencial proporcionar información adecuada con una presentación equilibrada de los beneficios y riesgos del cribado con TCBD y que ésta sea comprensible para el grupo diana, prestando especial atención a los grupos vulnerables (enfermos mentales, bajo nivel socioeconómico y educativo, etc.). Sin embargo, esto requiere una formación adecuada de los profesionales sanitarios, la provisión de herramientas/soportes para la toma de decisiones de compartida, recursos de tiempo y personal. Otro aspecto de especial importancia es la posible desigualdad en el acceso si no se establecen unos criterios de selección adecuados que cubran a toda la población considerada de alto riesgo de CP. Sería cuestionable implementar un programa de cribado solo en fumadores y exfumadores (en base únicamente a los criterios de edad y hábito tabáquico); esto supondría un importante agravio para otros grupos de alto riesgo, como las personas expuestas al radón en sus domicilios, a carcinógenos en el trabajo o los fumadores pasivos, entre otros. Además, se debe tener en cuenta cómo obtener la información necesaria para identificar a la población diana.</p>	<p>~</p>

Programa de cribado	<p>17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?</p> <p><i>Evaluación y calidad: hay que asegurar que los resultados finales a medir son accesibles y están acordados de antemano. Será requisito inexcusable contar con un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación respecto al impacto en salud.</i></p>	<p>Los principales resultados del programa de cribado son los relativos a la reducción de la carga de la enfermedad (disminución de la mortalidad y morbilidad y aumento de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectas), que son medibles a partir del seguimiento de los pacientes. Sin embargo, están pendientes de definir y consensuar los indicadores específicos a través de los cuales se medirían estos resultados en salud, especialmente los relativos al proceso de cribado (cobertura y participación son comunes a todos los programas de cribado) así como sus niveles óptimos y aceptables (como el porcentaje de FP). Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos de calidad establecidos y la toma de decisiones.</p> <p>Por otra parte, en el momento actual no existe un sistema de información específico y adecuado que permita la evaluación completa del programa. Dicho sistema debe permitir la identificación fiable de toda la población diana e integrar las tareas tanto de la gestión cotidiana del programa (invitación, realización de la prueba inicial), como de la coordinación de los diferentes servicios médicos implicados en el proceso completo de cribado, la derivación de los casos sospechosos, el seguimiento de los casos detectados, la monitorización de la actividad, el control de calidad y la evaluación de resultados (grabación de los datos administrativos, las pruebas de laboratorio y el análisis de los resultados del programa). Además, sería necesaria la compatibilidad y coordinación con los registros poblacionales existentes. Todo ello, permitiría evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario, y serviría de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.</p>	X
	<p>18. ¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?</p> <p><i>Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud: debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisaré una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.</i></p>	<p>La implementación de un programa de cribado poblacional requiere del cumplimiento de estándares de calidad en todo el proceso que conlleva, desde la invitación al programa de la población diana, hasta el manejo de la enfermedad detectada. El caso del CP puede suponer un reto para el SNS, ya que difiere de otros programas poblacionales ya implementados en nuestro país, principalmente por la complejidad de identificar y llegar a la población diana, que no está definida exclusivamente por la edad y/o el género como ocurre con otras patologías cribadas, como el cáncer de mama o colorrectal.</p> <p>Para la implementación de calidad de un programa de cribado de CP con TCBD es necesario concretar previamente ciertos aspectos esenciales como la identificación e invitación de la población diana, optimización de los criterios de selección, la fuente de información sobre consumo y duración tabáquica, el intervalo y duración del cribado, la optimización de los protocolos de actuación (evaluación de las imágenes de TC, de manejo de las lesiones sospechosas, seguimiento y derivación a evaluación diagnóstica), la utilidad de los paneles de biomarcadores y de los modelos de predicción del riesgo o la incorporación eficaz de programas de cesación tabáquica, entre otros, para los que todavía no existe un claro consenso.</p> <p>Por otra parte, la factibilidad y éxito del programa también dependerá en gran medida de la aceptación y adherencia al programa, de los recursos y costes que requiera y sean destinados tanto para la puesta en marcha como al diagnóstico y tratamiento, así como de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.</p> <p>El programa de cribado con TCBD requiere la participación y coordinación de varios servicios médico-quirúrgicos y de salud pública (atención primaria, neumología, cirugía torácica, oncología médica y radioterápica, patología y radiología torácica, entre otros) e incluye tanto las pruebas de TCBD (anuales y de seguimiento) como las de confirmación diagnóstica que conlleva un hallazgo positivo. Las lesiones sospechosas requieren un trabajo de evaluación diagnóstica que incluye desde la repetición de la TCBD u otras pruebas de imagen hasta procedimientos invasivos que son realizados por los servicios de cirugía con experiencia. Esto afectaría a la carga de trabajo tanto de los servicios de radiología y radiodiagnóstico (derivado de la primera o doble lectura de las imágenes TCBD, o de los hallazgos sospechosos o incidentales que requieren TCBD de seguimiento) como de los de cirugía y oncología (derivado del aumento del número de CP diagnosticados en estadio temprano susceptibles de tratamiento quirúrgico). En cuanto a la dotación de personal, se requieren unas necesidades mínimas de personal especializado, equipos multidisciplinares en enfermedades torácicas, personal con dedicación exclusiva al programa y personal dedicado a la gestión adecuada del programa con sus correspondientes necesidades de formación y capacitación. En cuanto a los recursos materiales, el análisis de impacto presupuestario de este informe concluye que la demanda potencial del cribado de CP, estimada para España a tres años, requiere una alta inversión en equipos de TC (323 equipos durante los tres primeros años, asumiendo que se adquiere el 100% de los equipos necesarios), para una estrategia de cribado bienal de la población de 50-70 años), lo que implicaría un elevado impacto presupuestario para el SNS. Todo ello conlleva unos aspectos organizativos y de coordinación cuya interferencia con la asistencia médica habitual está por determinar.</p>	X

Fuente: elaboración propia

√: cumple el criterio; x: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente;

Abreviaturas: AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality*; ARN: ácido ribonucleico; AVAC: años de vida ajustados por calidad; CP: cáncer de pulmón; CPCP: cáncer de pulmón de células no pequeñas; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; FP: falso positivo; Lung-RADS: *Lung Imaging Reporting and Data System*; NA, no aplica; NNC: pacientes necesarios a cribar; PET: tomografía por emisión de positrones; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud; TC: tomografía computarizada; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Contribución de los autores

- **Lidia García Pérez.** Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC); Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS). Coordinación del proyecto - Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, diseño e implementación del análisis coste-efectividad y redacción del informe (dominio económico).
- **Paula Cantero Muñoz.** Farmacéutica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Coordinación del proyecto - Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe (introducción, dominios de eficacia, seguridad, organizativo y ético).
- **Aránzazu Hernández Yumar.** Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) - Extracción de datos de la literatura económica, diseño e implementación del análisis de impacto presupuestario y redacción del informe (dominio económico).
- **Janet Puñal Riobóo.** Farmacéutica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS - Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe (dominios de eficacia, seguridad, organizativo y ético).
- **Lucinda Paz Valiñas.** Bióloga. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS - Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe (dominios de eficacia, seguridad, organizativo y ético).
- **Ana Toledo Chávarri.** Socióloga. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC); Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe (dominio social).
- **Ewa Pawlowska.** Economista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS - Revisión de la literatura y extracción de datos (dominio económico).
- **Analía Abt Sacks.** Antropóloga; Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) - Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe (dominios ambiental y necesidades de investigación).

- **Cristina Valcárcel Nazco.** Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC); Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Redacción del informe (dominio económico).
- **Andrea Duarte Díaz.** Psicóloga; Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC); Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Redacción del informe (dominio social).
- **Amado Rivero Santana.** Psicólogo. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC); Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Redacción del informe (dominio social).
- **Lilisbeth Perestelo Pérez.** Psicóloga; Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC); Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Redacción del informe (dominio social).
- **Yolanda Álvarez Pérez.** Psicóloga; Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC); Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Redacción del informe (dominio social).
- **Teresa Mejuto Martí.** Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS - Ejecución de las estrategias de búsqueda de la revisión de la literatura.
- **Leticia Rodríguez Rodríguez.** Documentalista. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) -Ejecución de las estrategias de búsqueda de la revisión de la literatura.
- **Beatriz Casal Acción.** Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS - Ejecución de las estrategias de búsqueda de la revisión de la literatura.

Dirección

- **María José Faraldo Vallés.** Jefa de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Revisión del informe.
- **Pedro Serrano Aguilar.** Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS). Revisión del informe.

Secretaría

- **Noemí Raña Villar.** Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.
- **Carlos González Rodríguez.** Edición y documentación. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC).

Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de valoración crítica por parte de profesionales expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez.

