

# Documento de consenso sobre el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS

## **Autores**

### Miembros del grupo de trabajo

Carmen Lama Herrera/Eloísa Bayo	ANDALUCÍA
Jose Vicente González Navarro	ARAGÓN
Maria Rosario Hernández Alba	ASTURIAS
M. Magdalena García Bonafé	BALEARES
Teresa Barata Gómez	CANARIAS
Mar Sanchez Movellán	CANTABRIA
Rosa Arizmendi / M <sup>a</sup> Ángeles Fuentes	CASTILLA LA MANCHA
Pedro Ángel Redondo Cardeña/ Mercedes Sanchez Jacob	CASTILLA Y LEÓN
Silvia de Sanjosé	CATALUÑA
Lola Salas Trejo/ Elena Pérez Sanz	C. VALENCIANA
Rosa López García	EXTREMADURA
Raquel Zubizarreta Alberdi	GALICIA
Juana Hernández Hernández	LA RIOJA
Vicente Valentín Maganto/Dolores Barranco	MADRID
Francisco Pérez Riquelme	MURCIA
Nieves Ascunce Elizaga	NAVARRA
Daniel Zulaica Aristi	PAÍS VASCO
Maria Antonia Blanco Galán	INGESA
Pilar Díaz de Torres	MSSSI-SG CARTERA BÁSICA DE SERVICIOS DEL SNS Y FONDO DE COHESIÓN
Celia Juárez Rojo	MSSSI-SG CALIDAD E INNOVACIÓN
Aurora Limia Sánchez	MSSSI-SG PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA
Vicenta Lizarbe Alonso	MSSSI-SG PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA
M <sup>a</sup> Vicenta Labrador Cañadas	MSSSI-SG PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA
Marta Molina Olivas	MSSSI-SG PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA

## Documento de consenso sobre el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS

### Contenido

<b>Resumen ejecutivo</b> .....	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>6</b>
<b>Marco de referencia</b> .....	<b>7</b>
<b>Epidemiología del cáncer de cérvix</b> .....	<b>9</b>
<b>Epidemiología de la infección por VPH</b> .....	<b>11</b>
<b>Programa de vacunación frente al VPH en España</b> .....	<b>12</b>
<b>Situación del cribado de cáncer de cérvix en España</b> .....	<b>12</b>
<b>Los programas poblacionales de cribado de cáncer de cérvix</b> .....	<b>14</b>
<b>Usos de la prueba de detección de VPH-AR en programas de cribado de cáncer de cérvix</b> .....	<b>15</b>
<b>Aspectos clave del programa de cribado basado en detección de VPH de alto riesgo</b> .....	<b>17</b>
<b>Evaluación del impacto para el SNS de la transición a un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, introduciendo la detección de VPH-AR</b> .....	<b>18</b>
<b>Propuesta de programa de cribado de cáncer de cérvix para el SNS</b> .....	<b>20</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>23</b>
Anexo 1. Informe de situación del cribado de cáncer de cérvix en España 2014 .....	23
Anexo 2. Requisitos de implantación de programas de cribado poblacional .....	34
Anexo 3. Listado de informes de evaluación de tecnologías sanitarias.....	37
<b>Bibliografía</b> .....	<b>38</b>

### **Lista de acrónimos**

AP	Atención Primaria
CCAA	Comunidades Autónomas
CiA	Ciudades autónomas
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
EEMM	Estados Miembros
ENSE	Encuesta Nacional de Salud de España
IARC	International Agency for Research on Cancer. Organización Mundial de la Salud
INGESA	Instituto Nacional de Gestión Sanitaria
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RD	Real Decreto
SDG	Subdirección General
SNS	Sistema Nacional de Salud
UE	Unión Europea
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPH-AR	Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo oncogénico

## Resumen ejecutivo

En mayo de 2014 se constituyó un grupo de trabajo formado por los representantes de las CCAA y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad con el objetivo de analizar la realidad en España en relación al cribado de cáncer de cérvix y establecer un consenso que permita orientar la prestación del programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS, teniendo en cuenta la evidencia científica y la factibilidad.

En España en 2012 se estimaron 2.511 nuevos casos de cáncer de cérvix y hubo 848 muertes por esta causa, siendo el quinto tumor más prevalente en mujeres. En los últimos 30 años, la evolución de la mortalidad por cáncer de cérvix en España mostró un claro descenso, aunque desde el año 2003 esto ya no es así y esta tasa se han estabilizado.

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias malignas que se puede controlar más eficazmente mediante programas de detección precoz y tratamiento de lesiones precursoras. El beneficio de los programas de cribado organizados de base poblacional es mayor que el alcanzado por los oportunistas, tanto en términos de mortalidad como de incidencia.

Con el objetivo de conocer la situación de las actividades de cribado de cáncer de cérvix el Grupo de trabajo realizó una recogida de información mediante un cuestionario en las diferentes CCAA y ciudades autónomas, cuyos resultados se detallan en el anexo 1. Actualmente en España el cribado de cáncer de cérvix se realiza esencialmente de forma oportunista, sin invitación explícita a la población diana, aprovechando el contacto de la interesada con el sistema sanitario. La cobertura de citología en la población española no es adecuada, sobre todo en los grupos de mayor edad y en las poblaciones más vulnerables. También hay que tener en cuenta el sobre-cribado que incide especialmente en las mujeres jóvenes, que determina un sobrediagnóstico y sobretratamiento y un aumento de costes.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es muy frecuente pero la mayoría de las veces es inocua y remite de forma espontánea en los dos primeros años. Sin embargo, la infección persistente por un virus de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) constituye un factor necesario para el desarrollo de la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino.

La inclusión del programa de vacunación frente al VPH a mujeres adolescentes dentro del calendario de vacunación del SNS se acordó por el CISNS en 2007 y se implantó completamente en España durante el año 2008. La mayoría de CCAA recibirá en los programas de cribado a la primera cohorte vacunada en 2019. Actualmente no existen datos científicos consistentes que determinen el cribado más adecuado en poblaciones vacunadas, por lo que la recomendación es mantener la misma política de cribado independientemente del estado de vacunación previo. Sin embargo, esta recomendación deberá ser oportunamente revisada a corto plazo, a medida que avance el conocimiento científico.

El cribado basado en la prueba de VPH-AR como prueba primaria presenta una mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones precancerosas, con una mínima pérdida de especificidad. Los datos publicados apoyan su utilización a partir de los 30-35 años y el aumento de los intervalos entre rondas de cribado hasta, al menos, los 5 años. La prueba inicial mediante VPH-AR se debe seguir, en los casos positivos, de una prueba de triaje antes de derivar a colposcopia, para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo del cribado.

Los programas de cribado de cáncer de cérvix deben utilizar pruebas de detección de VPH-AR que hayan sido validadas para este uso en programas de cribado, en un laboratorio con garantías de calidad, acorde a los estándares internacionales aplicables.

Los aspectos organizativos y la evaluación continua son esenciales en un programa de cribado basado en VPH, puesto que existe un riesgo aumentado de sobrediagnóstico y sobre

tratamiento, así como aumento de costes si no se respetan los protocolos y garantías de calidad adecuadas a todo el proceso. Por ello, es esencial garantizar que:

- La introducción de la detección de VPH-AR como prueba inicial de cribado solo se realiza en el seno de programas poblacionales organizados y con suficientes garantías de calidad.
- La prueba inicial de cribado basada en VPH-AR no se utilice en mujeres por debajo de los 30 años.
- Se utilicen únicamente pruebas clínicamente validadas.
- Los intervalos de cada ronda de cribado no sean demasiado cortos (recomendado al menos 5 años).
- El manejo de los casos VPH-AR positivos no sea demasiado agresivo, realizando una prueba de triaje previa a la derivación a colposcopia.

Con el fin de completar el trabajo del Grupo de cribado de cáncer de cérvix, y dando respuesta al procedimiento establecido para la actualización de cartera común de servicios del SNS, se solicitó a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS dos informes de evaluación en relación, por un lado, a la efectividad, seguridad e impacto presupuestario que supondría la adopción del consenso del Grupo de trabajo en la cartera común de servicios del SNS y, por otro, el coste-efectividad y sostenibilidad de la modificación propuesta. Los resultados de estos informes han sido valorados por el Grupo de trabajo y avalan el consenso alcanzado en cuanto a efectividad y eficiencia del programa en los términos propuestos, por lo que se ratifica la propuesta.

### **Propuesta de programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS**

El cribado de cáncer de cérvix en el SNS debe realizar progresivamente un cambio para constituirse en programas organizados de carácter poblacional. Este cambio supondrá un importante reto organizativo, por lo que se necesitará un periodo de adaptación, acorde con la realidad de cada territorio. La política de cribado, se concreta en los siguientes términos:

**Población objetivo:** mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años que no han sido vacunadas frente al virus del papiloma humano.

**Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:**

- 25-34 años: citología cada 3 años
- 35-65 años: Determinación VPH de alto riesgo (VPH-AR).
  - Si VPH-AR Negativo: repetir prueba VPH-AR a los 5 años.
  - Si VPH-AR positivo: triaje con citología. Si VPH-AR positivo y citología negativa: repetir VPH-AR al año.

Estas recomendaciones se deberán revisar periódicamente para adaptarlas al avance del conocimiento científico. Concretamente, se realizará un seguimiento de la evidencia disponible respecto a las pautas de cribado en personas vacunadas frente al VPH para establecer la pauta más adecuada en esta población.

En el plazo de 5 años desde que se publique la orden de modificación de cartera común básica de servicios asistenciales que recoja esta propuesta sobre el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS, todos los territorios habrán iniciado el programa en los términos acordados y en 10 años la cobertura, entendida como invitación a participar, se aproximará al 100%.

## Antecedentes

En el año 2012 se constituyó el Grupo de trabajo con el objetivo de concretar la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS correspondiente a las actividades para detectar las enfermedades en fase presintomática mediante cribado poblacional, en lo relativo a cribado de cáncer. En abril de 2013, este grupo elaboró una propuesta que fue presentada y aprobada en el Consejo Interterritorial del SNS del 23 de julio de 2013, relativa a los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama y colon. En cuanto al cáncer de cérvix, y en línea con lo recogido en la actualización de la Estrategia en cáncer del SNS de 2009, se estableció que la realización de pruebas de cribado de cáncer de cérvix se indicará de acuerdo a los siguientes criterios:

- Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- Prueba de cribado: citología cervical.
- Intervalo entre exploraciones: 3-5 años.

El grupo concluyó que, aunque se recomendaba que todas las actividades de cribado que se incluyan en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud, se realizasen en el marco de programas organizados de carácter poblacional, mención especial merecía el cribado de cáncer de cuello de útero, incluido en cartera común básica de servicios asistenciales de acuerdo a lo establecido en el RD 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS. En España, el cáncer de cérvix es un tumor con una baja incidencia y mortalidad. En parte, esta situación se atribuye a la realización de citologías cérvico-vaginales en un alto porcentaje de mujeres desde hace varias décadas. Tradicionalmente estas pruebas se han realizado con carácter oportunista desde diferentes servicios sanitarios (atención primaria, centros de atención a la mujer, etc.).

La reciente introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH), así como las técnicas de detección del VPH, implicarían a medio plazo de las bases con las que había que realizar este cribado (población objetivo, test de cribado, intervalo entre exploraciones) así como la forma de ofertarlo. En la Unión Europea un grupo de expertos estaba entonces actualizando la guía de calidad del cribado de cáncer de cérvix, en la que se incluirían recomendaciones para mejorar los programas de cribado de este tipo de cáncer en los países de la Unión Europea, teniendo en cuenta este nuevo escenario.

Por este motivo, el grupo de trabajo decidió recomendar que por el momento la prestación de este servicio continuase tal y como se estaba realizando, teniendo en cuenta los criterios establecidos respecto a la población objetivo, la prueba de cribado y el intervalo de la misma. No obstante, ya se apuntó que se seguiría trabajando en esta línea, al objeto de poder actualizar esta propuesta de acuerdo con las recomendaciones europeas así como de los informes que elabore la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Recientemente se han producido ciertos avances en el conocimiento científico, reflejados en la actualización de las "Guías europeas para la garantía de calidad en el cribado de cáncer de cérvix"<sup>1</sup>, que plantean la necesidad de revisar la manera en que el SNS está ofertando este programa fundamental para la prevención de este tipo de cáncer en España.

Es por ello que en mayo de 2014 se constituyó un nuevo grupo de trabajo para revisar la situación actual, con el objetivo final de hacer una propuesta de concreción de la cartera común del SNS sobre cribado de cáncer de cérvix, si así fuese necesario. El grupo está formado por los representantes de las CCAA designados por los Directores Generales de Salud Pública, además de los técnicos de la Unidades del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad relacionadas con el tema, en particular la SDG de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de cohesión, y bajo la coordinación de la SDG de Promoción de la Salud y Epidemiología.

