

Documento de consenso sobre la modificación del Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix

Adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas

Elaboración y revisión del documento

Grupo de trabajo de Cribado de Cáncer de Cérvix de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública:

Ministerio de Sanidad

Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud. S.G. de Promoción de la Salud y Prevención

Unidad de Programas de Cribado

Estefanía García Camiño

Manuela Blanco Pérez

María Teresa Herrero Díez

Rocío Ruiz Huertas

Sara Borjabad Rubio

Área de Programas de Vacunación

Aurora Limia Sánchez

Sonia Fernández Conde

Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia

María Luisa Vicente Saiz

Comunidades y Ciudades Autónomas

Comunidad Autónoma de Andalucía

María Jesús Campos Aguilera

María del Mar Gordon

Comunidad Autónoma de Aragón

Begoña Adiego Sancho

Principado de Asturias

José M^a Blanco González

M^a Azucena Fariñas Cabrero

Comunidad Autónoma de Canarias

Mariola de la Vega Prieto

M^a Teresa Barata Gómez

Comunidad Autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Pilar Calatrava Arroyo

Comunidad Autónoma de Castilla y León

M^a Teresa Jiménez López

María García López

Comunidad Autónoma de Cataluña

Blanca Prats Viedma

Laia Bruni Coccoz

Comunidad Autónoma de Extremadura

Rosa López García

Comunidad Autónoma de Galicia

Ángel Gómez Amorín

Comunidad Autónoma Illes Balears

Guillem Artigues Vives

María Josep Gibert Castanyer

Comunidad Autónoma de La Rioja

Eva Martínez Ochoa

Comunidad de Madrid

M^a Vicenta Labrador Cañadas

Carolina Lozano Serrano

Elena Gullón Gutiérrez

Región de Murcia

Olga Monteagudo Piqueras

Comunidad Foral de Navarra

María Ederra Sanz

Comunidad Autónoma del País Vasco

M^a Isabel Portillo Villares

Edurne Arenaza Lamo

Arantzazu Arrospide

Antonia Dávila Expósito

Comunitat Valenciana

Susana Castán Cameo

Ciudad Autónoma de Ceuta

Ana Rivas Pérez

Violeta Ramos Marín

Ninoska López Berrios

Ciudad Autónoma de Melilla

Luisa Hermoso Castro

Ministerio de Sanidad-INGESA

María Antonia Blanco Galán

Revisión y aprobación del documento:

Ponencia de Cribado Poblacional: 17 de octubre de 2023

Comisión de Salud Pública: revisión y aprobación el 18 de enero de 2024

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de Cribado de Cáncer de Cérvix de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento de consenso sobre la modificación del Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix. Adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas. Ministerio de Sanidad, 2023.

Contenido

Contenido.....	4
Acrónimos.....	5
Resumen ejecutivo.....	7
Antecedentes.....	11
Marco de referencia.....	14
Epidemiología del cáncer de cérvix.....	17
Epidemiología de la infección por VPH.....	20
Vacunación frente al VPH.....	24
Vacunas frente a VPH.....	24
Recomendaciones de vacunación frente a VPH en España.....	26
Coberturas de vacunación en España.....	26
Impacto poblacional de la vacunación frente a VPH.....	28
Cribado y vacunación frente al VPH.....	29
Cribado en cohortes vacunadas.....	32
Evaluación del impacto para el SNS del adelanto de la edad de cribado primario con prueba VPH y del retraso de la edad de inicio del cribado en cohortes vacunadas en el cribado de cáncer de cérvix.....	33
Conclusiones y consideraciones.....	36
Propuesta de adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas en el programa de cribado de cáncer de cérvix para el SNS.....	38
Referencias bibliográficas.....	41

Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEPCC	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AVPs	Años de vida perdidos
BNS	Beneficios netos en salud
CCAA	Comunidades Autónomas
CCU	Cáncer de cuello de útero
CiA	Ciudad Autónoma
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia (Neoplasia intraepitelial cervical)
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
HSH	Hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS)
IC	Intervalo de confianza
ICER	Ratio coste-efectividad incremental
ICO	Instituto Catalán de Oncología
IDP	Inmunodeficiencia primaria
INGESA	Instituto Nacional de Gestión Sanitaria
ISFAS	Instituto Social de las Fuerzas Armadas
ITS	Infección de transmisión sexual
MUFACE	Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado
MUGEJU	Mutualidad General Judicial
OMS	Organización Mundial de la Salud
QALY	Años de vida ajustados por calidad (AVAC)

RD	Real Decreto
RR	Riesgo relativo
S.G.	Subdirección General
SNS	Sistema Nacional de Salud
TAm	Tasa ajustada a la población estándar mundial
UE	Unión Europea
VHS-2	Virus herpes simple tipo 2
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VLP	Partículas similares a virus
VPH	Virus del papiloma humano
VPH-AR	Virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico
VPP	Valor predictivo positivo
WHO	World Health Organization

RESUMEN EJECUTIVO

Durante el presente año se ha constituido un grupo de trabajo formado por representantes de las Comunidades y Ciudades Autónomas, y del Ministerio de Sanidad, con el objetivo de analizar las pautas actuales en relación al cribado de cáncer de cérvix y establecer un consenso que permita adaptar la edad de inicio del cribado primario con la prueba del virus del papiloma humano (VPH), adelantándola de los 35 a los 30 años, y contemplar también el estatus vacunal frente al VPH dentro del programa de cribado, teniendo en cuenta la evidencia y recomendaciones científicas actuales, así como la factibilidad.

España es uno de los países con menor incidencia de cáncer de cérvix en el mundo y con una incidencia por debajo de la media de la Unión Europea. La incidencia estimada de cáncer de cérvix en España es de alrededor de 5,2 casos por 100.000 mujeres al año (TAm), y la mortalidad de 1,5 casos por 100.000 mujeres al año, representando 1.972 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en 2020¹ y 673 muertes².

La prevención secundaria del cáncer de cuello de útero (CCU) se ha fundamentado, durante más de 50 años, en la citología cervical como método de detección de las lesiones precursoras o del CCU en fase inicial, y la colposcopia y biopsia como métodos de diagnóstico para evaluar los resultados anormales de la citología³.

La evidencia científica confirmando al VPH como el responsable del CCU y de sus lesiones precursoras modificó el enfoque de esta enfermedad acarreando cambios en su prevención.

Un número de genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) está causalmente implicado con el CCU. Concretamente, los VPH 16 y 18 explican el 70% de los CCU y otros 10 tipos (VPH 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) explican el 25-35% de los casos restantes. Esta información ha permitido establecer un nuevo modelo de carcinogénesis basado en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras y CCU. Sin embargo, más del 90% de las infecciones por VPH son transitorias y, por tanto, irrelevantes desde el punto de vista oncogénico⁴.

Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección por VPH, pero la mayoría de ellas desaparecen espontáneamente. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección por VPH, pero un porcentaje más elevado de las infecciones en dichas mujeres es persistente, representando la década de los treinta años la de mayor prevalencia de lesiones precancerosas en el cérvix.

El objetivo fundamental del cribado es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, identificando a las mujeres con lesiones precursoras con mayor riesgo de progresión a cáncer invasor.

En los últimos años, se ha demostrado que, el cribado primario con una prueba VPH tiene mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones premalignas y mejor rendimiento en la prevención del CCU. Estas pruebas constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años⁴. También presentan la ventaja de incrementar sustancialmente la detección de adenocarcinoma cervical y sus lesiones precancerosas en comparación con la citología^{3,5}. En mujeres más jóvenes, menores de 30 años, no estarían indicadas dada la elevada prevalencia de infecciones VPH transitorias, que implicaría un importante riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. La citología cervical quedaría limitada a las mujeres entre 25 y 30-35 años en los programas de cribado.