Revisores externos y otros colaboradores

- **Iván Castilla Rodríguez.** Profesor de la Facultad de Ciencias de la Universidad de La Laguna (ULL).
- **Xavier Castells Oliveres.** Jefe del Servicio de Epidemiología, Hospital del Mar (Barcelona). Presidente del Consejo Asesor de Cribados de Cáncer, Departamento de Salud, Generalitat de Catalunya.
- **Miguel Ángel Gómez Amorín.** Jefe de Servicio de Programas Poblacionales de Cribado. Dirección General de Salud Pública de la Consellería de Sanidad de Galicia.
- **Xurxo Hervada Vidal.** Miembro del Consello de Bioética de Galicia. Subdirector General de Información sobre Salud y Epidemiología de la Dirección Xeral de Saúde Pública de Galicia desde 2007 hasta su jubilación en 2020.
- **Pilar Nicolás Jiménez.** Profesora de la Facultad de Derecho de la Universidad del País Vasco. Miembro del Comité de Ética de la Investigación con Seres Humanos de la UPV/EHU y del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III.
- **Francisco Javier Barón Duarte.** Médico especialista en Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- **Janet Delgado Rodriguez.** Investigadora de la Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad de Granada.
- **Yolanda Triñares Pego.** Técnico de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico de la Agencia de Conocimiento en Salud. Miembro del Consello de Bioética de Galicia.

Representantes de Sociedades Científicas

- **Juan Carlos Trujillo Reyes.** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)
- **Luis Seijo Maceiras.** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)
- **Enriqueta Felip Font.** Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
- **Jaume Trapé Pujol.** Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Comisión de Marcadores Biológicos del Cáncer (SEQCML-BC)
- **Antonio Barco Sánchez.** Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Comisión de Marcadores Biológicos del Cáncer (SEQCML-BC)
- **Alberto Ruano Raviña.** Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECp)
- **Luis Gorospe Sarasúa.** Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM)
- **Josep Alfons Espinàs Piñol.** Sociedad Española de Epidemiología (SEE)
- **Laureano Molins López-Rodó.** Lung Ambition Alliance

Representantes de los pacientes

- **Bernard Gaspar.** Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP)
- **María Luz Amador.** Asociación Española contra el Cáncer (AECC)

Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Paloma Díaz Pérez, por su colaboración en la elaboración de este informe.

Industria

La comunicación de la realización de este informe se difundió hacia la industria a través de la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN). Adicionalmente, se pudo establecer contacto directo con las empresas Philips Ibérica y Siemens. Las empresas pudieron revisar el protocolo y aportar información adicional de interés, así como efectuar alegaciones al informe final.

Declaración de intereses

Los/las autores/as, colaboradores/as expertos/as, representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas y revisores externos que han participado en este proyecto han completado un formulario de declaración de intereses de los últimos tres años.

Xavier Castells Oliveres declaró haber realizado estudios clínicos en relación con el desarrollo de una tecnología sanitaria para la industria.

Luis Seijo Maceiras y Enriqueta Felip Font declararon haber recibido de la industria honorarios como ponentes, financiación de programas educativos o cursos y, por último, declararon haber realizado actividades de consultoría para la industria. Enriqueta Felip Font también declaró la existencia de intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud e intereses de índole no económica.

Juan Carlos Trujillo Reyes declaró haber recibido financiación de la industria de programas educativos o cursos.

Josep Alfons Espinàs Piñol declaró haber recibido una ayuda económica para la financiación de una investigación relacionada con el tema abordado en este informe.

Laureano Molins López-Rodó declaró haber realizado actividades de consultoría para la industria.

No obstante, según el procedimiento de gestión de conflictos de interés, el equipo coordinador del proyecto ha considerado que los intereses declarados no constituyen conflictos de interés específicos respecto al alcance y contenido del presente informe, por lo que no han sido excluidos del proyecto. Su colaboración no ha requerido el acceso a material confidencial durante el desarrollo del informe de evaluación, o sólo han tenido acceso a la información disponible en el último borrador del informe.

El resto de autores/as, colaboradores/as expertos/as, representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas y revisores externos han declarado no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada.

Referencias bibliográficas

1. Sullivan FM, Mair FS, Anderson W, Armory P, Briggs A, Chew C, et al. Earlier diagnosis of lung cancer in a randomised trial of an autoantibody blood test followed by imaging. *Eur Respir J.* 2021;57(1). PubMed PMID: 32732334.
2. Gaga M, Chorostowska-Wynimko J, Horvath I, Tammemagi MC, Shitrit D, Eisenberg VH, et al. Validation of Lung EpiCheck, a novel methylation-based blood assay, for the detection of lung cancer in European and Chinese high-risk individuals. *Eur Respir J.* 2021;57(1). PubMed PMID: 33122336.
3. Sánchez González MC, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Cribado de cáncer de pulmón con Tomografía Computerizada de baja dosis. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/13881>
4. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010.
5. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-13. PubMed PMID: 31995683.
6. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1162-9. PubMed PMID: 30937431.
7. Semlitsch T, Jeitler K, Zipp C, Krenn C, Horvath K, Zens Y, et al. Lung cancer screening in high risk groups. Diemen: EUnetHTA, 2020. Informe n°.: OTCA 28 Versión 1.5. [consultado 03 oct 2022]. Disponible en: <https://eunethta.eu/otca28/>
8. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018;22(69):1-276. PubMed PMID: 30518460.
9. Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for Lung Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2013. Informe n°.: 13-05188-EF-1.
10. IASLC Lung Cancer Staging Project. T, N, and M Descriptors for the 8th edition of the TNM classification of lung cancer [Internet]. [consultado 09 ene 2023]. Disponible en: <https://www.iaslc.org/file/187/download?token=a2ruzs9u>

11. Thomas K, Gould M. Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging system for lung cancer 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-system-for-lung-cancer#H16>
12. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015;91:205-6.
13. Ruano-Ravina A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Estival A, Rodriguez-Abreu D, et al. Are there differences by sex in lung cancer characteristics at diagnosis? -a nationwide study. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(10):3902-11. PubMed PMID: 34858780.
14. Jayes L, Haslam PL, Gratziau CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest*. 2016;150(1):164-79. PubMed PMID: 27102185.
15. Lung Cancer Europe. LuCE Report on lung cancer – Challenges in lung cancer in Europe. Lung Cancer Europe, 2016. Disponible en: <https://www.lungcancereurope.eu/wp-content/uploads/2017/10/LuCE-Report-final.pdf>
16. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
17. European Respiratory Society. Lung cancer. 2022. En: European Respiratory Society (eds). *European Lung white book [Monografía en internet]*. 2022. [consultado jul 2022]. Disponible en: <https://www.erswhitebook.org/chapters/lung-cancer/>
18. European Respiratory Society. Tobacco smoking. 2022. En: European Respiratory Society (eds). *European Lung white book [Monografía en internet]*. 2022. [consultado 18 jul 2022]. Disponible en: <https://www.erswhitebook.org/chapters/tobacco-smoking/>
19. European Lung Foundation (ELF). Smoking and the lung. 2021. [consultado 18 dic 2021]. Disponible en: <https://europeanlung.org/en/information-hub/factsheets/smoking-and-the-lungs/>
20. Rey J, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Galán I, Schiaffino A, Varela-Lema L, et al. Mortalidad atribuida al consumo de tabaco en las comunidades autónomas de España, 2017. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(2):150-8.
21. European Respiratory Society. Passive smoking. 2022. En: European Respiratory Society (eds). *European Lung white book [Monografía en internet]*. 2022. [consultado jul 2022]. Disponible en: <https://www.erswhitebook.org/chapters/passive-smoking/>
22. European Commission. Eurostat [Sede Web]. Brussels: European Commission; 2021 [consultado 20 ene 2022]. Daily smokers of cigarettes. Disponible en: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_EHIS_SK3E_custom_1485589/bookmark/table?lang=en&bookmarkId=0085fd51-e4cc-41ca-818c-4aa94e917bbd

23. European Commission. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes Brussels: European Union; 2021 [consultado 02 sept 2022]. Disponible en: <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2240>
24. Zhang X, Jiang N, Wang L, Liu H, He R. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2017;8(44):78044-56.
25. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden Disease Study 2019 (GBD 2019). Data Resources 2019 [consultado 22 ene 2022]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>
26. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019;25(1):47-57. PubMed PMID: 30919925.
27. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):61-9.
28. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):593.
29. EU-IPFF. The European Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Related Disorders Federation [Internet]. [consultado 18 ene 2022]. Disponible en: <https://www.eu-ipff.org/>
30. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, et al. Lung Cancer Screening, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf
31. Cote ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz A, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):957-68.
32. Ministerio de Sanidad. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud [Monografía en Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2021 [consultado 02 sept 2022].
33. Ruano-Ravina A, Varela Lema L, Garcia Talavera M, Garcia Gomez M, Gonzalez Munoz S, Santiago-Perez MI, et al. Lung cancer mortality attributable to residential radon exposure in Spain and its regions. *Environ Res*. 2021;199:111372. PubMed PMID: 34051201.
34. Gawełek E, Drozdowska B, Fuchs A. Radon as a risk factor of lung cancer. *Przegł Epidemiol*. 2017;71 (1):90-8.

35. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330:223.
36. Darby S, Hill D, Deo H, et al. Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32:1-83.
37. Lorenzo-Gonzalez M, Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamela I, et al. Lung cancer risk and residential radon exposure: A pooling of case-control studies in northwestern Spain. *Environ Res*. 2020;189:109968.
38. GBD 2016 Occupational Carcinogens Collaborators. Global and regional burden of cancer in 2016 arising from occupational exposure to selected carcinogens: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occup Environ Med*. 2020;77(3):151-9.
39. Dingemans AC, Fruh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(7):839-53. PubMed PMID: 33864941.
40. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol*. 2018;28: iv1-iv21.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management London: NICE; 2019 [consultado 22 sept 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>
42. Santaballa A, Pinto A, Balanya RP, Ramirez Merino N, Martin IR, Grau SS, et al. SEOM clinical guideline for secondary prevention (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):187-92. PubMed PMID: 32006339.
43. European Lung Foundation (ELF). Cribado del cáncer de pulmón: European Lung Foundation; 2021 [Disponible en: https://europeanlung.org/wp-content/uploads/2021/04/Lung-Cancer-Screening-Factsheet_ES.pdf
44. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(10):962-70. PubMed PMID: 33687470.
45. National Cancer Institute. National Lung Screening Trial (NLST) screening (NLST): study results Bethesda: National Institutes of Health y United States Public Health Service; 2014 [consultado 20 sept 2022]. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/results/NCT00047385>

46. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2015. [actualizado 05 may 2015; consultado 05 abr 2022] Lung Screening Study: study details. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006382>
47. Wiener RS, Gould MK, Arenberg DA, Au DH, Fennig K, Lamb CR, et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):881-91. PubMed PMID: 26426785.
48. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. *Cmaj*. 2016;188(6):425-32.
49. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess*. 2016;20(40):1-146.
50. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whynes DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*. 2016;71(2):161-70.
51. Pedersen J, Rzyman W, Veronesi G, D'Amico TA, Schil P, Molins L, et al. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(3):411-20.
52. Demb J, Chu P, Yu S, et al. Analysis of Computed Tomography Radiation Doses Used for Lung Cancer Screening Scans. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(12):1650-7.
53. Field JK, de Koning H, Oudkerk M, Anwar S, Mulshine J, Pastorino U, et al. Implementation of lung cancer screening in Europe: Challenges and potential solutions: Summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open*. 2019;4(5).
54. Smith R, Andrews K, Brooks D, Fedewa S, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(3):184-210.
55. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol*. 2020;30(6):2377-94.
56. Leleu O, Basille D, Auquier M, Clarot C, Hoguet E, Petigny V, et al. Lung Cancer Screening by Low-Dose CT Scan: Baseline Results of a French Prospective Study. *Clinical Lung Cancer*. 2020;21(2):145-52. PubMed PMID: 2004681689.

57. Adult screening programme. Lung cancer [Internet]. London: The UK National Screening Committee; [consultado 09 ene 2023]. Disponible en: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/lung-cancer/>
58. Mazzone PJ, Tenenbaum A, Seeley M, Petersen H, Lyon C, Han X, et al. Impact of a Lung Cancer Screening Counseling and Shared Decision-Making Visit. *Chest*. 2017;151(3):572-8. PubMed PMID: 27815154.
59. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021. PubMed PMID: 34270968.
60. Wait S, Alvarez-Rosete A, Osama T, Bancroft D, Cornelissen R, Marusic A, et al. Implementing Lung Cancer Screening in Europe: Taking a Systems Approach. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(5):100329. PubMed PMID: 35601926.
61. Veronesi G, Baldwin DR, Henschke CI, Ghislandi S, Iavicoli S, Oudkerk M, et al. Recommendations for Implementing Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography in Europe. *Cancers*. 2020;12(6).
62. Guo LW, Chen Q, Shen YC, Meng QC, Zheng LY, Wu Y, et al. Evaluation of a Low-Dose Computed Tomography Lung Cancer Screening Program in Henan, China. *JAMA netw*. 2020;3(11):e2019039. PubMed PMID: 33141158.
63. Wei MN, Su Z, Wang JN, Gonzalez Mendez MJ, Yu XY, Liang H, et al. Performance of lung cancer screening with low-dose CT in Gejiu, Yunnan: A population-based, screening cohort study. *Thorac Cancer*. 2020;11(5):1224-32. PubMed PMID: 32196998.
64. Lee J, Kim Y, Kim HY, Goo JM, Lim J, Lee CT, et al. Feasibility of implementing a national lung cancer screening program: Interim results from the Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS). *Transl*. 2021;10(2):723-36. PubMed PMID: 33718017.
65. Darling GE, Tammemagi MC, Schmidt H, Buchanan DN, Leung Y, McGarry C, et al. Organized Lung Cancer Screening Pilot: Informing a Province-Wide Program in Ontario, Canada. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(6):1805-11. PubMed PMID: 33039364.
66. Tammemagi MC, Darling GE, Schmidt H, Llovet D, Buchanan DN, Leung Y, et al. Selection of individuals for lung cancer screening based on risk prediction model performance and economic factors - The Ontario experience. *Lung Cancer*. 2021;156:31-40. PubMed PMID: 33887677.
67. Science Advice for Policy by European Academies. Improving cancer screening in the European Union. Berlin: SAPEA, 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.26356/cancerscreening>
68. Lung Cancer Screening Version 1.2023. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network, 2022. [consultado 10 ene 2023]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf

69. Toumazis I, Bastani M, Han SS, Plevritis SK. Risk-Based lung cancer screening: A systematic review. *Lung Cancer*. 2020;147:154-86. PubMed PMID: 32721652.
70. Husing A, Kaaks R. Risk prediction models versus simplified selection criteria to determine eligibility for lung cancer screening: an analysis of German federal-wide survey and incidence data. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(10):899-912.
71. Gray EP, Teare MD, Stevens J, Archer R. Risk Prediction Models for Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(2):95-106. PubMed PMID: 26712102.
72. Seijo L, Peled N, Ajona D, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):343-57.
73. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306(17):1865-73. PubMed PMID: 22031728.
74. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2021.
75. Aguilar S, Vargas F, A. H, Alvarez-Mon M, Urtasun J, Artal A, et al. Prevención del cáncer de pulmón. En: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), editor. *Manual de prevención y diagnóstico precoz del cáncer*. 2017.
76. Rampinell C, De Marco P, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017;356:j347.
77. Kalinke L, Thakrar R, Janes SM. The promises and challenges of early non-small cell lung cancer detection: patient perceptions, low-dose CT screening, bronchoscopy and biomarkers. *Mol Oncol*. 2021;15(10):2544-64. PubMed PMID: 33252175.
78. Ostrin EJ, Sidransky D, Spira A, Hanash SM. Biomarkers for Lung Cancer Screening and Detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(12):2411-5. PubMed PMID: 33093160.
79. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, 2016. Informe nº.: avalia-t 2015/10. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>
80. EUnetHTA HTA adaptation toolkit and glossary, versión 5 [Monografía en internet]. 2011. Disponible en: <http://www.eunethta.eu/outputs/eunethta-hta-adaptation-toolkit>.

81. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057.
82. Cochrane Scientific Committee. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool London: Cochrane; 2020 [consultado 20 sept 2022]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>
83. Cochrane Scientific Committee. ROBINS-I tool London: Cochrane; 2020 [consultado 20 sept 2022]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/methods-cochrane/robins-i-tool>
84. The GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) [Internet]. 2021 [consultado 27 feb 2021]. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
85. Damhus CS, Quentin JG, Malmqvist J, Siersma V, Brodersen J. Psychosocial consequences of a three-month follow-up after receiving an abnormal lung cancer CT-screening result: A longitudinal survey. *Lung Cancer*. 2021;155:46-52. PubMed PMID: 33725548.
86. Gonzalez Maldonado S, Motsch E, Trotter A, Kauczor HU, Heussel CP, Hermann S, et al. Overdiagnosis in lung cancer screening: Estimates from the German Lung Cancer Screening Intervention Trial. *Int J Cancer*. 2021;148(5):1097-105. PubMed PMID: 32930386.
87. Pinsky P, Gierada DS. Long-term cancer risk associated with lung nodules observed on low-dose screening CT scans. *Lung Cancer*. 2020;139:179-84. PubMed PMID: 31812129.
88. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2007. [actualizado 11 ene 2007; consultado 02 jun 2022] The DANTE Trial: a randomized study on lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography; study details. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420862>
89. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2007. [actualizado 06 jul 2007; consultado 02 sept 2022] Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) (DLCST): study details. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496977>
90. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2016. [actualizado 20 may 2016; consultado 02 sept 2022] Italian Lung Cancer Screening Trial (ITALUNG) (ITALUNG): study details. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777996>
91. ISRCTN registry [Base de datos en línea]. London: BMC; 2007. [actualizado 27 jul 2021; consultado 05 abr 2022] Spiral computed tomography scanning for the early detection of lung cancer. Disponible en: <http://isrctn.com/ISRCTN30604390>

92. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2017. [actualizado 11 may 2017; consultado 02 sept 2022] Early lung cancer detection in high risk individuals (MILD): study details. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837809>
93. International Cancer Research Partnership [Base de datos en línea]. Rotterdam: ICRP; 2007. NEDerlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON-screening trial) in high risk subjects. Disponible en: <https://www.trialregister.nl/trial/580>
94. Bethesda: US National Library of Medicine; 2014. [actualizado 20 may 2014; consultado 20 sept 2022] National Lung Screening Trial (NLST) screening (NLST): study details. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047385>
95. ISRCTN registry [Base de datos en línea]. London: BMC; 2017. [actualizado 30 sept 2021; consultado 05 abr 2022] UK Lung Cancer Screening Pilot Trial (UKLS). Disponible en: <http://www.isrctn.com/ISRCTN78513845>
96. ICTRP Search Portal [Base de datos en línea]. Geneva: WHO; 2019. [actualizado 27 ago 2019; consultado 05 abr 2022] China national cancer early screening trial: lung and colorectal cancer. Disponible en: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=42159>
97. Blanchon T, Bréchet J-M, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer*. 2007;58 (1):50-8.
98. Garg K KR, Byers T, et al. Randomized controlled trial with low-dose spiral CT for lung cancer screening: feasibility study and preliminary results. *Radiology*. 2002;225(2):506-10.
99. UMIN-CTR Clinical Trial [Base de datos en línea]. 2017. [actualizado 07 ene 2021; consultado 02 sept 2022] The Japanese randomized trial for evaluating the efficacy of low-dose thoracic CT screening for lung cancer. Disponible en: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006988
100. Sagawa M NT, Tanaka M, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of <30 pack-years aged 50-64 years (JECS study): research design. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(12):1219-21.
101. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2009. [actualizado 09 feb 2009; consultado 05 abr 2022] Chest X-ray or chest CT scan in patients at high risk of developing lung cancer: study details. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006087>
102. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2016. [actualizado 13 sept 2016; consultado 05 abr 2022] Early stage lung cancer screening with low-dose computed tomographic: study details. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898441>

103. Crosbie PA, Gabe R, Simmonds I, Kennedy M, Rogerson S, Ahmed N, et al. Yorkshire Lung Screening Trial (YLST): protocol for a randomised controlled trial to evaluate invitation to community-based low-dose CT screening for lung cancer versus usual care in a targeted population at risk. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037075. PubMed PMID: 32912947.
104. Murray RL, Brain K, Britton J, Quinn-Scoggins HD, Lewis S, McCutchan GM, et al. Yorkshire Enhanced Stop Smoking (YESS) study: a protocol for a randomised controlled trial to evaluate the effect of adding a personalised smoking cessation intervention to a lung cancer screening programme. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037086. PubMed PMID: 32912948.
105. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2021. [actualizado 09 jun 2021; consultado 05 abr 2022] HANSE - Holistic Implementation Study Assessing a Northern German Interdisciplinary Lung Cancer Screening Effort. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913155>
106. Du Y, Li Q, Sidorenkov G, Vonder M, Cai J, de Bock GH, et al. Computed Tomography Screening for Early Lung Cancer, COPD and Cardiovascular Disease in Shanghai: Rationale and Design of a Population-based Comparative Study. *Acad Radiol*. 2021;28(1):36-45. PubMed PMID: 32151538.
107. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2021. [actualizado 17 jun 2019; consultado 05 sept 2022] Computed Tomography Screening for Early Lung Cancer, COPD and Cardiovascular Disease in Shanghai, China. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988322>
108. Lim KP, Marshall H, Tammemagi M, Brims F, McWilliams A, Stone E, et al. Protocol and Rationale for the International Lung Screening Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(4):503-12. PubMed PMID: 32011914.
109. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2016. [actualizado 19 jul 2021; consultado 05 abr 2022] International Lung Screen Trial (ILST). Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871856>
110. Foley KL, Miller DP, Weaver K, Sutfin EL, Petty WJ, Bellinger C, et al. The OaSiS trial: A hybrid type II, national cluster randomized trial to implement smoking cessation during CT screening for lung cancer. *Contemporary Clinical Trials*. 2020;91:105963. PubMed PMID: 32087340.
111. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal*. 1994;17(555-74).
112. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ*. 2015;350:g7773.
113. Ripping T, Ten Haaf K, Verbeek A, et al. Quantifying overdiagnosis in cancer screening: a systematic review to evaluate the methodology. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(10).

114. Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):269-74. PubMed PMID: 24322569.
115. Autier P. Lung-Cancer Screening and the NELSON Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2165. PubMed PMID: 32459931.
116. Bonney A, Malouf R, Marchal C, Manners D, Fong KM, Marshall HM, et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD013829. PubMed PMID: 35921047.
117. Cohen SL, Wang JJ, Chan N, O'Connell W, Shah R, Sanelli P, et al. Lung cancer screening CT: sex-specific conversion factors to estimate effective radiation dose from dose-length product. *Chest.* 2019;156(6):1214-22.
118. National Research Council of the National Academies. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation : BEIR VII, Phase 2. Washington: National Academies Press, 2006. Disponible en: https://www.philrutherford.com/Radiation_Risk/BEIR/BEIR_VII.pdf
119. American Association of Physicists in Medicine [Sede web]. 2018 [consultado 25 ene 2023]. AAPM Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures. Disponible en: <https://www.aapm.org/org/policies/details.asp?type=PP&id=318>
120. Van de Wiel J, Wang Y, Xu D, Van der Jagt E, Van Klaveren R, Oudkerk M, et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1474-82.
121. Loomans-Kropp HA, Dunn BK, Kramer BS, Pinsky P. Thyroid Incidentalomas in Association With Low-Dose Computed Tomography in the National Lung Screening Trial. *Am J Epidemiol.* 2020;189(1):27-33. PubMed PMID: 31595954.
122. Clark ME, Bedford LE, Young B, Robertson JFR, das Nair R, Vedhara K, et al. Lung cancer CT screening: psychological responses in the presence and absence of pulmonary nodules. *Lung Cancer.* 2018;124:160-7. PubMed PMID: CN-01982076.
123. Clark ME, Young B, Bedford LE, das Nair R, Robertson JF, Vedhara K, et al. Lung cancer screening: does pulmonary nodule detection affect a range of smoking behaviours? *J Public Health (Oxf).* 2019;41(3).
124. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2012. [actualizado 31 dic 2020; consultado 02 sept 2022] Lung Cancer Screening Study With Low-dose CT Scan and Blood Biomarker. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700257>
125. Bethesda: US National Library of Medicine; 2008. [actualizado 13 feb 2020; consultado 02 sept 2022] Early Detection of Lung Cancer in a High-Risk Population Defined

by PFT, Biomarkers, and CT Scanning. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596310>

126. Sullivan FM, Farmer E, Mair FS, Treweek S, Kendrick D, Jackson C, et al. Detection in blood of autoantibodies to tumour antigens as a case-finding method in lung cancer using the EarlyCDT®-Lung Test (ECLS): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2017;17(1):187.
127. Heijnsdijk E, Csanádi M, Gini A, Ten Haaf K, Bendes R, Anttila A, et al. All-cause mortality versus cancer-specific mortality as outcome in cancer screening trials: A review and modeling study. *Cancer Med*. 2019;2019(13):6127-38.
128. Baker SG, Kramer BS, Prorok PC. Statistical issues in randomized trials of cancer screening. *BMC Med Res Methodol*. 2002;2:11.
129. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(3):167-73.
130. Puliti D, Mascalchi M, Carozzi F, Carrozzi L, Falaschi F, Paci E, et al. Decreased cardiovascular mortality in the ITALUNG lung cancer screening trial: Analysis of underlying factors. *Lung Cancer*. 2019 138:72-8.
131. Seigneurin A, Field JK, Gachet A, Duffy SW. A systematic review of the characteristics associated with recall rates, detection rates and positive predictive values of computed tomography screening for lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(4):781-91.
132. Young RP, Duan F, Chiles C, Hopkins RJ, Gamble GD, Greco EM, et al. Airflow Limitation and Histology Shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN Cohort Substudy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1060-7. PubMed PMID: 26199983.
133. Huang KL, Wang SY, Lu WC, Chang YH, Su J, Lu YT. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):126. PubMed PMID: 31296196.
134. Yang W, Qian F, Teng J, Wang H, Manegold C, Pilz LR, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: Results of the baseline screening. *Lung Cancer*. 2018;117:20-6. PubMed PMID: 29496251.
135. Maisonneuve P, Rampinelli C, Bertolotti R, Misotti A, Lococo F, Casiraghi M, et al. Corrigendum to “Low-dose computed tomography screening for lung cancer in people with workplace exposure to asbestos” [*Lung Cancer*, 131 (May) (2019) 23-30]. *Lung Cancer*. 2019;134:279. PubMed PMID: 31279497.
136. Carozzi FM, Bisanzi S, Carrozzi L, Falaschi F, Lopes Pegna A, Mascalchi M, et al. Multimodal lung cancer screening using the ITALUNG biomarker panel and low dose computed tomography. Results of the ITALUNG biomarker study. *Int J Cancer*. 2017;141(1):94-101. PubMed PMID: 28387927.