## Objetivo del grupo de trabajo

Analizar la realidad en España en relación al cribado de cáncer de cérvix y establecer un consenso que permita orientar la prestación del programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS, teniendo en cuenta la evidencia científica y la factibilidad. Definir los aspectos esenciales del programa, bases del programa y criterios de calidad.

## Marco de referencia

### Marco Internacional

- **Recomendación del Consejo de la UE (2003/878/CE)**<sup>2</sup> sobre cribado de cáncer del 2 de diciembre de 2003, que reconoce la existencia de suficiente evidencia científica para recomendar la implantación de programas organizados de base poblacional para tres enfermedades: cáncer de mama, colorrectal y cérvix y en todos los países de la UE. Además, establece que un programa de cribado sólo puede ser beneficioso para la salud pública y resultar rentable si se aplica sistemáticamente, si abarca a toda la población destinataria y si sigue las directrices de mejores prácticas, recomendando que altos niveles de calidad se garanticen en todas las etapas del proceso de cribado (invitación, prueba de cribado, confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento tras el mismo). Por ello, el cribado se debe ofrecer de manera organizada y desaconseja los programas oportunistas. Los programas y métodos de cribado de la UE deben cumplir estos y otros requisitos, relativos al acceso equitativo, a la participación informada, a los sistemas de evaluación, etc.

- **Guías europeas de garantía de calidad en cribado de cáncer de cérvix (2ª ed. 2010 y suplementos 2015)**<sup>3</sup>. En ellas se establecen los principios para los programas de cribado organizado de base poblacional y sus sistemas de garantía de calidad.

### Marco Nacional

- **Documento marco sobre cribado poblacional**<sup>4</sup>. Criterios para la toma de decisiones sobre los programas de cribado poblacional.

En diciembre de 2010, la Comisión de Salud Pública del CISNS, aprobó este documento en el que se establecen criterios que pueden servir de guía a los sistemas de salud de las Comunidades Autónomas para la toma de decisiones estratégicas sobre cribados, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas. Los criterios establecidos en este documento así como los requisitos para la implantación de los programas de cribado poblacional se pueden consultar en el anexo 2.

- **Real Decreto 1030/2006**, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

En el anexo II de esta norma se hace mención específica a las actividades para detectar las enfermedades en fase presintomática mediante cribado. Se reflejan a continuación las que se van a estudiar por este grupo de trabajo:

ANEXO II. "Cartera de servicios comunes de atención primaria"; apartado 3.1.2. "Actividades preventivas", que incluye:

- Actividades para prevenir la aparición de enfermedades actuando sobre los factores de riesgo (prevención primaria) o para detectarlas en fase presintomática mediante cribado o diagnóstico precoz (prevención secundaria).



Y respecto a la mujer, el punto 6. “Atenciones y servicios específicos relativos a la mujer, la infancia, la adolescencia, los adultos, la tercera edad, los grupos de riesgo y los enfermos crónicos”, que incluye:

- Detección de grupos de riesgo y diagnóstico precoz de cáncer ginecológico y de mama de manera coordinada y protocolizada con atención especializada, según la organización del correspondiente servicio de salud.

● **Ley 33/2011**, de 4 de octubre, General de Salud Pública.

● **Real Decreto-ley 16/2012**, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

● **Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud**<sup>5</sup>, aprobada en 2006 y actualizada en 2009. Una de sus líneas estratégicas es la detección precoz, en la que se establecen recomendaciones respecto a los cribados de cáncer de mama, cáncer de cuello de útero y cáncer colorrectal.

● Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer<sup>6</sup>, que orienta la política en relación a los cribados de cáncer de mama, cérvix y colon, a incorporar en la cartera de común básica de servicios asistenciales del SNS. Sus recomendaciones que dan recogidas en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

En su Artículo único, apartado Uno, 3.3.2.3 recoge: Cribado de cáncer de cérvix. Con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:

- a) Población objetivo: mujeres de edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- b) Prueba de cribado: citología cervical.
- c) Intervalo entre exploraciones recomendado: de 3 a 5 años.

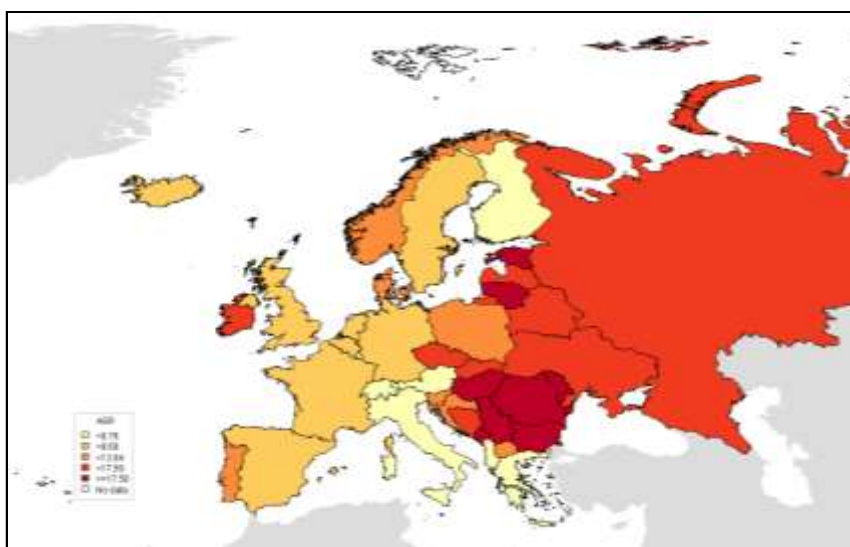
● Informes realizados por las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (en el anexo 3 se detalla la relación completa de informes relacionados con el cribado de cáncer de cérvix).

## Epidemiología del cáncer de cérvix

A nivel mundial, el cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre las mujeres, y el séptimo en general, con 528.000 nuevos casos en 2012. Una gran mayoría (alrededor del 85%) de la carga mundial se produce en las regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos<sup>7</sup>.

En cuanto a Europa, se aprecia un importante gradiente este-oeste, tanto en incidencia como en mortalidad (ver figura 2).

Figura 2: Incidencia de cáncer de cérvix en Europa, 2012.



Fuente: Globocan 2012. IARC.

En España la incidencia de cáncer de cérvix se sitúa por debajo de la media de la UE-28, con cifras similares a las de Reino Unido o Suecia. En 2012 hubo 2.511 nuevos casos de cáncer de cérvix y 848 muertes por esta causa, con una tasa ajustada de incidencia y mortalidad estimadas de 7,8 y 2,1 por 100.000 mujeres respectivamente, siendo el quinto tumor más frecuente en mujeres (tasa ajustadas por edad a la población estándar europea, ver tabla 2).

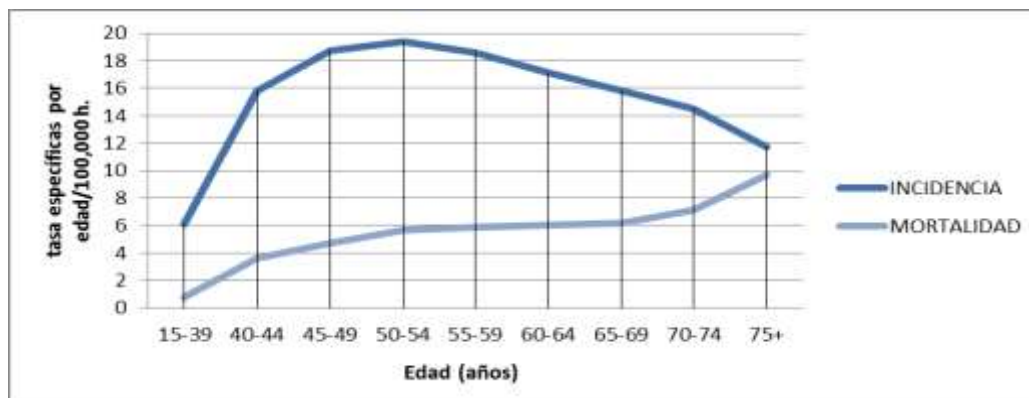
Tabla 2. Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en mujeres de los tumores más frecuentes. España 2012.

Cáncer	Incidencia		Mortalidad			Prevalencia a 5 años		
	Número	(%)	Tasa ajustada	Número	(%)	Tasa ajustada	Número	(%)
<b>Mama</b>	25215	29.0	<b>67.3</b>	6075	15.5	11.9	104210	40.8
<b>Colorrectal</b>	12979	14.9	<b>24.2</b>	5958	15.2	8.4	36014	14.1
<b>Cuerpo de útero</b>	5121	5.9	<b>11.6</b>	1211	3.1	1.9	19272	7.6
<b>Pulmón</b>	4935	5.7	<b>11.3</b>	3688	9.4	8.0	5380	2.1
<b>Cérvix (cuello de útero)</b>	2511	2.9	<b>7.8</b>	848	2.2	2.1	8867	3.5
<b>Ovario</b>	3236	3.7	<b>7.7</b>	1878	4.8	3.7	7925	3.1
<b>Melanoma</b>	2718	3.1	<b>7.2</b>	440	1.1	0.9	10584	4.1

Fuente: Globocan 2012. Incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia a 5 años sólo en población adulta. Proporciones y tasas por 100.000, ajustadas por edad a la población estándar europea.

Estas cifras muestran una marcada dependencia en función de la edad, con un pico de incidencia en torno a los 50 años y un incremento progresivo de la mortalidad en función de la edad (ver figura 3).

Figura 3. Incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix en mujeres Españolas en función de la edad.

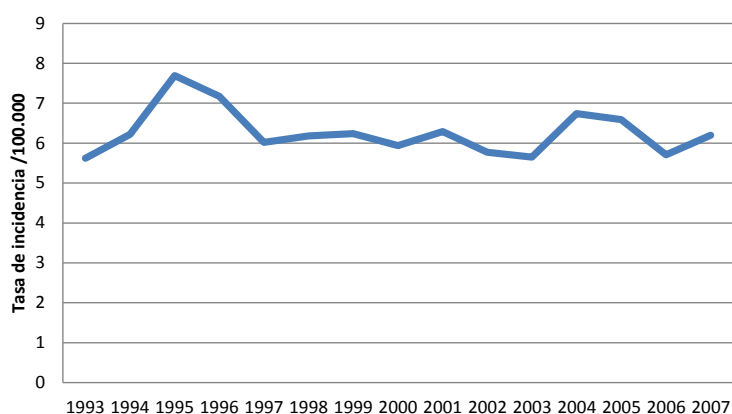


Fuente: Globocan 2012. IARC.

En los últimos 30 años, la evolución de la mortalidad por cáncer de cérvix en España muestra un claro descenso de aproximadamente un 3,2% anual. Sin embargo, desde el año 2003 asistimos a un cambio de tendencia, ya que la evolución de las tasas de mortalidad se ha estabilizado. Este cambio de tendencia parece evidente para las poblaciones mayores de 44 años, mientras que las cohortes más jóvenes mantienen la tendencia descendente.<sup>8</sup>

En cuanto a las tasas de incidencia de cáncer de cérvix en nuestro país, las estimaciones realizadas por la IARC apuntan a una leve tendencia descendente desde finales del siglo pasado<sup>9</sup> (ver figura 4).

Figura 4. Evolución de la tasa de incidencia de cáncer de cérvix en mujeres españolas 1993-2007.



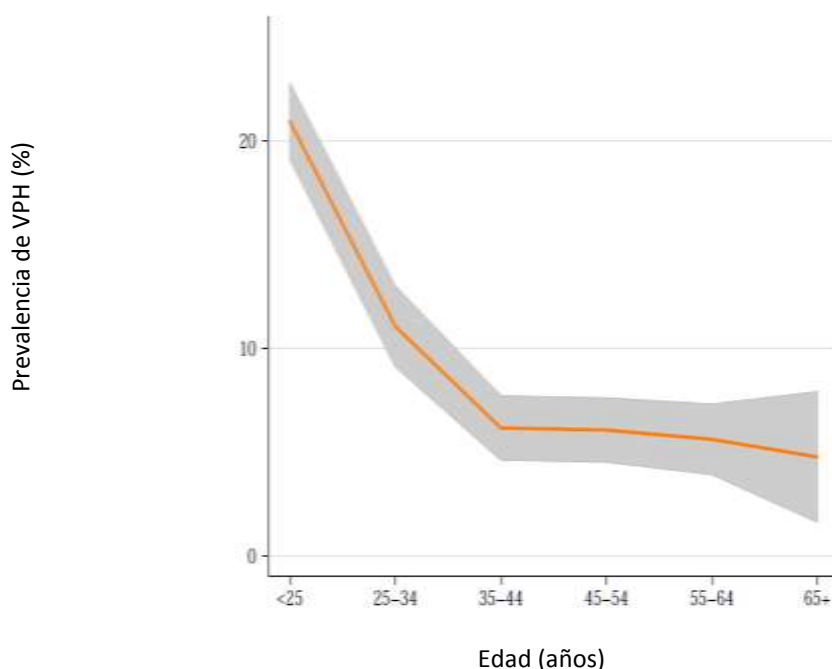
Fuente: Cancer incidence in five Continents time trends (CI5plus). Tasas por 100.000, ajustadas por edad a la población estándar mundial.