La tasa libre de enfermedad a cinco años después de una prueba de VPH negativa es equivalente a la tasa libre de enfermedad a tres años después de una citología negativa. Por tanto, el uso de la prueba de VPH permite la prolongación de los intervalos de detección con la consiguiente reducción de costes⁶.

El cribado primario con prueba VPH ofrece una mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico de lesiones premalignas, pero presenta una menor especificidad. Por ello se necesita una prueba de triaje que permita estratificar el riesgo de la lesión premaligna. De lo contrario, la realización de colposcopia a todas las mujeres VPH positivas sin una selección previa conllevaría un gran riesgo de sobrediagnóstico, sobretratamiento y sobre coste. Debido a su alta especificidad la citología cervical se ha considerado una prueba de triaje adecuada. También se ha propuesto realizar genotipado parcial u otras pruebas moleculares (ARNm E6/ E7, metilación, tinción dual).

La inclusión del programa de vacunación frente al VPH a mujeres adolescentes dentro del calendario de vacunación del SNS se implantó completamente en España durante el año 2008. Actualmente se ha venido recomendando mantener la misma política de cribado independientemente del estado de vacunación previo al no existir consenso sobre recomendaciones de cribado para las cohortes vacunadas. Esta recomendación deberá ser revisada adecuadamente, acorde a los avances del conocimiento científico.

Para valorar el coste-efectividad de la adaptación de la edad de cribado propuesta según consenso del Grupo de trabajo de cara a su adopción en la cartera común de servicios del SNS, se ha valorado el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del SNS referente a eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix⁷, avalando el consenso alcanzado.

Propuesta de adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas en el programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS

El 27 de abril de 2019 se publicó la Orden SCB/480/2019, de 26 de abril⁸, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, y en la que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, incluyéndose en la misma una modificación de la estrategia seguida en el ámbito nacional en el cribado de cáncer de cuello de útero, pasando a ser un programa organizado de carácter poblacional y a incorporar la prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH) como prueba primaria de cribado en una parte de la población diana. Se indica que las CCAA tienen 5 años para iniciar el cambio en el programa y 5 años más para alcanzar una cobertura, entendida como invitación a participar, próxima al 100% de la población.

Así, se establece que: “El cribado poblacional de cáncer de cérvix, con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:

a) Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre los 25 y 65 años.

b) Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:

1º. Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: citología cada tres años.

2º. Mujeres con edades comprendidas entre 35 y 65 años: determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR):

· Si VPH-AR es negativo: repetir prueba VPH-AR a los cinco años.

· Si VPH-AR es positivo: triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir VPH-AR al año”.

En el presente documento se realiza una revisión de estas recomendaciones actuales, de la evidencia científica disponible, de las recomendaciones de las sociedades científicas implicadas en la prevención del CCU, así como de las de organismos internacionales (Consejo de la Unión Europea y OMS) y de otros países para evaluar la adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH, y para valorar contemplar el estatus vacunal frente a VPH dentro del programa de cribado del cáncer de cérvix. Además, también se han considerado los aspectos económicos, así como el impacto en el SNS.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se propone la recomendación de adelantar la edad de inicio de cribado primario con determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) de los 35 a los 30 años. También se considera tener en cuenta el estatus vacunal frente a VPH de las mujeres, y se propone, retrasar la edad de inicio del cribado

en mujeres con protección adecuada por vacunación frente a VPH a los 30 años o bien continuar realizando en estas mujeres citología cada 3 años entre los 25 y los 29 años, en función del estado de implementación del programa de cribado en cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas.

La política de cribado se concreta en los siguientes términos:

Cribado poblacional de cáncer de cérvix: con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:

a) Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre los 25 y 65 años.

b) Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:

1º. Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 29 años:

i) Mujeres sin protección adecuada por vacunación frente a VPH: citología cada 3 años.

ii) Mujeres con protección adecuada por vacunación frente a VPH: en función del estado de implementación del programa de cribado, se realizará citología cada 3 años o, se iniciará el cribado a los 30 años.