137. Chu GCY, Lazare K, Sullivan F. Serum and blood based biomarkers for lung cancer screening: a systematic review. *BCM Cancer*. 2018;18(1):181.
138. Pastorino U, Boeri M, Sestini S, Sabia F, Milanese G, Silva M, et al. Baseline computed tomography screening and blood microRNA predict lung cancer risk and define adequate intervals in the BioMILD trial. *Annals of Oncology*. 2022;33(4):395-405.
139. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Libray of Medicine; 2014. [actualizado 08 ago 2022; Plasma microRNA Profiling as First Line Screening Test for Lung Cancer Detection: a Prospective Study (BIOMILD)]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02247453>
140. Duarte A, Corbett M, Melton H, Harden M, Palmer S, Soares M, et al. EarlyCDT Lung blood test for risk classification of solid pulmonary nodules: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2022;26(49):1-184. PubMed PMID: 36534989.
141. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones; 2011 [actualizado. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
142. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. PubMed PMID: 33781993.
143. Liu CC, Shi JF, Liu GX, Tang W, Zhang X, Li F, et al. [Cost-effectiveness of lung cancer screening worldwide: a systematic review]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019;40(2):218-26. PubMed PMID: 30744276.
144. Puggina A, Broumas A, Ricciardi W, Boccia S. Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review. *Eur J Public Health*. 2016;26(1):168-75. PubMed PMID: 26370440.
145. Raymakers AJN, Mayo J, Lam S, FitzGerald JM, Whitehurst DGT, Lynd LD. Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Strategies Using Low-Dose Computed Tomography: a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(4):409-18. PubMed PMID: 26873091.
146. Azar FE, Azami-Aghdash S, Pournaghi-Azar F, Mazdaki A, Rezapour A, Ebrahimi P, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening and treatment methods: a systematic review of systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):413. PubMed PMID: 28629461.
147. Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran Ja, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;21(358):j4008--j. PubMed PMID: Shea2017.

148. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-5. PubMed PMID: 15921065.
149. Lopez Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, Garcia-Altes A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154-70. PubMed PMID: 19959258.
150. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evidence & Policy: A Journal of Research, Debate and Practice*. 2010;6(1):9.
151. CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter [actualizado 29 abr 2019; consultado 05 oct 2022]. Disponible en: <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>
152. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Segunda ed: Díaz de Santos; 2001.
153. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006. 256 p.
154. Hofer F, Kauczor HU, Stargardt T. Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: A modelling approach. *Lung Cancer*. 2018;124:189-98. PubMed PMID: 30268459.
155. Augustovski F, Garcia Marti S, Pichon-Riviere A. Estandares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Economicas Sanitarias: Version en Espanol de la Lista de Comprobacion CHEERS. *Value Health Reg Issues*. 2013;2(3):338-41. PubMed PMID: 29702767.
156. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):461-75. PubMed PMID: 31555519.
157. Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ*. 2018;27(4):746-61. PubMed PMID: 29282798.
158. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. 2006;15(12):1295-310. PubMed PMID: 16941543.
159. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1342-50. PubMed PMID: 25282284.

160. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones 2021 [consultado 05 jun 2022].
161. Corral J, Espinas JA, Cots F, Pareja L, Sola J, Font R, et al. Estimation of lung cancer diagnosis and treatment costs based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain). *BMC Health Serv Res.* 2015;15:70. PubMed PMID: 25889153.
162. Ibarrodo O, Lizeaga G, Martínez-Llorente JM, Larranaga I, Soto-Gordoa M, Álvarez-Lopez I. Health care costs of breast, prostate, colorectal and lung cancer care by clinical stage and cost component. *Gac Sanit.* 2021. PubMed PMID: 33612313.
163. Guzman R, Guirao A, Vela E, Cleries M, Garcia-Altes A, Sagarra J, et al. Outcomes and cost of lung cancer patients treated surgically or medically in Catalunya: cost-benefit implications for lung cancer screening programs. *Eur J Cancer Prev.* 2020;29(6):486-92. PubMed PMID: 32039928.
164. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol.* 2013;8(7):866-75. PubMed PMID: 23612465.
165. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):3-17. PubMed PMID: 30446985.
166. Dómine M, Moran T, Isla D, Martí JL, Sullivan I, Provencio M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):245-55. PubMed PMID: 32040815.
167. Merino Almazán M, Duarte Pérez JM, Marín Pozo JF, Ortega Granados AL, Muros De Fuentes B, Quesada Sanz P, et al. A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer in real clinical practice. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(1):272-9. PubMed PMID: 30578473.
168. Gomez-Carballo N, Fernandez-Soberon S, Rejas-Gutierrez J. Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain. *Eur J Cancer Prev.* 2021. PubMed PMID: 34406177.
169. Asociación Española Contra el Cáncer. El impacto económico y social del cáncer en España. 2020. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/sites/default/files/content-file/Informe-Los-costes-cancer.pdf>
170. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta trimestral de coste laboral 2020 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736060920&menu=ultiDatos&idp=1254735976596
171. Molina Villaverde R FBJGAMSJVB. Actividad laboral en una cohorte de pacientes con carcinoma de pulmón. *Med Segur Trab.* 2012;58(226):6-12.

172. Instituto Nacional de la Seguridad Social. Manual de tiempos óptimos de incapacidad temporal. Madrid: Ministerio de Inclusión, Seguridad Social y Migraciones, 2018. [consultado 05 ago 2021]. Disponible en: <https://www.seg-social.es/descarga/es/122970>
173. Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(11):1187-200. PubMed PMID: 32754857.
174. Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):179. PubMed PMID: 30208899.
175. Pourrahmat MM, Kim A, Kansal AR, Hux M, Pushkarna D, Fazeli MS, et al. Health state utility values by cancer stage: a systematic literature review. *Eur J Health Econ*. 2021;22(8):1275-88. PubMed PMID: 34125315.
176. Maximiano C, Lopez I, Martin C, Zugazabeitia L, Marti-Ciriquian JL, Nunez MA, et al. An exploratory, large-scale study of pain and quality of life outcomes in cancer patients with moderate or severe pain, and variables predicting improvement. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193233. PubMed PMID: 29614068.
177. Sturza J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making*. 2010;30(6):685-93. PubMed PMID: 20448248.
178. Diaz M, Garcia M, Vidal C, Santiago A, Gnutti G, Gomez D, et al. Health and economic impact at a population level of both primary and secondary preventive lung cancer interventions: A model-based cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer*. 2021;159:153-61. PubMed PMID: 34352591.
179. Buyukkaramikli NC, Rutten-van Molken M, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(11):1391-408. PubMed PMID: 31705406.
180. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14. PubMed PMID: 24438712.
181. Koninklijke Philips NV. Inteligencia en cada paso. Incisive CT 2022 [Disponible en: <https://www.philips.com.mx/healthcare/resources/landing/ct-launch>]
182. Asociación Española Contra el Cáncer. Dimensiones del cáncer. Observatorio contra el cáncer 2022. Disponible en: <https://observatorio.contraelcancer.es/>
183. Instituto Nacional de Estadística. Población residente en España a 1 de enero, por sexo, edad y año. Resultados por comunidades autónomas: serie 2020-2035 2020 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/>

184. Ministerio de Sanidad. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2012.
185. Salas Trejo D, Portillo Villares I, Espinàs Piñol JA, Ibáñez Cabanell J, Vanaclocha Espí M, Pérez Riquelme F, et al. Implementation of colorectal cancer screening in Spain: main results 2006-2011. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(1):17-26. PubMed PMID: 27167150.
186. Ruano-Ravina A, Provencio-Pulla M, Casan Clarà P. Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis. Reflexiones sobre su aplicación en España. *Med Clin (Barc).* 2016;147(8):366-70.
187. Nishie A, Kakihara D, Nojo T, Nakamura K, Kuribayashi S, Kadoya M, et al. Current radiologist workload and the shortages in Japan: how many full-time radiologists are required? *Jpn J Radiol.* 2015;33(5):266-72. PubMed PMID: 25787900.
188. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta anual de estructura salarial. 2019 2021 [consultado 05 jun 2022]. Disponible en: <http://www.ine.es>
189. Resolución de 27 de abril de 2021, de la Dirección General de Trabajo de la Consejería de Economía, Empleo y Competitividad, sobre registro, depósito y publicación del Convenio Colectivo Único para el Personal Laboral de la Administración de la Comunidad de Madrid (2021-2024) (código número 28004531011988). BOCM. Núm. 112, (12/05/2021).
190. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *The New England journal of medicine.* 2014;371(19):1793-802.
191. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer in the National Lung Screening Trial: a cost-effectiveness analysis. *J Thorac Imaging.* 2015;30(2):79-87.
192. Chirikos TN, Hazelton T, Tockman M, Clark R. Cost-effectiveness of screening for lung cancer. *JAMA.* 2003;289(18):2358; author reply -9. PubMed PMID: 12746351.
193. Criss SD, Cao P, Bastani M, Ten Haaf K, Chen Y, Sheehan DF, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening in the United States: A Comparative Modeling Study. *Ann Intern Med.* 2019;171(11):796-804.
194. Goulart BH, Bensink ME, Mummy DG, Ramsey SD. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(2):267-75. PubMed PMID: 22308519.
195. Kumar V, Cohen JT, van Klaveren D, Soeteman DI, Wong JB, Neumann PJ, et al. Risk-Targeted Lung Cancer Screening: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(3):161-9.

196. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, Eng J, Goodman SN, Powe NR. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 2003;289(3):313-22. PubMed PMID: 12525232.
197. Marshall D, Simpson KN, Earle CC, Chu CW. Economic decision analysis model of screening for lung cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(14):1759-67. PubMed PMID: 11549429.
198. Marshall D, Simpson KN, Earle CC, Chu C. Potential cost-effectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. *Lung Cancer*. 2001;32(3):227-36.
199. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, Weinstein MC, Cipriano LE, Tramontano AC, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol*. 2011;6(11):1841-8. PubMed PMID: 21892105.
200. Pyenson BS, Sander MS, Jiang Y, Kahn H, Mulshine JL. An actuarial analysis shows that offering lung cancer screening as an insurance benefit would save lives at relatively low cost. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(4):770-9.
201. Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Dec E. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: an actuarial analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7(5):272-82.
202. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PloS one*. 2013;8(8):e71379.
203. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest*. 2003;124(2):614-21.
204. Toumazis I, Tsai EB, Erdogan SA, Han SS, Wan W, Leung A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening Accounting for the Effect of Indeterminate Findings. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(3):pkz035. PubMed PMID: 31942534.
205. Toumazis I, de Nijs K, Cao P, Bastani M, Munshi V, Ten Haaf K, et al. Cost-effectiveness Evaluation of the 2021 US Preventive Services Task Force Recommendation for Lung Cancer Screening. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1833-42. PubMed PMID: 34673885.
206. Whyne DK. Could CT screening for lung cancer ever be cost effective in the United Kingdom? *Cost Eff Resour Alloc*. 2008;6:5. PubMed PMID: 18302756.
207. Griffin E, Hyde C, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, Robinson S, et al. Lung cancer screening by low-dose computed tomography: a cost-effectiveness analysis of alternative programmes in the UK using a newly developed natural history-based economic model. *Diagn Progn Res*. 2020;4(1):20.

208. Hinde S, Crilly T, Balata H, Bartlett R, Crilly J, Barber P, et al. The cost-effectiveness of the Manchester 'lung health checks,' a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. *Lung Cancer*. 2018;126:119-24.
209. Cressman S, Peacock SJ, Tammemägi MC, Evans WK, Leighl NB, Goffin JR, et al. The Cost-Effectiveness of High-Risk Lung Cancer Screening and Drivers of Program Efficiency. *J Thorac Oncol*. 2017;12(8):1210-22. PubMed PMID: 28499861.
210. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, Fitzgerald NR, Memon S, Wolfson MC, et al. Cost-effectiveness of Lung Cancer Screening in Canada. *JAMA oncology*. 2015;1(6):807-13.
211. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, Fitzgerald NR, Memon S, Wolfson MC, et al. Biennial lung cancer screening in Canada with smoking cessation-outcomes and cost-effectiveness. *Lung Cancer*. 2016;101:98-103.
212. Ten Haaf K, Tammemägi MC, Bondy SJ, van der Aalst CM, Gu S, McGregor SE, et al. Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada. *PLoS Med*. 2017;14(2):e1002225. PubMed PMID: 28170394.
213. Treskova M, Aumann I, Golpon H, Vogel-Claussen J, Welte T, Kuhlmann A. Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. *BMC medicine*. 2017;15(1):162.
214. Manser R, Dalton A, Carter R, Byrnes G, Elwood M, Campbell DA. Cost-effectiveness analysis of screening for lung cancer with low dose spiral CT (computed tomography) in the Australian setting. *Lung Cancer*. 2005;48(2):171-85.
215. Wade S, Weber M, Caruana M, Kang Y-J, Marshall H, Manser R, et al. Estimating the Cost-Effectiveness of Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography for High-Risk Smokers in Australia. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1094-105.
216. Jaine R, Kvizhinadze G, Nair N, Blakely T. Cost-effectiveness of a low-dose computed tomography screening programme for lung cancer in New Zealand. *Lung Cancer*. 2020;144:99-106.
217. McLeod M, Sandiford P, Kvizhinadze G, Bartholomew K, Crengle S. Impact of low-dose CT screening for lung cancer on ethnic health inequities in New Zealand: a cost-effectiveness analysis. *BMJ open*. 2020;10(9):e037145.
218. Sun C, Zhang X, Guo S, Liu Y, Zhou L, Shi J, et al. Determining cost-effectiveness of lung cancer screening in urban Chinese populations using a state-transition Markov model. *BMJ open*. 2021;11(7):e046742.

219. Yuan J, Sun Y, Wang K, Wang Z, Li D, Fan M, et al. Cost Effectiveness of Lung Cancer Screening With Low-Dose CT in Heavy Smokers in China. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022;15(1):37-44. PubMed PMID: 34580085.
220. Kim J, Cho B, Kim SH, Choi CM, Kim Y, Jo MW. Cost Utility Analysis of a Pilot Study for the Korean Lung Cancer Screening Project. *Cancer Res Treat*. 2022;54(3):728-36. PubMed PMID: 34583458.
221. Esmaeili MH, Seyednejad F, Mahboub-Ahari A, Ameri H, Abdollahzad H, Safaei N, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computed tomography in an Iranian high-risk population. *J Med Screen*. 2021;28(4):494-501.
222. Shmueli A, Fraifeld S, Peretz T, Gutfeld O, Gips M, Sosna J, et al. Cost-effectiveness of baseline low-dose computed tomography screening for lung cancer: the Israeli experience. *Value Health*. 2013;16(6):922-31.
223. Veronesi G, Navone N, Novellis P, Dieci E, Toschi L, Velutti L, et al. Favorable incremental cost-effectiveness ratio for lung cancer screening in Italy. *Lung Cancer*. 2020;143:73-9.
224. Tabata H, Akita T, Matsuura A, Kaishima T, Matsuoka T, Ohisa M, et al. Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese smokers aged 55 to 74 years old. *Hiroshima J Med Sci*. 2014;63(1-3):13-22. PubMed PMID: 25735063.
225. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Groen HJM, Vermeulen KM, Greuter MJW, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: a microsimulation modelling study. *Eur J Cancer*. 2020;135:121-9.
226. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Groen HJM, Vermeulen KM, Greuter MJW, et al. Supplementary data for a model-based health economic evaluation on lung cancer screening with low-dose computed tomography in a high-risk population. *Data Brief*. 2020;31:105999.
227. Kanarkiewicz M, Szczęśny TJ, Krysiński J, Buciński A, Kowalewski J, Pawłowicz Z. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computerised tomography of the chest in Poland. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(6):480-6. PubMed PMID: 26843847.
228. Tomonaga Y, Ten Haaf K, Frauenfelder T, Kohler M, Kouyos RD, Shilaih M, et al. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking-A modelling study. *Lung Cancer*. 2018;121:61-9.
229. Yang S-C, Lai W-W, Lin C-C, Su W-C, Ku L-J, Hwang J-S, et al. Cost-effectiveness of implementing computed tomography screening for lung cancer in Taiwan. *Lung cancer*. 2017;108:183-91.
230. Chirikos TN, Russell-Jacobs A, Cantor AB. Indirect economic effects of long-term breast cancer survival. *Cancer Pract*. 2002;10(5):248-55. PubMed PMID: 12236838.

231. Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Dec E. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: an actuarial analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7(5):272-82. PubMed PMID: 25237423.
232. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol*. 2022;17(2):289-308. PubMed PMID: 34648948.
233. Franco F, Carcereny E, Guirado M, Ortega AL, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D, et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry. *PLoS One*. 2021;16(6):e0251761. PubMed PMID: 34077442.
234. Pinsky PF, Gierada DS, Nath H, Kazerooni EA, Amorosa J. ROC curves for low-dose CT in the National Lung Screening Trial. *J Med Screen*. 2013;20(3):165-8. PubMed PMID: 24009092.
235. Behar Harpaz S, Weber MF, Wade S, Ngo PJ, Vaneckova P, Sarich PEA, et al. Updated cost-effectiveness analysis of lung cancer screening for Australia, capturing differences in the health economic impact of NELSON and NLST outcomes. *Br J Cancer*. 2023;128(1):91-101. PubMed PMID: 36323879.
236. American College of Radiology (ACR). Lung-RADS® Version 1.1. Assessment Categories Release date: 2019 [Internet]. 2019 [consultado 22 sept 2022]. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf>
237. National Cancer Institute. Lung Cancer Modeling 2022 [consultado 05 abr 2022]. Disponible en: <https://cisnet.cancer.gov/lung/>
238. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Vliegenthart R, Groen HJM, Greuter MJW, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: Simulating the effect of starting screening at a younger age in women. *Eur J Radiol*. 2022;148:110182. PubMed PMID: 35121333.
239. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Karantanas A, Damilakis J. Radiation burden and associated cancer risk for a typical population to be screened for lung cancer with low-dose CT: A phantom study. *Eur Radiol*. 2018;28(10):4370-8. PubMed PMID: 29651767.
240. Ten Haaf K, de Koning HJ. Overdiagnosis in lung cancer screening: why modelling is essential. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(11):1035-9. PubMed PMID: 26071497.
241. SAPEA, Science Advice for Policy by European Academies. Improving cancer screening in the European Union. Berlin, 2022.