## Epidemiología de la infección por VPH

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es muy frecuente pero la mayoría de las veces es inocua y remite de forma espontánea en los dos primeros años. Sin embargo, la infección persistente por un virus de alto riesgo oncogénico puede causar cáncer del cuello uterino, vulva, vagina, ano, pene y orofaringe<sup>10</sup>. La infección persistente por uno de los 12 tipos de alto riesgo (VPH-AR) constituye un factor necesario para el desarrollo de la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino.

Se ha estimado que la prevalencia de infección por VPH en España según detección de ADN vírico está entre el 10,7%<sup>11</sup> y el 14,3%<sup>12</sup>. Por grupos de edad estas prevalencias difieren sustancialmente, siendo en mujeres jóvenes de 18 a 25 años del 29% y en mujeres de 56-65 años del 7%<sup>12</sup>.

Figura 5: Prevalencia (%) de VPH en mujeres con citología normal en España según edad. El intervalo de confianza al 95% se muestra sombreado en gris.



Fuente: ICO Information Centre on HPV and Cancer

Por genotipos, la prevalencia del VPH de tipos de alto riesgo se ha estimado en un 12,2%. Esta cifra varía en función de la edad, siendo mucho más frecuente en las mujeres jóvenes (25%) que en las mayores (5,7%)<sup>12</sup> (ver tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia de VPH-AR en mujeres españolas por grupos de edad.

VPH -AR	Edad				
	30-34 años	35-39 años	36-45 años	46-55 años	56-65 años
Prevalencia por decenios	-	-	9,2 %	6,2%	5,1%
Prevalencia quinquenal	15,3%	7,7 %	-	-	-

Fuente: Estudio CLEOPATRA<sup>13</sup>. Datos no publicados (30-34 años y 35-39 años), cortesía de Esther Roura y cols.

En cuanto a la distribución de tipos, el VPH16 es el tipo de alto riesgo más frecuente en España (2,9% entre todas las mujeres con prueba de VPH realizada), seguido del VPH52 (1,8%) y del VPH51 (1,6%). El VPH18 tiene una prevalencia del 0,5%. Respecto a los tipos de bajo riesgo, el VPH6 y 11 (0,4% y 0,3% respectivamente) son los más frecuentes entre las mujeres españolas<sup>14</sup>

La prevalencia de VPH en cánceres invasivos de cuello uterino en mujeres españolas se sitúa entre el 85%<sup>15</sup> y el 89%. Por orden de frecuencia los tipos encontrados fueron el 16, 18, 33, 31, 45, 35, 52 y 56, representando la suma de los dos primeros el 72,4% de todos los positivos, aumentando hasta el 94% al considerar exclusivamente los casos de adenocarcinoma invasor<sup>16</sup>.

## **Programa de vacunación frente al VPH en España**

La inclusión del programa de vacunación frente al VPH en el calendario de vacunación del SNS se acordó por el CISNS en 2007 y se implantó completamente en España durante el año 2008. El programa se inició en 3 CCAA en el año 2007, en 6 a principios del año 2008 y en 10 en el último trimestre del año 2008. Las coberturas nacionales alcanzadas en el año 2014 fueron del 73%, con un rango entre CCAA de 54-96%.

La estrategia y la edad de vacunación adoptada varió entre las diferentes CCAA: 12 iniciaron la vacunación en la cohorte de 14 años, 3 eligieron la cohorte de niñas de 13 años, 3 la cohorte de 12 años y otra la edad de 11 años. La primera cohorte de mujeres vacunadas es la de 1993 en La Rioja, que alcanzará la actual edad de cribado (25 años) en el año 2018; sin embargo, la mayoría de CCAA recibirán en los programas de cribado a la primera cohorte vacunada en 2019. Actualmente, el programa se administra solo a las niñas, a los 12 años de edad (en las CCAA que vacunan mediante un programa escolar la edad de vacunación puede variar ligeramente).

### *Programa de vacunación y cribado*

Son múltiples los factores que determinan la necesidad de continuar con los programas de cribado en las cohortes vacunadas, como el hecho de que las vacunas actualmente disponibles no ofrecen protección frente a todos los tipos de VPH-AR, su efectividad no es del 100% y no se conoce en la actualidad la duración de la protección conferida por las vacunas, aunque parece mantenerse a largo plazo. Además, hay que tener en consideración las coberturas alcanzadas por los programas de vacunación.

Por estos motivos, desde el momento de la introducción del programa de vacunación, se incluyó entre las recomendaciones: “Mantener y asegurar una adecuada cobertura de cribado de detección precoz del cáncer de cuello uterino, incluidas las mujeres que hayan recibido la vacuna frente a VPH, modificando los protocolos del mismo según la evidencia científica disponible. Proseguir, por otra parte, con los programas de prevención de enfermedades de transmisión sexual”<sup>17</sup>. Además, se establece la utilidad que los programas de cribado tienen para evaluar la efectividad del programa de vacunación.

Actualmente no existen datos científicos consistentes que determinen el cribado más adecuado en poblaciones vacunadas, por lo que la recomendación es mantener la misma política de cribado independientemente del estado de vacunación previo. Sin embargo, esta recomendación deberá ser oportunamente revisada a corto plazo, a medida que avance el conocimiento científico.

## **Situación del cribado de cáncer de cérvix en España**

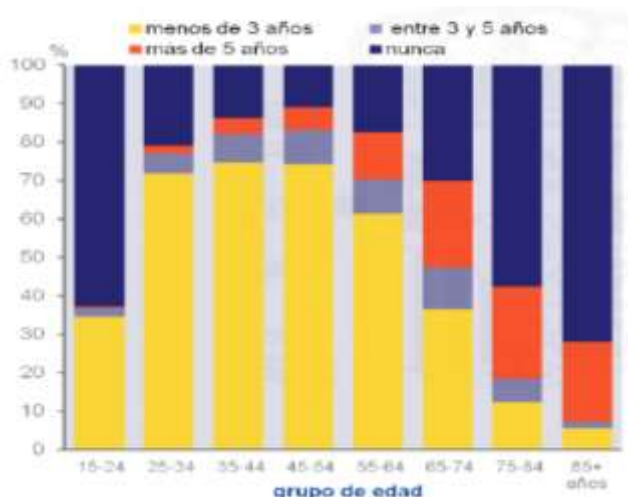
Actualmente en España el cribado de cáncer de cérvix se realiza esencialmente de forma oportunista, sin invitación explícita a la población diana, aprovechando el contacto de la interesada con el sistema sanitario. Es un servicio ofertado en todos los Servicios de Salud e INGESA y que se contempla, con carácter general, dentro de la cartera de servicios de Atención Primaria, en el “servicio de atención a la mujer” o equivalentes. En el anexo 1 se presenta el informe de situación derivado del cuestionario sobre actividades de cribado de cáncer de

cérvix realizado entre los representantes de las Comunidades y Ciudades autónomas del Grupo de Trabajo.

Los cribados oportunistas suponen, por un lado, un riesgo de “sobreuso” de los servicios y una potencial inequidad, puesto que este tipo de programas suelen mostrar un cribado demasiado intensivo para un grupo de población, mientras que otro segmento queda sin cobertura por diferentes razones (generalmente, los grupos de riesgo más elevado). Por otro lado, en este tipo de programas existen dificultades para realizar una evaluación más allá de la cobertura y uso de la prueba inicial del programa, es decir, que contemple todo el proceso de cribado (incluyendo la confirmación de casos y su tratamiento en forma y tiempo), su calidad, sus resultados en salud y los efectos adversos. Así mismo, se dificulta en gran medida el establecimiento de un sistema de garantía de calidad y trazabilidad para todo el programa, que vele por que el balance beneficio/riesgo se mantenga a lo largo del tiempo.

Según la última Encuesta Nacional de Salud de España de 2011 (ENSE2011)<sup>18</sup>, más del 78% de las mujeres entre 25 y 65 años refería haberse realizado una citología en los últimos 5 años. Sin embargo, entre las que tenían 55-64 años, más del 30% no había realizado ninguna citología en 5 años, porcentaje que sube prácticamente al 55% en mujeres de 65-74 años (ver figura 1). Destaca también el alto porcentaje de mujeres que no se han realizado nunca una citología, especialmente en los grupos de edad más avanzada.

Figura 1: Porcentaje de mujeres que refieren haber realizado una citología, y tiempo transcurrido desde la misma. ENSE 2011.



De los datos se desprende que la cobertura de citología en la población española no es adecuada, sobre todo en los grupos de mayor edad y en las poblaciones más vulnerables, según apuntan los datos analizados en función de variables socioeconómicas (ver tabla 1). Por comunidades autónomas la situación es heterogénea, con un porcentaje de mujeres de 25-64 años que declaran haber realizado una citología en los últimos 5 años que va desde el 66% al 87%<sup>18</sup>.

Por otro lado hay que tener en cuenta el sobre-cribado que incide especialmente en las mujeres jóvenes, con inicio del cribado antes de la edad recomendada y un alto porcentaje de mujeres que repiten citología en menos de 3 años. Según los datos de esta encuesta, casi un 40% de mujeres menores de 25 años refiere haberse realizado una citología, algunas de ellas incluso 5 años antes. Esta circunstancia suele derivar en un sobrediagnóstico y sobretatamiento de lesiones cervicales, lo que origina un aumento de efectos adversos como una alta derivación a colposcopia, intervenciones invasivas innecesarias no exentas de complicaciones y aumento de costes, entre otros.

Tabla 1: Tiempo transcurrido desde la última citología vaginal. Distribución porcentual según nivel de estudios. ENSE 2011.

	≤ 3 años	> 3 años, ≤ 5 años	> 5 años	NUNCA
TOTAL	56,64	7,09	8,66	27,61
NO SABE LEER O ESCRIBIR O ESTUDIOS PRIMARIOS INCOMPLETOS	23,6	5,8	16,0	54,6
ESTUDIOS PRIMARIOS COMPLETOS	37,9	8,2	16,3	37,7
ESTUDIOS SECUNDARIOS DE 1ª ETAPA	54,7	8,1	9,4	27,8
ESTUDIOS SECUNDARIOS DE 2ª ETAPA O ENSEÑANZAS PROFESIONALES DE GRADO SUPERIOR O EQUIVALENTES	68,1	6,7	5,0	20,3
UNIVERSITARIOS	78,7	6,1	2,9	12,3

A nivel europeo, la situación del cribado es heterogénea. De acuerdo al segundo informe de implementación de la recomendación del Consejo de 2003, publicado en 2014, 19 de los 25 Estados Miembros cuentan con un programa organizado de cribado de cáncer de cérvix<sup>19</sup>. Existe un grupo de países con programas de cribado organizado de base poblacional (países nórdicos, Holanda, Reino Unido y ciertas regiones de Italia), mientras que otros presentan un modelo oportunista como nuestro país (Alemania, Francia, Bélgica, etc.). Caso particular es el de ciertos países del este de Europa, donde existe una incidencia y mortalidad mucho más elevada por esta enfermedad y donde está resultando muy difícil organizar cualquier programa de cribado, dada la situación de los propios sistemas sanitarios<sup>20</sup>.

## Los programas poblacionales de cribado de cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias malignas que se pueden controlar más eficazmente mediante programas de detección precoz y tratamiento de lesiones precursoras. Es por ello que, al igual que en el caso del cáncer colorrectal, a la prevención secundaria (detección precoz) se añade como objetivo final la prevención primaria (reducción de la incidencia).

Se estima que los programas de cribado de cáncer de cérvix organizados y de base poblacional basados en citología cada tres a cinco años pueden reducir la incidencia de la enfermedad en hasta un 80%<sup>21</sup>.