2º. Mujeres con edades comprendidas entre 30 y 65 años: determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), independientemente de su estado vacunal frente al VPH:

i) Si VPH-AR es negativo: repetir prueba VPH-AR a los cinco años.

ii) Si VPH-AR es positivo: triaje adecuado para estratificación del riesgo de lesiones por VPH. Si se descarta alto riesgo, repetir VPH-AR al año.

Para la aplicación del apartado anterior, se considerará protección adecuada frente a VPH la pauta de vacunación cuya evidencia actualizada indique protección frente a infección persistente, valorado desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.

En el plazo de 3 años desde que se publique la orden de modificación de cartera de servicios comunes 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 la cobertura, entendida como invitación a participar, se aproximará al 100% a 31 de diciembre de 2029.

Estas recomendaciones deberán ser sometidas a las actualizaciones precisas a través de un seguimiento de la evidencia disponible respecto al avance de los conocimientos científicos.

ANTECEDENTES

En el año 2012 se constituyó el Grupo de Trabajo sobre cribado de cáncer 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 indicara 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 incluyeran en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud, se realizaran 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 atribuible a la realización de citologías cérvico-vaginales en un alto porcentaje de mujeres desde hace varias décadas, realizadas tradicionalmente con carácter oportunista desde diferentes servicios sanitarios (atención primaria, centros de atención a la mujer, etc.).

Por otro lado, por aquel entonces la reciente introducción de la vacuna frente al VPH, así como las técnicas para su detección, implicarían a medio plazo 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 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 elaborase la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Posteriormente, ante las recomendaciones de la actualización de las “Guías europeas para la garantía de calidad en el cribado de cáncer de cérvix”⁹ se plantea 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. Por ello, en mayo de 2014 se constituye un nuevo grupo de trabajo para revisar la situación, concluyendo con la recomendación de que el cribado de cáncer de cérvix en el SNS debe realizar progresivamente un cambio para convertirse en un programa organizado de carácter poblacional, necesitando un periodo de adaptación acorde con la realidad de cada territorio, y estableciendo el test de VPH-AR como prueba primaria de cribado.

La recomendación, y propuesta de programa de cribado de cáncer de cérvix para el SNS, queda concretada 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.

Fruto de todo ello, y en base a la Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, y en la que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Se modifica el apartado 3.3.2.3 del anexo I del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, quedando redactado de la siguiente manera:

«3.3.2.3 Cribado poblacional de cáncer de cérvix: Con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:

- a) Población objetivo: Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- b) Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
 - 1.º Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: Citología cada tres años.
 - 2.º Mujeres con edades comprendidas entre 35 y 65 años: Determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR):
 - i. Si VPH-AR es negativo, repetir prueba VPH-AR a los cinco años.

- ii. Si VPH-AR es positivo, triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir VPH-AR al año.

Para poder llevar a cabo la evaluación de este programa de cribado, de acuerdo a lo previsto en el apartado 3.3.2.4, las comunidades Autónomas y Ciudades de Ceuta y Melilla incluirán, entre los datos que recoja su sistema de información del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix para toda la población diana objeto del programa, si la mujer ha sido vacunada frente al VPH y en su caso, la fecha de la vacunación, las dosis administradas y los genotipos vacunales de la vacuna administrada”.

Así mismo, se indica que la implantación del cribado poblacional de cáncer de cérvix se hará de forma progresiva de manera que en el plazo de cinco años a contar desde la entrada en vigor de la presente orden todas las Comunidades Autónomas y las Ciudades de Ceuta y Melilla en coordinación con el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (en adelante, INGESA), la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (en adelante, MUFACE), el Instituto Social de las Fuerzas Armadas (en adelante, ISFAS) y la Mutualidad General Judicial (en adelante, MUGEJU) deberán haber iniciado este programa y en diez años la cobertura entendida como invitación a participar, se aproximará al cien por ciento.