242. Trapero-Bertran M, Leidl R, Muñoz C, Kulchaitanaroaj P, Coyle K, Präger M, et al. Estimates of costs for modelling return on investment from smoking cessation interventions. *Addiction*. 2018;113 Suppl 1:32-41. PubMed PMID: 29532538.
243. Gredner T, Mons U, Niedermaier T, Brenner H, Soerjomataram I. Impact of tobacco control policies implementation on future lung cancer incidence in Europe: An international, population-based modeling study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;4:100074. PubMed PMID: 34029359.
244. Comisión de Publicidad y Comunicación Institucional, Ministerio de la Presidencia. Plan 2014 de Publicidad y Comunicación Institucional. Madrid: Gobierno de España, 2014. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/documents/6F9F-7C99-Plan2014.pdf>
245. Presidencia de Gobierno. Planes e Informes de Publicidad y Comunicación Institucional Madrid: Gobierno de España; 2022. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/cpci/paginas/PlanesEInformes.aspx>
246. Jahn B, Todorovic J, Bundo M, Sroczynski G, Conrads-Frank A, Rochau U, et al. Budget Impact Analysis of Cancer Screening: A Methodological Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(4):493-511. PubMed PMID: 31016686.
247. Goulart T. Erratum: Lung cancer screening with low-dose computed tomography: Costs, national expenditures, and cost-effectiveness (JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network (2012) 10:2 (267-275) DOI:10.6004/jnccn.2012.0023). *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(12):LVI.
248. Handy JR, Skokan M, Rauch E, Zinck S, Sanborn RE, Kotova S, et al. Results of Lung Cancer Screening in the Community. *Ann Fam Med*. 2020;18(3):243-9. PubMed PMID: 32393560.
249. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, Silva M, Sabia F, Boeri M, et al. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer*. 2019;118:142-8. PubMed PMID: 31336289.
250. National Health Service. Targeted Screening for Lung Cancer with Low Radiation Dose Computed Tomography. Global Lung Cancer Coalition, 2019. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/02/targeted-lung-health-checks-standard-protocol-v1.pdf>
251. Lin RS, Plevritis SK. Comparing the benefits of screening for breast cancer and lung cancer using a novel natural history model. *Cancer Causes Control*. 2012;23(1):175-85.
252. Mackintosh JA, Marshall HM, Yang IA, Bowman RV, Fong KM. A retrospective study of volume doubling time in surgically resected non-small cell lung cancer. *Respirology*. 2014;19(5):755-62. PubMed PMID: 24797504.

253. Chien CR, Lai MS, Chen TH. Estimation of mean sojourn time for lung cancer by chest X-ray screening with a Bayesian approach. *Lung Cancer*. 2008;62(2):215-20.
254. Gonzalez Maldonado S, Hynes LC, Motsch E, Heussel CP, Kauczor HU, Robbins HA, et al. Validation of multivariable lung cancer risk prediction models for the personalized assignment of optimal screening frequency: a retrospective analysis of data from the German Lung Cancer Screening Intervention Trial (LUSI). *Transl*. 2021;10(3):1305-17. PubMed PMID: 33889511.
255. Schreuder A, Schaefer-Prokop CM, Scholten ET, Jacobs C, Prokop M, van Ginneken B. Lung cancer risk to personalise annual and biennial follow-up computed tomography screening. *Thorax*. 2018. PubMed PMID: 29602813.
256. Robbins HA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK, Katki HA. Identification of Candidates for Longer Lung Cancer Screening Intervals Following a Negative Low-Dose Computed Tomography Result. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(9):996-9. PubMed PMID: 30976808.
257. Couraud S, Ferretti G, Milleron B, Cortot A, Girard N, Gounant V, et al. Intergroupe francophone de cancerologie thoracique, Societe de pneumologie de langue francaise, and Societe d'imagerie thoracique statement paper on lung cancer screening. *Diagn Interv Imaging*. 2021;102(4):199-211. PubMed PMID: 33648872.
258. Dezube AR, Jaklitsch MT. New evidence supporting lung cancer screening with low dose CT & surgical implications. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(6):982-90. PubMed PMID: 32113886.
259. Travier N, Fu M, Romaguera A, Martín-Cantera C, Fernández E, Vidal C, et al. 6-Year Risk of Developing Lung Cancer in Spain: Analysis by Autonomous Communities. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(8):521-7.
260. Volk RJ, Mendoza TR, Hoover DS, Nishi SPE, Choi NJ, Bevers TB. Reliability of self-reported smoking history and its implications for lung cancer screening. *Prev Med Rep*. 2020;17:101037. PubMed PMID: 31934536.
261. Joseph AM, Rothman AJ, Almirall D, Begnaud A, Chiles C, Cinciripini PM, et al. Lung Cancer Screening and Smoking Cessation Clinical Trials. SCALE (Smoking Cessation within the Context of Lung Cancer Screening) Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):172-82. PubMed PMID: 28977754.
262. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues? *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(2):1050-63. PubMed PMID: 33718044.
263. Edwards JP, Datta I, Hunt JD, Stefan K, Ball CG, Dixon E, et al. The impact of computed tomographic screening for lung cancer on the thoracic surgery workforce. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(2):447-52. PubMed PMID: 24961839.

264. Teo BS, Li E, Tan C, Munro YL. Educational pamphlets for improving uptake of cancer screening: a systematic review. *J Prim Health Care*. 2019;11(3):207-16. PubMed PMID: 32171373.
265. Fukunaga MI, Halligan K, Kodela J, Toomey S, Furtado VF, Luckmann R, et al. Tools to Promote Shared Decision-Making in Lung Cancer Screening Using Low-Dose CT Scanning: A Systematic Review. *Chest*. 2020;158(6):2646-57. PubMed PMID: 32629037.
266. Ustun C, Ceber E. Ethical issues for cancer screenings. Five countries--four types of cancer. *Prev Med*. 2004;39(2):223-9. PubMed PMID: 15226029.
267. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® (version 2.1) [Internet]. 2015 [consultado 31 mar 2022]. Disponible en: <http://corehta.info/BrowseModel.aspx>
268. van Meerbeeck JP, Franck C. Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021? *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(5):2407-17. PubMed PMID: 34164288.
269. Martini K, Chassagnon G, Frauenfelder T, Revel MP. Ongoing challenges in implementation of lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(5):2347-55. PubMed PMID: 34164282.
270. Lam S, Tammemagi M. Contemporary issues in the implementation of lung cancer screening. *Eur Respir Rev*. 2021;30(161). PubMed PMID: 34289983.
271. Delorme S, Kaaks R. Lung Cancer Screening by Low-Dose Computed Tomography: Part 2 - Key Elements for Programmatic Implementation of Lung Cancer Screening. *Rofo*. 2021;193(6):644-51. PubMed PMID: 33212539.
272. Allen CG, Cotter MM, Smith RA, Watson L. Successes and challenges of implementing a lung cancer screening program in federally qualified health centers: a qualitative analysis using the Consolidated Framework for Implementation Research. *Transl Behav Med*. 2021;11(5):1088-98. PubMed PMID: 33289828.
273. Berghmans T, Lievens Y, Aapro M, Baird AM, Beishon M, Calabrese F, et al. European Cancer Organisation Essential Requirements for Quality Cancer Care (ERQCC): Lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;150:221-39. PubMed PMID: 33227525.
274. Balata H, Evison M, Sharman A, Crosbie P, Booton R. CT screening for lung cancer: Are we ready to implement in Europe? *Lung Cancer*. 2019;134:25-33. PubMed PMID: 31319989.
275. Mora J, Arratibel P, Bengoa R, y grupo de expertos en cáncer de pulmón de los hospitales participantes en el proyecto. Informe sobre el abordaje del cáncer de pulmón en España. Principales innovaciones, aprendizajes y áreas clave para el avance. 2019. Disponible en: <https://www.sihealth.es/archivos/201908/2312-documento-cancer-de-pulmon-v14.pdf?1>

276. European Commission. 4-IN THE LUNG RUN: towards INdividually tailored INvitations, screening INtervals, and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening: Comisión Europea; 2021 [consultado 18 ene 2022]. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/848294/es>
277. Quaife SL, Ruparel M, Beeken RJ, McEwen A, Isitt J, Nolan G, et al. The Lung Screen Uptake Trial (LSUT): protocol for a randomised controlled demonstration lung cancer screening pilot testing a targeted invitation strategy for high risk and 'hard-to-reach' patients. *BMC Cancer*. 2016;16:281. PubMed PMID: 27098676.
278. Quaife SL, Ruparel M, Dickson JL, Beeken RJ, McEwen A, Baldwin DR, et al. Lung Screen Uptake Trial (LSUT): Randomized Controlled Clinical Trial Testing Targeted Invitation Materials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):965-75. PubMed PMID: 31825647.
279. Ruparel M, Quaife SL, Ghimire B, Dickson JL, Bhowmik A, Navani N, et al. Impact of a Lung Cancer Screening Information Film on Informed Decision-making: A Randomized Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(6):744-51. PubMed PMID: 31082267.
280. Sharma A, Bansal-Travers M, Celestino P, Fine J, Reid ME, Hyland A, et al. Using a Smoking Cessation Quitline to Promote Lung Cancer Screening. *Am J Health Behav*. 2018;42(6):85-100. PubMed PMID: 30158004.
281. Lowenstein LM, Escoto KH, Leal VB, Bailey L, Bevers TB, Cantor SB, et al. Randomized trial of a patient-centered decision aid for promoting informed decisions about lung cancer screening: Implementation of a PCORI study protocol and lessons learned. *Contemp Clin Trials*. 2018;72:26-34. PubMed PMID: 30010085.
282. Volk RJ, Lowenstein LM, Leal VB, Escoto KH, Cantor SB, Munden RF, et al. Effect of a Patient Decision Aid on Lung Cancer Screening Decision-Making by Persons Who Smoke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1920362. PubMed PMID: 32003822.
283. Center MDAC. PCORI-CER-1306-03385 Informed Decisions About Lung Cancer Screening. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02286713>
284. ISRCTN registry [Base de datos en línea]. London: BMC; 2020. [actualizado 23 oct 2020; consultado 05 abr 2022] Increasing uptake of lung cancer screening in individuals at high risk of lung cancer. Disponible en: <http://www.isrctn.com/ISRCTN21774741>
285. Hospitals University College London. Lung Screen Uptake Trial (Lung-SCREEN). 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02558101>
286. Sferra SR, Cheng JS, Boynton Z, DiSesa V, Kaiser LR, Ma GX, et al. Aiding shared decision making in lung cancer screening: two decision tools. *J Public Health (Oxf)*. 2021;43(3):673-80. PubMed PMID: 32672329.