El beneficio de los programas de cribado organizados de base poblacional es mayor que el alcanzado por los oportunistas, tanto en términos de mortalidad como de incidencia. Por ejemplo, en Reino Unido, el descenso de la mortalidad por esta enfermedad pasó de un 1-2% anual a un 7% anual cuando se cambió de un programa oportunista a uno poblacional<sup>22</sup>. En Dinamarca, las mujeres de las regiones con programas poblacionales mostraron un 23% menos de riesgo de cáncer de cérvix que las que vivían en regiones con programas oportunistas<sup>23</sup>. En Italia (Turín) se observó un descenso de un 20% en la incidencia tras introducir un programa poblacional, a pesar de que existía previamente una intensa actividad de cribado oportunista<sup>24</sup>.

## Usos de la prueba de detección de VPH-AR en programas de cribado de cáncer de cérvix

### Eficacia VPH-AR como prueba primaria de cribado

El cribado basado en la prueba de VPH-AR como prueba primaria (siempre que se utilicen pruebas clínicamente validadas) presenta una mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones precancerosas, con una mínima pérdida de especificidad. Los datos publicados demuestran que ofrece un 60-70% más de protección contra el carcinoma cervical invasivo en comparación con la citología (mejor valor predictivo negativo). También existen pruebas de un descenso en la incidencia de cáncer de cérvix invasivo en base a un metanálisis de datos agregados de los cuatro ensayos aleatorizados europeos<sup>25</sup>.

Los datos de los grandes ensayos aleatorizados de cribado basado en VPH apoyan su utilización a partir de los 30-35 años y el aumento de los intervalos entre rondas de cribado hasta, al menos, los 5 años<sup>26</sup>.

Para aumentar la especificidad de la prueba de VPH-AR como cribado primario, se utilizan estrategias como elevar la edad de inicio del cribado con esta prueba primaria y realizar un triaje citológico en los resultados VPH-AR positivos. Con estas medidas se minimizan los potenciales efectos adversos como son el aumento de resultados positivos y derivación a colposcopia diagnóstica, así como de biopsias cervicales y sobrediagnóstico y sobretratamiento de lesiones CIN2+ (potencialmente regresivas), especialmente cuando se emplea en las mujeres más jóvenes.

### Edades de inclusión en programa

El rendimiento de la prueba de VPH-AR como cribado primario aconseja su uso a partir de los 35 años de edad y, en cualquier caso, no antes de los 30 años. Por debajo de esa edad no hay evidencias de beneficio clínico, ya que no se ha demostrado una reducción de la incidencia de cáncer de cérvix invasivo ni de lesiones precancerosas de alto grado (CIN3+), además del elevado riesgo de un posible sobre-diagnóstico por la detección de lesiones cervicales potencialmente regresivas<sup>26</sup>.

### El triaje de resultados VPH-AR positivo

La prueba de VPH-AR como cribado primario no debe utilizarse simultáneamente con la citología, puesto que esta estrategia solo aportará una mínima mejora en la sensibilidad a costa de una pérdida de especificidad y aumento de falsos positivos (pérdida de valor predictivo positivo). Además, el doble test supone un aumento de las derivaciones a colposcopia, lo que se traduce en más efectos secundarios y más costes.

La prueba inicial mediante VPH-AR se debe seguir, en los casos positivos, de una prueba de triaje antes de derivar a colposcopia, para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo del cribado. La prueba de triaje que ha demostrado claramente su utilidad en ensayos clínicos aleatorizados es la citología. Actualmente no existen suficientes datos científicos que avalen el uso rutinario de otros métodos de triaje, como el genotipado de VPH 16/18, la detección de VPH-RNA o la sobreexpresión de ciertos biomarcadores. Sin embargo, es probable que el papel de estas pruebas se tenga que revisar en el futuro, a medida que aparezcan nuevas pruebas científicas<sup>26</sup>.



### **VPH como prueba de “triaje” tras citología primaria**

Utilizar la prueba de determinación de VPH-AR sobre muestras de cribado primario con citología que resultan en significado incierto (ASCUS) o anomalías citológicas de bajo grado (LSIL), mejora el rendimiento diagnóstico comparado con la repetición de la citología (mayor sensibilidad con una especificidad similar).

### **VPH como confirmación del éxito de tratamiento**

La prueba de VPH-AR ha demostrado ser más útil que la citología para realizar la confirmación del éxito del tratamiento conservador de lesiones cervicales precancerosas, ya que presenta una mayor sensibilidad sin pérdida de especificidad. También proporciona ventajas en el seguimiento, ya que supone un adelanto diagnóstico de las potenciales recurrencias.

### **Requisitos de VPH-AR como prueba primaria de cribado**

Las prueba de VPH-AR que han demostrado su eficacia como prueba primaria de cribado en ensayos prospectivos aleatorizados son el HC2 y la prueba de PCR GP5+/6+, que detectan los genotipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 y 68. Existe un consenso internacional que ha establecido el proceso de validación de otras pruebas de detección de HPV-AR en base a su comportamiento respecto a estas dos pruebas de referencia<sup>27</sup>. Los programas de cribado de cáncer de cérvix deben utilizar pruebas de detección de VPH-AR que hayan sido validadas para este uso en programas de cribado y hayan demostrado de forma consistente una alta sensibilidad para lesiones CIN2+ y CIN3+ y un mínimo nivel de detección de infecciones de VPH clínicamente irrelevantes (transitorias). Todo ello sin olvidar la necesidad de que la prueba se realice en un laboratorio con garantías de calidad, acorde a los estándares internacionales aplicables.

## Aspectos clave del programa de cribado basado en detección de VPH de alto riesgo

Los programas de cribado basados en la detección de VPH-AR como prueba primaria deben poner especial atención al balance riesgo/beneficio, teniendo en cuenta efectividad, costes y efectos adversos. La evidencia sobre la eficacia de la prueba primaria de VPH-AR en el cribado respecto al descenso en la incidencia de cáncer de cérvix invasivo se basa actualmente en un metanálisis de datos agregados de los cuatro ensayos aleatorizados europeos<sup>24</sup>. Existe clara evidencia de efectos adversos cuando se utilizan protocolos demasiado agresivos, fundamentalmente el sobrediagnóstico de lesiones precancerosas, aumento de las derivaciones a colposcopias y existencia de algunos falsos positivos<sup>28</sup>.

Por otro lado, el cribado no consiste en una única prueba sino en un algoritmo complejo por lo que es necesario asegurar el seguimiento individual de cada caso, garantizando la aplicación de la prueba de triaje y la repetición de la prueba primaria positiva en el período adecuado ya que de ello depende la seguridad del cribado, existiendo riesgos derivados de las pérdidas de seguimiento.

Es por ello que las instituciones, organizaciones y documentos de referencia más actualizados respecto a este tema, establecen la necesidad de garantizar el adecuado uso de la prueba, asegurando la aplicación de los protocolos definidos en función del resultado de la prueba primaria, con las suficientes garantías de seguridad y en el marco de programas organizados de tipo poblacional. Así lo reflejan, por ejemplo, la reciente actualización de las guías europeas para el control de calidad del cribado de cáncer cervical<sup>29</sup> y las “recomendaciones sobre cribado de cáncer de cuello de útero” de la Red de programas de cribado de cáncer de 2014<sup>30</sup>, así como consensos de sociedades científicas publicados en el último año<sup>31</sup>.

Los aspectos organizativos y la evaluación continua son esenciales en un programa de cribado basado en VPH, puesto que existe un riesgo aumentado de sobrediagnóstico y sobretratamiento, así como aumento de costes si no se respetan los protocolos y garantías de calidad adecuadas a todo el proceso. Por ello, es esencial garantizar que:

- La introducción de la detección de VPH-AR como prueba inicial de cribado solo se realiza en el seno de programas poblacionales organizados y con suficientes garantías de calidad.
- La prueba inicial de cribado basada en VPH-AR no se utilice en mujeres por debajo de los 30 años.
- Se utilicen únicamente pruebas clínicamente validadas.
- Los intervalos de cada ronda de cribado no sea demasiado cortos (recomendado al menos 5 años).
- El manejo de los casos VPH-AR positivos no sean demasiado agresivo, realizando una prueba de triaje previa a la derivación a colposcopia.

## **Evaluación del impacto para el SNS de la transición a un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, introduciendo la detección de VPH-AR**

Con el fin de completar el trabajo del Grupo de cribado de cáncer de cérvix, y dando respuesta al procedimiento establecido para la actualización de cartera común de servicios del SNS, se solicitaron a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS dos informes de evaluación en relación, por un lado, a la efectividad, seguridad e impacto presupuestario que supondría la adopción del consenso del Grupo de trabajo en la cartera común de servicios del SNS y, por otro, el coste-efectividad y sostenibilidad de la modificación propuesta.

Los resultados de estos informes han sido valorados por el Grupo de trabajo y avalan el consenso alcanzado en cuanto a efectividad y eficiencia del programa en los términos propuestos, por lo que se ratifica la propuesta.

En cuanto a la información económica, ambos estudios ofrecen información complementaria:

El primero de ellos<sup>32</sup> analiza el impacto presupuestario a corto plazo de la transición del programa oportunista actual a un programa poblacional con las características que se proponen en este documento y desde una perspectiva del proveedor de servicios (solo costes médicos directos). Este informe modeliza el cribado oportunista actual partiendo de que el cribado se realiza sin utilizar citología líquida ni pruebas de detección de VPH en ningún caso. La utilización de cualquiera de estas tecnologías haría que aumentaran los costes, por lo que el coste atribuible a un año del programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix es el mínimo posible. Teniendo en cuenta que en la práctica totalidad de CCAA conviven la citología convencional y la citología líquida, que se utiliza la determinación de VPH como prueba complementaria ante citologías con resultado no concluyente, que se está utilizando esta determinación de VPH como prueba primaria de cribado en determinadas circunstancias y en algunos casos, se realizan ambas pruebas simultáneamente, el impacto presupuestario del cambio puede variar de una CCAA a otra, por lo que una evaluación exacta del impacto económico requeriría un análisis individualizado considerando las circunstancias locales.

El segundo<sup>33</sup> analiza los costes, los ratios de coste-efectividad a medio-largo plazo de diferentes estrategias de cribado incluyendo las estrategias oportunistas actuales y las estrategias poblacionales como la que se propone en este documento y los ratios de coste-efectividad en los diferentes escenarios de cribado y vacunación. Este segundo informe tiene en cuenta los costes directos no sanitarios además de los costes directos sanitarios derivados del tratamiento de las lesiones encontradas. A corto plazo se estima que, aunque el primer año disminuirá el número de citologías, aumentará el número de pruebas de detección de ADN del VPH a un coste actual superior al de la citología y también aumentará el número de colposcopias, además de añadir los costes iniciales de organización del programa. Sin embargo, a medio-largo plazo este aumento de costes se equilibra al considerar que la prueba del VPH permitirá alargar los intervalos de cribado y que reducirá el número de procedimientos diagnósticos y tratamientos. Así pues, la implementación de un cribado poblacional organizado con la prueba de detección del VPH puede suponer un gasto mayor los primeros años y menor con el paso del tiempo lo que, ligado a una reducción esperada de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, respalda la propuesta del Grupo.

Se exponen a continuación las principales conclusiones de dichos informes:

“Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual”<sup>32</sup>

La implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix puede reducir de forma significativa y relevante la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix en relación al cribado oportunista, si se realiza de forma organizada y con un correcto control de su calidad.

La alternativa de cribado organizado con determinación de ADN del VPH y triaje con citología en mujeres de 35 a 65 años proporciona una tasa de detección relativa y un valor predictivo positivo (VPP) significativamente superior que la citología para lesiones CIN2+/3+.

Impacto presupuestario a corto plazo: el coste total atribuible a un año del programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix es de 1.461.455€, para una población de mujeres de entre 25-65 años invitada de 117.343 y cribada de 100.000. El coste atribuible a un año del programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix es de 1.235.000€, para 100.000 pruebas de cribado de cáncer de cérvix realizadas a mujeres de entre 25-65 años.

“Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud”<sup>33</sup>.

Una estrategia de prevención basada en la vacunación frente el VPH de niñas preadolescentes combinada con cribado utilizando el VPH como prueba primaria es una estrategia coste-efectiva. La razón incremental de coste-efectividad (ICERs) de la estrategia no dominada más eficiente, comparadas a las estrategias adyacentes menos costosas es 12,214€/QALY ganados para la vacunación en combinación con la prueba del VPH cada 5 años (por debajo del umbral de 20,000€/QALY). Todas las estrategias de cribado basadas en citología se encuentran por debajo de la frontera de eficiencia.

El modelo estima mayor efectividad y eficiencia si se establecen protocolos diferenciados para mujeres vacunadas y no vacunadas. En base a la edad objetivo de cribado actual entre 25 y 65 años se propone, para las mujeres no vacunadas, citología primaria en mujeres jóvenes entre los 25 y 34 años y detección de ADN del VPH como prueba primaria en mujeres entre los 35 y 65 años. Para las mujeres vacunadas: Citología primaria en mujeres entre los 25 y 29 años y detección de ADN del VPH como prueba primaria en mujeres entre 30 y 65 años. La decisión definitiva sobre el protocolo de cribado para mujeres vacunadas está pendiente de los resultados de los estudios que se están llevando a cabo al respecto, de forma que se realizará un seguimiento de la evidencia disponible para establecer la pauta más adecuada en esta población.

La conversión de un cribado oportunista a un cribado poblacional organizado debe ser gradual para garantizar el menor impacto estructural y económico en el SNS. Según los resultados, el período necesario para pasar de un cribado citológico oportunista con una cobertura del 40% por el SNS a un cribado poblacional organizado mediante la prueba de detección de ADN del VPH con una cobertura del 70% por el SNS sería de aproximadamente 8 años.

Los costes directos a medio-largo plazo, tanto médicos como no médicos estimados por el modelo de simulación para el cribado actual basado en citología, en el año 2013 y con una cobertura del 40%, ascenderían a 124 M €. Esto correspondería a 9,4 € por mujer en edad de cribado (25-65 años) y a 23,4 € por mujer cribada. Esta misma estimación para un cribado basado en detección de VPH cada 5 años, con citología de triaje para los resultados positivos, y una cobertura del 40%, se sitúa en 82 M €. Esto correspondería a 6,3 € por mujer en edad de cribado (25-70 años) y 15,7 € por mujer cribada. Del modelo se deduce que, el mismo gasto utilizado en el cribado actual con un 40% de cobertura en mujeres entre 25 y 70 años, cubriría el 68% de la población femenina española con un programa poblacional organizado mediante la prueba del VPH en mujeres entre 30 y 70 años.

## Propuesta de programa de cribado de cáncer de cérvix para el SNS

### Objetivo del programa de cribado

Reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix invasivo en España mediante la detección y tratamiento de las lesiones cervicales precancerosas o cancerosas en estadios precoces.

### Propuesta sobre el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS

El objetivo establecido para el programa se materializará a través de un programa de cribado organizado de base poblacional y con garantía de calidad ofrecido a toda la población elegible.

La recomendación del Grupo de trabajo es que el cribado de cáncer de cérvix en el SNS debe realizar progresivamente un cambio para constituirse en programas organizados de carácter poblacional. Este cambio supondrá un importante reto organizativo, por lo que se necesitará un periodo de adaptación, acorde con la realidad de cada territorio.

La recomendación sobre la política de cribado, se concreta en los siguientes términos:

- Modelo: programa organizado de base poblacional con garantía de calidad.
- Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años
- Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
  - 25-34 años: citología cada 3 años\*
  - 35-65 años: Determinación VPH de alto riesgo (VPH-AR).
    - Si VPH-AR Negativo: repetir prueba VPH-AR a los 5 años.
    - Si VPH-AR positivo: triaje con citología.
      - VPH-AR positivo y citología negativa: repetir VPH-AR al año.

\*No es preciso realizar una citología al año de la primera realizada al entrar en el programa si esta resulta negativa.

Se desaconsejará y desincentivará el cribado de cáncer de cérvix que no se atenga a estas recomendaciones y se realice fuera de los programas poblacionales organizados.

El adecuado balance riesgo/beneficio del cribado basado en VPH-AR solo se garantiza si se realiza en el seno de programas organizados de base poblacional, que garantice la aplicación de los protocolos adecuados y cuente con suficientes garantías de calidad de todo el proceso.

Hay que tener en cuenta que estas recomendaciones se deberán revisar periódicamente para adaptarlas al avance del conocimiento científico, especialmente en cuanto al cribado de poblaciones que hayan sido vacunadas frente al VPH.

### Escenario de transición hacia programas de cribado poblacional

Cuando se plantea un cambio del programa de cribado de cáncer de cérvix para introducir el test de VPH-AR como prueba primaria es importante realizar a nivel de cada CCAA una cuidadosa planificación y partir de un análisis de situación y evaluación del estado del programa ya en marcha (recursos humanos y materiales, sistema organizativo, costes, resultados de proceso y resultado), así como analizar la factibilidad de introducir los cambios técnicos y organizativos requeridos.

Además, será necesario realizar un pilotaje previo, con un protocolo acorde con los parámetros generales recomendados para el SNS (ver apartado “propuesta sobre el programa de cribado”), con el fin de evaluar la factibilidad del cambio de modelo organizativo.

### Plazo de implantación

En el plazo de 5 años desde que se publique la orden de modificación de cartera común básica de servicios asistenciales que recoja esta propuesta sobre el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS, todas las Comunidades Autónomas, Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla juntamente con el INGESA y la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE), Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS) y Mutualidad General Judicial (MUGEJU) habrán iniciado el programa en los términos acordados. En 10 años la cobertura, entendida como invitación a participar, se aproximará al 100%.

### Requisitos de implantación de los programas de cribado poblacional

De acuerdo al documento marco de cribado del SNS, los requisitos para la implantación de los programas de cribado poblacional, que se desarrollan en el anexo 2, son:

- Cobertura poblacional y equidad
- Planificación operativa y coordinación
- Sistema de información del programa
- Decisión informada, protección de datos personales y garantía de confidencialidad
- Plan de evaluación y calidad
- Formación a profesionales sanitarios. Educación social y de los medios

### Sistemas de información, evaluación y requerimientos de calidad del programa

La existencia de un sistema de información adecuado es un requisito fundamental para el establecimiento del programa de cribado organizado. Este debe ser un sistema centralizado que permita la gestión y evaluación del programa desde un punto de vista de salud pública. El sistema debe incluir la base de datos de la población diana, permitir la gestión de las diferentes etapas del proceso y facilitar la monitorización y evaluación. Debe, así mismo, estar conectado y permitir el intercambio de información con otros sistemas de información relacionados con las actividades del programa: censo y/o base de datos de tarjeta sanitaria, registros de cáncer, índice nacional de defunciones, sistema de información de atención primaria y de los servicios que realicen el análisis de las muestras, así como de aquellos servicios a los que se deriven los casos sospechosos para confirmación y tratamiento. En este sentido, resulta de especial interés establecer la conexión del sistema de información del programa de cribado con los registros o sistemas de información de vacunación que permita disponer de información individualizada sobre el estado vacunal de las mujeres objeto de cribado.

### Actividades clave que deben garantizar los programas en los Servicios de Salud

- Identificar e invitar, en los intervalos adecuados, a toda la población elegible para el cribado.
- Promover la participación en el programa de la población invitada. Facilitar la información necesaria para que se pueda realizar una toma de decisiones informada.
- Promover la máxima accesibilidad para todos los grupos y realidades dentro de la población elegible.
- Proporcionar un servicio de calidad que sitúe a la mujer en el centro del programa.
- Establecer mecanismos para minimizar los posibles efectos adversos y asegurar que el balance riesgo/beneficio del programa se mantiene en el tiempo.

Documento de consenso sobre el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS  
Abril 2016

- Garantizar la coordinación y circuitos de derivación necesarios para el programa completo de cribado.
- Establecer un sistema de información que permita la gestión de las diferentes etapas del programa, así como su evaluación y que pueda establecer las conexiones necesarias para el intercambio de información con los servicios, registros y bases de datos necesarias.
- Garantizar la seguridad del proceso estableciendo medidas de control en las etapas clave.
- Garantizar que los servicios y tecnologías empleadas cumplen los requisitos de calidad existentes (guías europeas de calidad).
- Garantizar que los resultados de las pruebas de cribado se comunican de manera clara y a tiempo (recomendado, no más de 40 días), tanto al médico de familia responsable como a la interesada.
- Realizar una evaluación de proceso y resultados finales, al menos anual.

## Anexos

### Anexo 1. Informe de situación del cribado de cáncer de cérvix en España 2014

#### Metodología

Con el objetivo de conocer la situación de las actividades de cribado de cáncer de cérvix, y dentro de los trabajos del grupo designado por la Comisión de Salud Pública para proponer los pasos a seguir en relación a la futura actualización de las recomendaciones sobre cribado de este tumor en la cartera común de servicios del SNS, se ha realizado durante el mes de noviembre de 2014 una recogida de información a través de un cuestionario. El contenido se consensó entre los miembros del grupo de trabajo, y posteriormente se trasladó a un cuestionario web de cumplimentación on-line, a través de la herramienta para cuestionarios web del MSSSI.

Todas las CCAA, además de las dos ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, a través de los representantes designados, han respondido al cuestionario completo.

#### Resultados

Se presenta aquí el informe con las respuestas recibidas al cuestionario sobre actividades de cribado de cáncer de cérvix en las diferentes CCAA y ciudades autónomas. La realidad que intenta reflejar es heterogénea y compleja y este informe debe, por tanto, tomarse únicamente como una aproximación a la misma.

#### **Tipo de programa y captación**

Todas las Comunidades y ciudades autónomas disponen de un programa de cribado de cáncer de cérvix, siendo la inmensa mayoría de tipo oportunista (16/17 CCAA, 2 CiA). Son, por tanto, programas en los que la captación de la población no se realiza mediante invitación individual, sino que se aprovecha el contacto de la mujer con el sistema sanitario. En algunas ocasiones este programa convive con iniciativas de captación activa de determinados grupos o cohortes de población, bien en la captación (Asturias, Cataluña y País Vasco), bien en las re-llamadas tras el intervalo de cribado establecido (Navarra). La Rioja dispone de un programa con invitación activa a toda la población diana para la entrada en el programa (tabla 1).

La captación se realiza mayoritariamente a petición de la interesada (13/17 CCAA, 2 CiA) o aprovechando el contacto con el Sistema Sanitario por otros motivos (16/17 CCAA, 2 CiA). En las CCAA dónde se realiza captación activa en determinados casos, se invita mediante carta, aunque sin cita especificada.

La captación de la población se realiza mayoritariamente en Atención Primaria de Salud (16/17 CCAA, 2 CiA). En ocho de las CCAA y una CiA la captación se realiza también en atención hospitalaria (AH). Además, en tres de ellas la captación se puede realizar en centros de orientación familiar, centros de salud sexual y reproductiva o unidades de infecciones de transmisión sexual (ITS). En Navarra la captación se realiza en Atención Primaria (AP) y en los Centros de Atención a la Mujer, mientras que en La Rioja, se realiza exclusivamente en Atención Hospitalaria (tabla 1).



La responsabilidad de la gestión del programa recae en salud pública en cuatro CCAA y en atención primaria en cinco CCAA y las dos CiA. En dos CCAA el responsable del programa es atención hospitalaria, mientras que seis CCAA declaran como responsable al propio Servicio de Salud, dentro de determinadas direcciones generales o planes estratégicos.

La inmensa mayoría de las CCAA y las dos CiA tienen incorporado el cribado de cáncer de cérvix dentro de la cartera de servicios de Atención Primaria y disponen de un protocolo específico del programa. En estos protocolos se definen los aspectos básicos de los diferentes programas como la población a la que se recomienda realizar la exploración, las pruebas utilizadas, los intervalos de tiempo recomendados, etc. El cumplimiento de dichas recomendaciones no está garantizado al cien por cien, por lo que solo las evaluaciones específicas de cada programa pueden definir exactamente la práctica de este cribado.

### Población objetivo

En diez Comunidades y Ciudades Autónomas, el rango de edad recomendado según protocolo se establece entre los 25 y 65 años. En ocho territorios, el cribado se inicia de forma precoz: en 5 se inicia a los 3 años tras el inicio de relaciones sexuales; en otras 2, a los 20-21 años de edad; y en una ciudad autónoma, a los 18 años. En Melilla, el cribado se inicia a los 35 años.