287. Lowenstein LM, Godoy MCB, Erasmus JJ, Zirari Z, Bennett A, Leal VB, et al. Implementing Decision Coaching for Lung Cancer Screening in the Low-Dose Computed Tomography Setting. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(8):e703-e25. PubMed PMID: 32208092.
288. Tanner NT, Banas E, Yeager D, Dai L, Hughes Halbert C, Silvestri GA. In-person and Telephonic Shared Decision-making Visits for People Considering Lung Cancer Screening: An Assessment of Decision Quality. *Chest.* 2019;155(1):236-8. PubMed PMID: 30616725.
289. Yoshida M, Kondo K, Nakanishi C, Tada T. Interventional study for improvement of lung cancer screening rate. *J Med Invest.* 2012;59(1-2):127-35. PubMed PMID: 22450001.
290. Hoffman AS, Hempstead AP, Houston AJ, Richards VF, Lowenstein LM, Leal VB, et al. Using a Patient Decision Aid Video to Assess Current and Former Smokers' Values About the Harms and Benefits of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography. *MDM Policy Pract.* 2018;3(1):2381468318769886. PubMed PMID: 30288444.
291. Houston AJ, Lowenstein LM, Leal VB, Volk RJ. Responsiveness of a Brief Measure of Lung Cancer Screening Knowledge. *J Cancer Educ.* 2018;33(4):842-6. PubMed PMID: 27966194.
292. Lau YK, Caverly TJ, Cao P, Cherng ST, West M, Gaber C, et al. Evaluation of a Personalized, Web-Based Decision Aid for Lung Cancer Screening. *Am J Prev Med.* 2015;49(6):e125-9. PubMed PMID: 26456873.
293. Reuland DS, Cubillos L, Brenner AT, Harris RP, Minish B, Pignone MP. A pre-post study testing a lung cancer screening decision aid in primary care. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2018;18(1):5. PubMed PMID: 29325548.
294. Sakoda LC, Meyer MA, Chawla N, Sanchez MA, Blatchins MA, Nayak S, et al. Effectiveness of a Patient Education Class to Enhance Knowledge about Lung Cancer Screening: a Quality Improvement Evaluation. *J Cancer Educ.* 2020;35(5):897-904. PubMed PMID: 31073869.
295. Studts JL, Thurer RJ, Brinker K, Lillie SE, Byrne MM. Brief Education and a Conjoint Valuation Survey May Reduce Decisional Conflict Regarding Lung Cancer Screening. *MDM Policy Pract.* 2020;5(1):2381468319891452. PubMed PMID: 31976372.
296. Volk RJ, Linder SK, Leal VB, Rabius V, Cinciripini PM, Kamath GR, et al. Feasibility of a patient decision aid about lung cancer screening with low-dose computed tomography. *Prev Med.* 2014;62:60-3. PubMed PMID: 24518006.
297. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2019. [consultado 02 sept 2022] PCORI-CER-1306-03385 Lung Cancer Screening

Decision Aid Development and Testing. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02282969>

298. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2017. [consultado 02 sept 2022] Pre-Post Study for Supporting Appropriate Implementation of Lung Cancer Screening. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03077230>
299. Carter-Harris L, Comer RS, Slaven Ii JE, Monahan PO, Vode E, Hanna NH, et al. Computer-Tailored Decision Support Tool for Lung Cancer Screening: Community-Based Pilot Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):e17050. PubMed PMID: 33141096.
300. Clark SD, Reuland DS, Brenner AT, Pignone MP. What is the effect of a decision aid on knowledge, values and preferences for lung cancer screening? An online pre-post study. *BMJ Open.* 2021;11(7):e045160. PubMed PMID: 34244253.
301. Manners D, Pettigrew S, Lake FR, Piccolo F, McWilliams AM, Brims FJH. Development and evaluation of a consumer information resource, including Patient Decision Aid, for lung cancer screening: a quasi-experimental study. *Transl Behav Med.* 2020;10(2):404-12. PubMed PMID: 30855087.
302. Ito Fukunaga M, Balwan A, Janis JA, Gutheil C, Yahwak J, Han PKJ. Pilot Study of an Encounter Decision Aid for Lung Cancer Screening. *J Cancer Educ.* 2021. PubMed PMID: 33411250.
303. Choi HK, Mazzone PJ. Lung Cancer Screening. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29(4):509-24.
304. Eberth JM, Zgodic A, Pelland SC, Wang SY, Miller DP. Outcomes of Shared Decision-Making for Low-Dose Screening for Lung Cancer in an Academic Medical Center. *J Cancer Educ.* 2022.
305. Lowenstein LM, Deyter GMR, Nishi S, Wang T, Volk RJ. Shared decision-making conversations and smoking cessation interventions: critical components of low-dose CT lung cancer screening programs. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):254-71. PubMed PMID: 30050764.
306. Nishi SPE, Lowenstein LM, Mendoza TR, Lopez Olivo MA, Crocker LC, Sepucha K, et al. Shared Decision-Making for Lung Cancer Screening: How Well Are We “Sharing”? *Chest.* 2021;160(1):330-40.
307. Brenner AT, Malo TL, Margolis M, Elston Lafata J, James S, Vu MB, et al. Evaluating Shared Decision Making for Lung Cancer Screening. *JAMA Intern Med.* 2018;178(10):1311-6. PubMed PMID: 30105393.
308. Røe O. Democratic and ethical problem of lung cancer screening: exclusion of true high-risk populations. Can it be fixed? *Yes. BMJ Open Respir Res.* 2020;7.

309. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA, Vasan RS, Kundu S, Massion PP, et al. Lifetime Smoking History and Risk of Lung Cancer: Results From the Framingham Heart Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(11):1201-7. PubMed PMID: 29788259.
310. Haddad DN, Sandler KL, Henderson LM, Rivera MP, Aldrich MC. Disparities in Lung Cancer Screening: A Review. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(4):399-405. PubMed PMID: 32017612.
311. Borondy Kitts AK. The Patient Perspective on Lung Cancer Screening and Health Disparities. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(4 Pt B):601-6. PubMed PMID: 30947894.
312. Flores EJ, Park ER, Irwin KE. Improving Lung Cancer Screening Access for Individuals With Serious Mental Illness. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(4 Pt B):596-600. PubMed PMID: 30947893.
313. Polisen J, De Angelis G, Kaunelis D, Gutierrez-Ibarluzea I. ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT OF A HEALTH TECHNOLOGY: A SCOPING REVIEW. *Int J Technol Assess Health Care.* 2018;34(3):317-26. PubMed PMID: 29897036.
314. Gobierno de España. Plan de Acción para la Implementación de la Agenda 2030. Hacia una estrategia española de desarrollo sostenible. Madrid; 2018. [consultado 22 sept 2022]. Disponible en: <https://transparencia.gob.es/transparencia/dam/jcr:6e0f06b9-a2e0-44c0-955a-dad1f66c11d7/PLAN%20DE%20ACCI%C3%93N%20PARA%20LA%20IMPLEMENTACI%C3%93N%20DE%20LA%20AGENDA%202030.pdf>
315. Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, Walter JE, Field JK. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):135-51. PubMed PMID: 33046839.
316. Quaipe SL, Janes SM, Brain KE. The person behind the nodule: a narrative review of the psychological impact of lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(5):2427-40. PubMed PMID: 34164290.
317. ten Haaf K, van der Aalst CM, de Koning HJ, Kaaks R, Tammemagi MC. Personalising lung cancer screening: An overview of risk-stratification opportunities and challenges. *Int J Cancer.* 2021;149(2):250-63.
318. Slatore CG, Wiener RS, Golden SE, Au DH, Ganzini L. Longitudinal Assessment of Distress among Veterans with Incidental Pulmonary Nodules. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):1983-91. PubMed PMID: 27599153.
319. Wilson E, Abrams K. From Evidence-Based Economics to Economics-Based Evidence: Using Systematic Review to Inform the Design of Future Research. En: Shemilt I, Mugford M, Vale L, Marsh K, Donaldson C, editors. *Evidence-Based Decisions and Economics*; 2010. p. 146-61.

320. Montes U, Seijo LM, Campo A, Alcaide AB, Bastarrika G, Zulueta JJ. Factors determining early adherence to a lung cancer screening protocol. *Eur Respir J*. 2007;30(3):532-7. PubMed PMID: 17567671.
321. Red de programas de cribados de cáncer [Sede web]. [consultado 22 sept 2022]. Situación. Datos e Indicadores. Programas poblacionales de cribado de cáncer de mama. Disponible en: <https://cribadocancer.es/indicadores-cancer-de-mama/>