Tabla 1. Cribado de cáncer de cérvix		
	Población diana. Edad	Captación. Tipo y lugar donde se capta o surge la invitación
Andalucía	25 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria
Aragón	Desde los 3 años del inicio de las relaciones sexuales y hasta los 65 años	Oportunista en Atención Primaria y Hospitalaria. Captación activa en determinados territorios
Asturias	Desde los 25 años, o 3 años después de comenzar con relaciones sexuales, y hasta los 65 años. También >65 años sin citología previa.	Oportunista en Atención Primaria, Hospitalaria, Centros de Orientación Familiar y Unidades de ITS. Captación activa a tres cohortes desde DG de Salud Pública
Baleares	25 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria
Canarias	25 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria y Hospitalaria
Cantabria	25 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria y Hospitalaria
Castilla-La Mancha	Desde los 25 años, o 3 años después de comenzar con relaciones sexuales, y hasta los 65 años. También >65 años sin citología previa.	Oportunista en Atención Primaria y Hospitalaria
Castilla y León	25 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria
Cataluña	25 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria. Captación activa si >39 años sin cribado en últimos 5

	años	
<b>Extremadura</b>	Desde los 25 años, o 3 años después de comenzar con relaciones sexuales, y hasta los 65 años	Oportunista en Atención Primaria
<b>Galicia</b>	21 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria, Hospitalaria y Centros de orientación familiar
<b>La Rioja</b>	25 a 65 años	Captación activa para entrar en el programa desde Atención Hospitalaria (Unidad Atención a mujer sana)
<b>Madrid</b>	25 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria
<b>Murcia</b>	Desde los 3 años del inicio de las relaciones sexuales y hasta los 65 años	Oportunista en Atención Primaria y Hospitalaria
<b>Navarra</b>	Desde los 25 años, o 3 años después de comenzar con relaciones sexuales, y hasta los 65 años	Primera vez oportunistas, sucesivas por invitación. En Atención Primaria y Centros de Atención a la Mujer
<b>País Vasco</b>	25 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria. Captación activa en algunos centros
<b>C. Valenciana</b>	20 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria, Hospitalaria y Centros de salud sexual y reproductiva
<b>Ceuta</b>	18 a 65 años	Oportunista en Atención Primaria
<b>Melilla</b>	35 a 64 años	Oportunista en Atención Primaria y Hospitalaria

Fuente: CCAA. Elaboración: S.G. Promoción de la salud y epidemiología

### Prueba primaria de Cribado

El método de cribado mayoritario es la citología convencional, aunque en once CCAA esta prueba convive con la citología en base líquida, con una distribución desigual, generalmente en función de la geografía/hospital de referencia o en caso de determinación prevista de VPH (ver tabla 2).

**Tabla 2. Tipo de prueba primaria en el cribado de cáncer de cérvix**

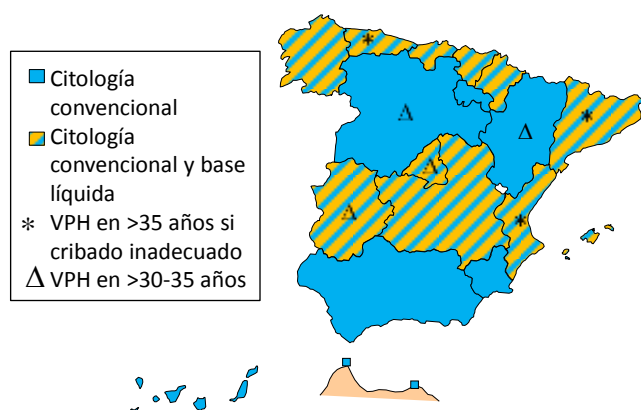
	Citología primaria	VPH-AR como prueba primaria
<b>Andalucía</b>	Citología convencional	No
<b>Aragón</b>	Citología convencional	Co-test > 35 años, según disponibilidad de la prueba
<b>Asturias</b>	Citología convencional y base líquida*	Co-test en >35 años con cribado inadecuado
<b>Baleares</b>	Citología convencional y base líquida	No

Documento de consenso sobre el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS  
Abril 2016

<b>Canarias</b>	Citología convencional	No
<b>Cantabria</b>	Citología convencional y base líquida	No
<b>Castilla-La Mancha</b>	Citología convencional y base líquida	No
<b>Castilla y León</b>	Citología convencional	Co-test >35 años
<b>Cataluña</b>	Citología convencional y base líquida	Co-test en >39 años con cribado inadecuado
<b>Extremadura</b>	Citología convencional y base líquida	Uso > 35 años, según disponibilidad de la prueba
<b>Galicia</b>	Citología convencional y base líquida*	No
<b>La Rioja</b>	Citología convencional	No
<b>Madrid</b>	Citología convencional y base líquida	Primaria única >30 años (en introducción)
<b>Murcia</b>	Citología convencional	No
<b>Navarra</b>	Citología convencional y base líquida	No
<b>País Vasco</b>	Citología convencional y base líquida	No
<b>C. Valenciana</b>	Citología convencional y base líquida	Primaria única en >35 años con cribado inadecuado
<b>Ceuta</b>	Citología convencional	No
<b>Melilla</b>	Citología convencional	No

\*El protocolo implantado indica citología convencional. La citología de base líquida se utiliza en una única área sanitaria.

Figura 1: Tipo de prueba primaria en el cribado de cáncer de cérvix



Notas:

\* co-test con citología en Asturias y Cataluña y prueba primaria única en Valencia.

Δ uso generalizado en Castilla y León en co-test con citología en > 35 años. En Madrid se está introduciendo en > 30 años como prueba primaria única. En Extremadura y Aragón su uso depende de la disponibilidad de la prueba y en > 35 años.

Fuente: CCAA. Elaboración: S.G. Promoción de la salud y epidemiología

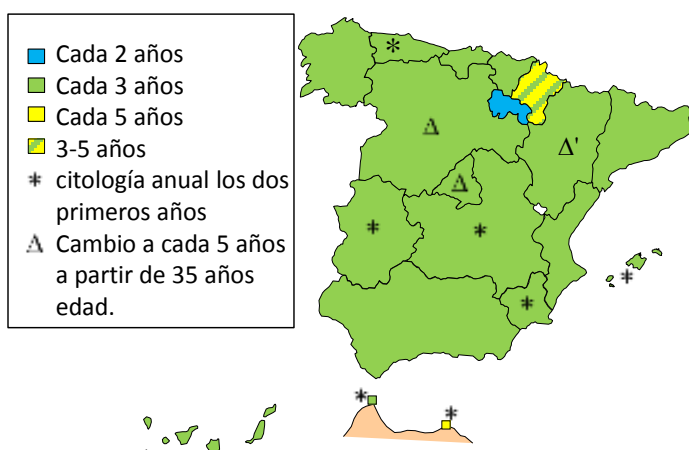
La citología se realiza generalmente cada 3 años (15/17 CCAA, 1 CiA), si bien en seis CCAA y la CiA de Ceuta se realizan dos citologías anuales al entrar en el programa, y en tres CCAA se pasa a una periodicidad cada 5 años a partir de los 35 años de edad (en Aragón esto ocurre sólo en determinadas áreas, en las que se ha introducido el co-test con VPH para esa población). En Navarra se establece una periodicidad que puede estar entre los 3 y 5 años, mientras que en Melilla se realizan dos citologías anuales al inicio del programa, seguidas de otras cada 5 años si estas resultan normales. En la Rioja, la citología es bienal (ver tabla 3).

**Tabla 3. Periodicidad de prueba primaria en el cribado de cáncer de cérvix**

	Periodicidad	Observaciones
<b>Andalucía</b>	Cada 3 años	-
<b>Aragón</b>	Cada 3 años	Cambio a cada 5 años en mujeres >35 años (si uso VPH-AR)
<b>Asturias</b>	Cada 3 años	Citología anual los dos primeros años de entrada al programa
<b>Baleares</b>	Cada 3 años	Citología anual los dos primeros años de entrada al programa
<b>Canarias</b>	Cada 3 años	-
<b>Cantabria</b>	Cada 3 años	-
<b>Castilla-La Mancha</b>	Cada 3 años	Citología anual los dos primeros años de entrada al programa
<b>Castilla y León</b>	Cada 3 años	Citología anual los dos primeros años de entrada al programa en 25-34 años. Cambio a cada 5 años en mujeres >35 años
<b>Cataluña</b>	Cada 3 años	-
<b>Extremadura</b>	Cada 3 años	Citología anual los dos primeros años de entrada al programa
<b>Galicia</b>	Cada 3 años	-
<b>La Rioja</b>	Cada 2 años	-
<b>Madrid</b>	Cada 3 años	Cambio a cada 5 años en mujeres >35 años (si uso VPH-AR)
<b>Murcia</b>	Cada 3 años	Citología anual los dos primeros años de entrada al programa
<b>Navarra</b>	Cada 3-5 años	-
<b>País Vasco</b>	Cada 3 años	-
<b>C. Valenciana</b>	Cada 3 años	-

<b>Ceuta</b>	Cada 3 años	Citología anual los dos primeros años de entrada al programa
<b>Melilla</b>	Cada 5 años	Citología anual los dos primeros años de entrada al programa

Figura 2: Periodicidad de prueba primaria en el cribado de cáncer de cérvix



Δ' cambio a partir de los 35 años en las zonas que usan co-test con VPH

Fuente: CCAA. Elaboración: S.G. Promoción de la salud y epidemiología

### Toma de muestra

En catorce CCAA y las dos Ciudades Autónomas, la toma de muestra cervical se realiza por un profesional de atención primaria. En siete de estas CCAA y las dos CiA, la toma se realiza también en atención hospitalaria, opción que es exclusiva en el caso de La Rioja. En Cantabria y Madrid, a pesar de que el protocolo del programa establece la toma de muestra exclusivamente en Atención Primaria, la toma se reparte aproximadamente a partes iguales entre AP y AH. En Canarias la opción mayoritaria es AP (75% de los casos), y en Galicia es AH (76%). Para el resto de CCAA no disponemos de datos sobre distribución porcentual.

En Galicia y Valencia, además de en AP y AH, también se toman muestras en los Centros de Orientación Familiar y de Salud Sexual y Reproductiva, respectivamente. En Asturias, la toma se puede realizar también en Centros de Orientación Familiar y Unidades de Infecciones de Transmisión Sexual. En Navarra la toma se realiza específicamente por los profesionales de los Centros de Atención a la Mujer.

### Prueba del VPH

La mayoría de CCAA utiliza la determinación de VPH como prueba complementaria ante citologías con resultado no concluyente ASCUS/LSIL (13/17 CCAA, 1 CiA) y en el seguimiento post tratamiento de lesiones de alto grado detectadas en el cribado (12/17 CCAA, 1 CiA). Además, siete de ellas utilizan la prueba de VPH como prueba primaria de cribado en

determinadas circunstancias. En el caso de Cataluña y Asturias, asociada a la citología (co-test) para población mayor de 35 años con historia de cribado inadecuado. Para este mismo tipo de población, pero como prueba única de cribado primario, se utiliza en Valencia, mientras que Madrid también la está introduciendo en solitario, pero para toda la población a partir de 30 años. Por último, en Castilla y León se utiliza la prueba de VPH como co-test a toda la población a partir de 35 años, aunque no declara utilizarla como complemento en casos de ASCUS/LSIL ni en control post tratamiento de lesiones de alto grado. En Extremadura se utiliza la determinación de VPH a partir de los 35 años, sujeto a la disponibilidad del test, mientras que en Aragón se usa como co-test en algunos territorios a partir de 35 años (ver tabla 2).

En cuanto al tipo de prueba de VPH, la más utilizada es la basada en PCR (11/17 CCAA, 2 CiA). Las pruebas del tipo Hybrid Capture® se utilizan en nueve de las CCAA, en Andalucía, Galicia, Madrid, Aragón, Asturias y Castilla La Mancha, conviviendo con la PCR. En las cuatro últimas Comunidades, también se utiliza el genotipado del virus VPH. El genotipado se utiliza, además, en otras tres CCAA: en Cantabria y La Rioja, conviviendo con la PCR, y en Castilla y León como prueba única. En Valencia el método para determinar la presencia de VPH depende del laboratorio/hospital que analiza la muestra (tabla 4).

<b>Tabla 4. Cribado de cáncer de cérvix: Prueba de VPH</b>	
	<b>Tipo de prueba de VPH</b>
<b>Andalucía</b>	Hybrid Capture® o similar y PCR GP5+/6+ o similar
<b>Aragón</b>	Hybrid Capture® o similar , PCR GP5+/6+ o similar y genotipado
<b>Asturias</b>	Hybrid Capture® o similar , PCR GP5+/6+ o similar y genotipado
<b>Baleares</b>	PCR GP5+/6+ o similar
<b>Canarias</b>	Hybrid Capture® o similar
<b>Cantabria</b>	PCR GP5+/6+ o similar y genotipado
<b>Castilla-La Mancha</b>	Hybrid Capture® o similar , PCR GP5+/6+ o similar. Genotipado si PCR+
<b>Castilla y León</b>	Genotipado
<b>Cataluña</b>	Hybrid Capture® y Cobas o similar
<b>Extremadura</b>	PCR GP5+/6+ o similar
<b>Galicia</b>	Hybrid Capture® o similar y PCR GP5+/6+ o similar
<b>La Rioja</b>	PCR GP5+/6+ o similar. Genotipado si PCR+
<b>Madrid</b>	Hybrid Capture® o similar y PCR GP5+/6+ o similar. Genotipado ocasional
<b>Murcia</b>	No se ha incorporado la prueba
<b>Navarra</b>	Hybrid Capture® o similar
<b>País Vasco</b>	PCR GP5+/6+ o similar
<b>C. Valenciana</b>	Técnica según disponibilidad del laboratorio
<b>Ceuta</b>	PCR GP5+/6+ o similar
<b>Melilla</b>	PCR GP5+/6+ o similar

Fuente: CCAA. Elaboración: S.G. Promoción de la salud y epidemiología

#### **Análisis de la muestra para cribado**

La citología de cribado se analiza habitualmente en el hospital de referencia correspondiente (12/17 CCAA, 2 CiA). En estas CCAA y CiA el número de laboratorios oscila entre uno y 34. Castilla y León, Extremadura, Murcia y País Vasco, realizan el análisis en un laboratorio específico del programa de cribado; en La Rioja se analizan todas las muestras en un único laboratorio centralizado.

Las determinaciones de VPH se realizan tanto en laboratorios de anatomía patológica como de microbiología en diez CCAA, decisión que depende habitualmente de la organización interna de cada hospital. En cuatro CCAA se realiza únicamente en laboratorios de anatomía patológica, mientras que en una CCAA y las dos CiA se analiza exclusivamente en laboratorios de microbiología. El número de laboratorios oscila entre 1 y 12 por CCAA. Tres CCAA disponen de un único laboratorio centralizado: País Vasco uno exclusivo del programa, Extremadura uno de anatomía patológica y La Rioja uno de microbiología. Melilla utiliza un laboratorio externo de microbiología (tabla 5).

<b>Tabla 5. Análisis de las muestras de cribado de cáncer de cérvix</b>		
	<b>Laboratorio citología (nº)</b>	<b>Laboratorio VPH (nº)</b>
<b>Andalucía</b>	H. de referencia (34)	anatomía patológica/ microbiología
<b>Aragón</b>	H. de referencia (8)	anatomía patológica/ microbiología (8 total)
<b>Asturias</b>	H. de referencia (10)	anatomía patológica (1)/ microbiología (3)
<b>Baleares</b>	H. de referencia (6)	anatomía patológica (1)
<b>Canarias</b>	H. de referencia (9)	anatomía patológica (1)/microbiología(2)
<b>Cantabria</b>	H. de referencia (3)	anatomía patológica (2)
<b>Castilla-La Mancha</b>	H. de referencia (14)	anatomía patológica/ microbiología
<b>Castilla y León</b>	Lab. Específico (1)	anatomía patológica (2)/microbiología(3)
<b>Cataluña</b>	H. de referencia (30)	anatomía patológica/micro (12 total, mayoría)
<b>Extremadura</b>	Lab. Específico (1)	anatomía patológica (1)
<b>Galicia</b>	H. de referencia (10)	anatomía patológica/ microbiología (8 total)
<b>La Rioja</b>	Lab. Centralizado (1)	microbiología (1)
<b>Madrid</b>	H. de referencia (nº?) y centralizado	anatomía patológica/ microbiología
<b>Murcia</b>	Lab. Específico (nº?)	-
<b>Navarra</b>	H. de referencia (2)	anatomía patológica (2)
<b>País Vasco</b>	Lab. Específico (1)	Lab. Específico (1)
<b>C. Valenciana</b>	H. de referencia (24)	anatomía patológica/ microbiología
<b>Ceuta</b>	H. de referencia (1)	microbiología
<b>Melilla</b>	H. de referencia (1)	microbiología externo(1)

### Número de determinaciones

En las trece CCAA y una CiA de las que se disponen de datos, se han realizado cerca de 1,8 millones de citologías anuales, con un rango de entre 12.500 y 506.000 citologías por CCAA y año. Esos datos corresponden a cifras anuales para el último año disponible: 2006 a 2013, según los casos.

En cuanto a las determinaciones de VPH como prueba primaria, únicamente se dispone de los datos de cuatro CCAA que han realizado en total cerca de 69.000 determinaciones anuales, con un rango entre 2.500 y 36.000 por CCAA, también según los datos del último año disponible (2009 a 2013).

### Protocolos y documentación

La inmensa mayoría de las CCAA y las dos CiA disponen de un protocolo específico que define el programa de cribado. Estos protocolos tienen una antigüedad variable, iniciándose entre 1986 y 2009, y con fecha de última actualización entre 1993 y 2015 (tabla 6).

La mayoría de las regiones tiene incorporado el cribado de cáncer de cérvix dentro de la cartera de servicios de Atención Primaria (14/17 CCAA, 2 CiA), y prácticamente todas ellas disponen de un soporte documental para el programa.

### Sistema de Información, evaluación y calidad

Ocho de las CCAA y las dos CiA disponen de un sistema de información específico para la gestión del programa. En cuatro CCAA y las dos CiA el responsable de este sistema de información es Atención Primaria, mientras que en un caso (Castilla y León) es Salud pública, en otro Atención Hospitalaria (La Rioja) y en dos CCAA, los propios Servicios de Salud.

Respecto al alcance de este sistema de información, en siete CCAA y las dos CiA permite la evaluación de proceso o actividad del programa. Únicamente Castilla y León, Baleares, La Rioja y la Ciudad Autónoma de Ceuta, declaran que permite una evaluación de impacto del programa (al menos, permite calcular la tasa de detección de lesiones de alto grado). En tres CCAA el sistema integra otros sistemas de información, como el de tarjeta sanitaria (3 casos), Historia clínica electrónica (1 caso) y el SI de laboratorios (1 caso) (tabla 6).

Con independencia de que se disponga o no de sistema de información específico, en siete CCAA y una CiA se ha podido realizar la evaluación del programa, siendo el último año el de 2012 ó 2013, salvo para uno de los casos en que es anterior.

La Rioja dispone de un sistema de garantía de calidad basado en las guías europeas de calidad, mientras que Cataluña dispone de un control interno de calidad de la citología y control centralizado de la prueba de VPH. Valencia declara que no existe un sistema de calidad para el programa pero sí interno en los laboratorios.

Tabla 6. Cribado de cáncer de cérvix			
	Protocolo (año de última actualización)	Sistema información (alcance)	Evaluación (año última)
Andalucía	1999	-	-
Aragón	-	-	-
Asturias	2009	-	2012
Baleares	2004	actividad/impacto	-
Canarias	-	-	-
Cantabria	2015	-	2013
Castilla-La Mancha	2004 (en revisión)	actividad/integra TSI e HCE	-
Castilla y León	2012	actividad/impacto/integra TSI y	2012
Cataluña	2015 (en revisión)	actividad	2013
Extremadura	2007	-	-
Galicia	2013	actividad	-
La Rioja	2014 (en revisión)	actividad/impacto/integra TSI	-



<b>Madrid</b>	2010 (en revisión)	actividad	2013
<b>Murcia</b>	2012 (en revisión)	-	-
<b>Navarra</b>	2000	-	2008
<b>País Vasco</b>	2015 (en revisión)	actividad	-
<b>C. Valenciana</b>	2006 (en revisión)	-	2012
<b>Ceuta</b>	1991 (en revisión)	actividad/impacto	-
<b>Melilla</b>	1993 (en revisión)	actividad	2013

Fuente: CCAA. Elaboración: S.G. Promoción de la salud y epidemiología

### Revisión del programa

Once de las CCAA y las dos CiA declaran estar actualmente en proceso de revisión del programa. Esta revisión afecta mayoritariamente a aspectos relacionados con el sistema de información (8/19 casos), o con los laboratorios de análisis de las pruebas (7/19 casos). Cuatro CCAA y las dos CiA declaran estar revisando la población diana, la periodicidad y/o los protocolos y derivaciones. Al menos cinco CCAA (Aragón, Cataluña, Madrid, Murcia y Valencia) y la Ciudad Autónoma de Melilla, están revisando el tipo de prueba primaria, valorando la incorporación de la prueba de VPH. Valencia está revisando el programa para convertirlo en organizado, mientras que Murcia quiere introducir la captación activa. Baleares y Cantabria están planificando la migración a un programa poblacional bajo la gestión de salud pública. Aragón está trabajando en unificar la política de cribado entre las diferentes áreas territoriales, que actualmente gestionan el programa de manera independiente. En Cataluña se ha aprobado un nuevo protocolo en el que se incluye la prueba de VPH en edades comprendidas entre 30-65 años, con un intervalo para resultados negativos de 5 años, mientras que las mujeres de 25-29 años serán cribadas con citología cada tres años.

Aragón, Cantabria, C. Valenciana, Madrid, Murcia y La Rioja están planificando o realizando estudios piloto asociados a las modificaciones del protocolo del programa. Cataluña introducirá los cambios de manera progresiva para identificar las modificaciones necesarias.

### Conclusiones

El cribado de cáncer de cérvix en España se realiza, en términos generales, mediante programas oportunistas dentro de las actividades preventivas de Atención Primaria de Salud. La Rioja dispone de un sistema de invitación individual para entrar en el programa de cribado. Existe una importante heterogeneidad en cuanto a métodos de organización y gestión. Sin embargo, hay una tendencia a constituirse en programas de los considerados “organizados”, estableciendo unidades de gestión específicas, sistemas de información y actualizando los protocolos de actuación. En algunas ocasiones existen iniciativas de captación activa de determinadas cohortes o bolsas de mujeres con cribado inadecuado. Algún territorio está, incluso, realizando o planificando el cambio progresivo para constituir programas poblacionales con invitación personal a toda la población diana.

Se observan diferencias en cuanto a parámetros como la población diana, la periodicidad y las pruebas utilizadas. En aproximadamente la mitad de las CCAA, la población diana se establece

en mujeres entre los 25 y 65 años, mientras que en el resto de los casos se inicia el cribado de forma precoz (generalmente, desde los tres años del inicio de relaciones sexuales). Respecto a la periodicidad, en la mayoría de las CCAA el cribado se realiza cada 3 años, siendo minoritarios los casos que lo realizan con otra frecuencia.

La prueba primaria de cribado sigue siendo mayoritariamente la citología (habitualmente convencional, aunque a menudo conviviendo con la base líquida en porcentaje variable de implantación). La determinación de VPH se va implantando progresivamente. Su uso es generalizado en los supuestos de citología con resultado indeterminado (ASCUS/LSIL), así como en el control posterior al tratamiento local de lesiones de alto grado. Su uso como prueba primaria se está introduciendo en mujeres por encima de 30-35 años con historia de cribado inadecuado en tres CCAA. El uso primario universal por encima de esa edad está implantado en una CCAA y tiene una introducción progresiva o variable en otras tres.

Los laboratorios que analizan las pruebas primarias de cribado pertenecen habitualmente a los hospitales de referencia de la zona básica de salud. En cuatro CCAA existe centralización de laboratorios, tanto para la citología como para la determinación de VPH. Esta última se realiza tanto en laboratorios de anatomía patológica como de microbiología, con una distribución variable en cada territorio, generalmente en función de la organización interna del hospital. Las pruebas más utilizadas son las basadas en PCR (Cobas o similar con genotipado de VPH 16/18), siendo el genotipado de más tipos de alto riesgo una opción minoritaria.

Aproximadamente la mitad de las CCAA y las dos CiA están en proceso de revisión de sus programas, fundamentalmente respecto a los sistemas de información o laboratorios de análisis. El protocolo del programa, respecto a población diana o cuestiones organizativas, se está actualizando en cuatro CCAA y las dos CiA. Al menos seis territorios están actualmente valorando la incorporación de la prueba de VPH como prueba primaria de cribado en determinadas circunstancias o cohortes. Por último, también seis CCAA están realizando o planificando estudios piloto o introducción progresiva de los cambios decididos.

## Anexo 2. Requisitos de implantación de programas de cribado poblacional

Los aspectos fundamentales a considerar como requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional son (extracto del “Documento marco de cribado poblacional”. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad 2010<sup>4</sup>):

### Cobertura poblacional y equidad

El programa de cribado debe garantizar la equidad en el acceso a toda la población. En este sentido, los cribados poblacionales sólo podrán ser ejecutados por la administración sanitaria competente dentro de programas organizados. En una población que esté cubierta por un programa poblacional organizado desde la administración sanitaria no deben coexistir programas oportunistas encaminados a la detección precoz de la misma enfermedad o problema de salud.

Además, la implantación del programa debe hacerse en un periodo de tiempo razonablemente corto, alcanzando la cobertura del total de la población diana en un plazo que evite la inequidad en el acceso.

Para garantizar la cohesión y la equidad del SNS, la implantación debe ser, en la medida de lo posible, coordinada entre las diferentes CCAA.

En el diseño del programa se deben incluir objetivos específicos de disminución de las desigualdades en salud. Se debe disponer de los recursos necesarios para disminuir la desigualdad en el acceso y la calidad del programa, de acuerdo a las necesidades heterogéneas de las personas y las comunidades.

### Planificación operativa y coordinación

El cribado es un proceso que comienza con la prueba inicial y termina con la intervención adecuada en aquellos individuos en los que se ha confirmado el diagnóstico. Por ello el programa integral de cribado debe estar previsto y diseñado. La organización y coordinación de las actividades implicadas en todo el proceso de cribado son elementos fundamentales del programa.

Se deben prever los recursos materiales y humanos que precisará el programa, con una planificación explícita y cronograma de su progresiva implantación en caso de no estar disponibles desde el inicio.

Asimismo se debe realizar una planificación operativa de los diferentes aspectos del programa: gestión de la invitación a la población diana, prueba inicial, posibles resultados, confirmación diagnóstica y tratamiento; calidad y evaluación; recursos humanos y materiales, formación continuada, sistemas de información, etc. Estos procedimientos deben seguir unas guías de derivación y actuación, basadas en la mejor evidencia posible, para cada etapa del proceso y que contemplen los diferentes resultados o situaciones, así como la necesaria coordinación entre las estructuras sanitarias implicadas. Todo ello debe estar recogido documentalmente por escrito.

### Sistema de información del programa

A la hora de implantar un programa de cribado, un aspecto clave es disponer de un sistema de información adecuado que permita integrar tanto las tareas de gestión cotidiana del programa (invitación personalizada, realización de la prueba inicial), como la coordinación de los diferentes actores 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. Es preciso que este sistema permita la identificación fiable de toda la población diana, independientemente de su sistema de aseguramiento respecto a la

prestación de servicios sanitarios. Así mismo, debe permitir la evaluación de resultados finales en cuanto a impacto en salud, reducción de la mortalidad o discapacidad, y no sólo de resultados intermedios o subrogados. En este sentido será necesaria la compatibilidad y coordinación con los registros poblacionales de la enfermedad objeto de cribado.

### Decisión informada

Para que una persona tome una decisión informada, necesita acceder a una información adecuada, de alta calidad, relevante, fiable y fácil de comprender.

Este proceso de participación informada debe respetar en todo momento la legalidad vigente. En España, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE 15 noviembre 2002), en el artículo 4 del capítulo II “El derecho de información sanitaria”, recoge que “los pacientes tienen derecho a conocer con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma...” y que la información “...comprenda, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias” y además “...será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.” Otra normativa aplicable, según el caso, será la ley 14/2007 de 3 de Julio de investigación biomédica, en concreto su artículo 54 sobre cribado genético.

Debe, por tanto, existir una información veraz basada en datos de la literatura médica, tanto sobre los beneficios como sobre los riesgos del cribado a nivel individual y el esfuerzo preventivo necesario para que se evite el desenlace no deseado. Además, se debe informar sobre todo el proceso de cribado y cuáles serán las consecuencias previsibles de un resultado inicial positivo (confirmación diagnóstica, tratamientos). El objetivo debe ser que los individuos puedan tomar una verdadera decisión informada, no únicamente promover la participación en el programa. Además, la información debe ser una de las dimensiones de la evaluación del programa. Según una reciente encuesta, la mayoría de la población europea cree que el cribado es casi siempre una buena idea y pocos creen que exista algún riesgo asociado (Gigerenzer et al, 2009).

Según el General Medical Council inglés, para que los individuos puedan tomar una verdadera decisión informada sobre el cribado deberían recibir, al menos, información sobre (Ruf et al, 2008):

- Propósito del programa.
- Posibilidad de resultados positivos y negativos, y también de falsos positivos y falsos negativos.
- Incertidumbres y riesgos asociados al proceso completo.
- Cualquier implicación médica, social o financiera significativa.
- Plan de seguimiento previsto, incluyendo la disponibilidad de servicios de asesoramiento y apoyo.

Además, en nuestro ámbito es necesario tener presente que los programas de cribado poblacional son gestionados por los sistemas sanitarios públicos que, como administración sanitaria, deberían aplicar lo dispuesto en el Real Decreto 1259/ 1999, de 16 de julio, por el que se regulan las cartas de servicios y los premios a la calidad en la Administración General del Estado y en el Real Decreto 951/2005, de 29 de julio, por el que se establece el marco general para la mejora de la calidad en la Administración General del Estado en el caso de que la Comunidad Autónoma no tenga una normativa propia sobre cartas de Servicios.

### Protección de datos personales y garantía de confidencialidad

A lo largo de todo el proceso de cribado se debe garantizar la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales generados y almacenados en los sistemas de documentación. En este sentido se respetará siempre la legalidad vigente, y en concreto, la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Según esta norma, y su desarrollo reglamentario en el Real Decreto 1720/2007, los datos de carácter personal sobre la salud se consideran especialmente protegidos y su tratamiento y ficheros deben cumplir unas medidas de seguridad de nivel alto.

Así mismo, se garantizará el adecuado almacenamiento y custodia de las muestras biológicas o resultados de pruebas diagnósticas, protegiendo la confidencialidad. Se informará a las participantes en el programa de cribado sobre el hecho de que las muestras biológicas se utilizarán únicamente con el objetivo establecido en dicho programa y se indicará el destino final de las muestras. En el caso de que las muestras no se destruyan se informará sobre el lugar y tiempo de almacenamiento. Se informará de que los datos y las muestras biológicas recogidos para el programa estarán identificados mediante un código y que solo las autoridades competentes podrán relacionar dichos datos con la participante y su historia clínica. También se debe informar de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en cualquier momento y mediante solicitud dirigida a su médico.

#### **Plan de evaluación y calidad**

Todo programa debe tener previstos los mecanismos adecuados de evaluación y control de la calidad para asegurar que los objetivos primarios originales se están cumpliendo, que se alcanzan los estándares adecuados y que el programa continúa siendo eficiente con el tiempo.

Esta evaluación debe estar planificada de antemano y ser periódica. Los indicadores de actividad, proceso y resultado deben estar previstos, así como sus fuentes de información y periodicidad. Los estándares de calidad que deben cumplir cada uno de los elementos del programa deben estar diseñados, dentro de un plan de mejora continua de la calidad. Este plan debe contemplar tanto los procesos estratégicos como los procesos clave y de apoyo del programa.

En caso de que existan guías europeas de control de calidad de los programas de cribado, estas aportarán el conocimiento y experiencia internacional para planificar e implantar programas de cribado que ofrezcan un servicio de alta calidad. En base a los resultados en salud, el coste-efectividad y el coste-utilidad, el programa debe tener previstos los mecanismos de actualización o cambios pertinentes.

#### **Formación a profesionales sanitarios. Educación social y de los medios**

Dada la creciente demanda social de actividades preventivas, se hace cada vez más necesaria una adecuada formación de los profesionales sanitarios, así como una mayor educación social y de los medios de comunicación, con la implicación de las sociedades científicas, las autoridades sanitarias y las asociaciones de afectados, que explique sus limitaciones, sus beneficios y sus riesgos.

Es importante adoptar un discurso, coherente y unificado en los diferentes ámbitos sanitarios, que explique los beneficios del cribado en términos de disminución del riesgo y no de garantía diagnóstica o de protección. La sociedad debe tener expectativas realistas sobre el cribado, con el objetivo de reducir el impacto negativo que puede tener el desarrollar la enfermedad (o bien complicaciones de esta) a pesar de haber tenido un resultado negativo en el cribado, o de que el sujeto no se llegue a curar a pesar de que la enfermedad se haya detectado a través del programa.

### **Anexo 3. Listado de informes de evaluación de tecnologías sanitarias**

- Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya, 2007.
- AETS (2002). Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolau para la detección precoz del cáncer de mama y de cérvix uterino en España. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- Información a usuarias sobre el cribado de cáncer en la mujer: Evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia. 2. Información a usuarias sobre el cribado de cáncer de cérvix. Agencia de evaluación de tecnologías de Galicia, Avalia-t, 2010.
- Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2014/02.
- Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AQuAS Nº 2015/\_\_\_.

## Bibliografía

- <sup>1</sup> European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 69–108.
- <sup>2</sup> Consejo de la Unión Europea. Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre el cribado del cáncer (2003/878/CE). Diario oficial de la Unión Europea 16.12.2003, L327/34-L327/37. Disponible en <http://ec.europa.eu/health/>.
- <sup>3</sup> Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Consumidores, EAHC. Agencia Ejecutiva de Sanidad y Consumo, IARC. OMS. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second edition. Editors: Arbyn M, Anttila A, von Karsa L. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2008.
- <sup>4</sup> Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid, 2010.
- <sup>5</sup> Estrategia en Cáncer en el Sistema Nacional de Salud. Actualización 2009. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cancer.htm>
- <sup>6</sup> Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. MSSSI 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoCancer.pdf>
- <sup>7</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
- <sup>8</sup> Cervantes-Amat M, Lopez-Abente G, Aragones N, Pollan M et al. BMC Cancer 2015; 15:287. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/287> (consultado 10 agosto 2015)
- <sup>9</sup> CI5PLUS: Cancer Incidence in Five Continents Time Trends. Online analysis. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/online.aspx> (Consultado 10 agosto 2015).
- <sup>10</sup> Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2013;382(9895):889–99.
- <sup>11</sup> Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Brotons M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/dataquery.php> (consultado 11 Agosto 2015)
- <sup>12</sup> Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX et al for the CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE Study. J Med Virol 2012; 84:947–956.
- <sup>13</sup> Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX et al for the CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE Study. J Med Virol 2012; 84:947–956.
- <sup>14</sup> ICO Information Centre on HPV and Cancer
- <sup>15</sup> Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, Alemany L. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. Eur J Cancer, 2015; 51(13):1732-41.
- <sup>16</sup> Alemany L, Pérez C, Tous S, Llobart-Bosch A, Lloveras B, y cols; Spanish study group RIS HPV TT. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. Gynecol Oncol, 2012 ;124(3):512-7.
- <sup>17</sup> Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España. Madrid, 2013.
- <sup>18</sup> Encuesta Nacional de Salud. España 2011/12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> (consultado 10 agosto 2015).

- <sup>19</sup> Report from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Implementation of the Communication from the Commission, from 24 June 2009, on Action Against Cancer: European Partnership [COM (2009) 291 final] and Second Implementation Report on the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Bruselas, 23.9.2014. COM (2014) 584 final. Disponible en <http://ec.europa.eu/health/>
- <sup>20</sup> Anttila A, Ronco G, Nicula F, Nieminen P & Primic Žakelj M (2015). Organization of cytology-based and HPV-based cervical cancer screening. S2. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 69–108.
- <sup>21</sup> IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARC Press, Lyon
- <sup>22</sup> Bray F., Loos A.H., McCarron P., Weiderpass E., Arbyn M., Moller H., Hakama M., & Parkin D.M. (2005). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 677-686.
- <sup>23</sup> Lyng E., Madsen M., & Engholm G. (1989). Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Res.* 49: 2157-2160.
- <sup>24</sup> Ronco G., Pilutti S., Patriarca S., Montanari G., Ghiringhello B., Volante R., Giordano L., Zanetti R., Mancini E., & Segnan N. (2005). Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br. J. Cancer* 93: 376-378.
- <sup>25</sup> Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer : follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2013;39(13):1–9.
- <sup>26</sup> Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF, & Cuzick J (2015). Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus. S1. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 1–68.
- <sup>27</sup> Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* (2009), vol 124 (3): 516-520.
- <sup>28</sup> von Karsa, L , Arbyn, M., De Vuyst, H., Dillner, J., Dillner, L., Franceschi, S ., Patnick, J. Ronco, G., Segnan, N., Suonio, E., Törnberg, S, Anttila, A-European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination (Review) *Papillomavirus Research; Volume 1, December 01, 2015, Pages 22-31.*
- <sup>29</sup> European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015. Disponible en: <http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancer-screening-pbEW0115451/>
- <sup>30</sup> Red de Programas de Cribado de Cáncer. 2014. Disponible en: <http://www.programascancerdemama.org/index.php/otros-cribados/cancer-de-cervix/documentacion>.
- <sup>31</sup> Torné Blade A y cols: Guía de cribado de cáncer de cuello del útero en España 2014. *Rev Esp Patol.* 2014;47(supl 1):1-43 y *Prog Obst Ginecol Volumen 57 Extraordinario 1 Septiembre 2014.* Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
- <sup>32</sup> Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2014/02.
- <sup>33</sup> Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AQUAS Nº 2015/\_\_\_.