Actualmente, ante las nuevas evidencias científicas reflejadas en las recientes recomendaciones del Consejo de la Unión Europea, y en las recomendaciones de la OMS, se plantea la necesidad de revisar la edad de inicio de cribado primario con prueba de detección de VPH y la de valorar el estatus vacunal frente a VPH dentro del programa de cribado. Con esta finalidad se constituye en el presente año un nuevo grupo de trabajo, con el objetivo, si así fuese necesario, de hacer una propuesta de actualización de la cartera común del SNS sobre cribado de cáncer de cérvix. El grupo está formado por representantes de las CCAA, tanto miembros de la Ponencia designados por los Directores/as Generales de Salud Pública como otros perfiles técnicos de las CCAA designados por miembros de la Ponencia, además de las técnicas de las Unidades del Ministerio de Sanidad relacionadas con el tema, en particular la S.G. de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación, y el Área de Programas de Vacunación, bajo la coordinación de la Unidad de Programas de Cribado Poblacional de la S.G. de Promoción de la Salud y Prevención de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud.

Objetivo del actual grupo de trabajo

Analizar la situación actual del cribado de cáncer de cérvix en España y establecer un consenso que permita adaptar la prestación del programa de cribado de cáncer de cérvix en el SNS, conforme a la evidencia científica y la factibilidad.

MARCO DE REFERENCIA

Marco internacional

- **Recomendación del Consejo de la Unión Europea, de 9 de diciembre de 2022 (2022/C473/01)¹⁰, relativa a la mejora de la prevención mediante la detección precoz: un nuevo enfoque de la UE para el cribado del cáncer en sustitución de la Recomendación 2003/878/CE.** En lo referente al cáncer de cuello del útero señala que las pruebas de detección del virus del papiloma humano (VPH) utilizando únicamente ensayos clínicamente validados son las pruebas de cribado preferibles para mujeres de entre 30 y 65 años, con un intervalo de al menos cinco años. Indica considerar la posibilidad de adaptar las edades y los intervalos al riesgo individual basándose en el historial personal de vacunación contra el VPH, así como la posibilidad de ofrecer a las mujeres estuches de instrumental y materiales que les permitan tomarse muestras a sí mismas, especialmente a aquellas que no respondan a las invitaciones al cribado.
- **Recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su documento “Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem” 2022¹¹,** prioriza el cribado mediante prueba de VPH.
- **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su documento “WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition” 2021¹²,** establece catorce recomendaciones sobre screening en la población general de mujeres. En su recomendación número 1 indica utilizar la prueba de ADN de VPH como prueba de detección primaria (calidad de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor), en su recomendación número 5 aconseja iniciar el cribado de cáncer de cuello uterino a la edad de 30 años (calidad de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor) y en su recomendación número 8 sugiere un intervalo de detección regular cada 5 a 10 años cuando se utilice la prueba de ADN de VPH como prueba de detección primaria (calidad de evidencia baja).

Marco nacional

- **Documento marco sobre cribado poblacional¹³.** 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 en el SNS.
- **Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre¹⁴,** 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 “Cartera de servicios comunes de atención primaria” se hace mención específica a las actividades para detectar las enfermedades en fase presintomática mediante cribado.

En el apartado 3. de este anexo “Actividades en materia de prevención, promoción de la salud, atención familiar y atención comunitaria”, el 3.1.2 “Actividades preventivas”, 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)

En el apartado 6. de este anexo “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”, el 6.3.1, 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.

- **Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud, aprobada en 2006 y actualizada en 2009¹⁵**. 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.
- **Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública¹⁶**
- **Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril¹⁷**, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.
- **Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre¹⁸**, 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, en el punto Uno, se modifica el apartado 3.3 del anexo I, haciendo referencia en el apartado 3.3.2 a los programas de cribado de cáncer que forman parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud, y en concreto en el apartado 3.3.2.3 al cribado de cáncer de cérvix, en el que indica que, 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.

- **Orden SCB/480/2019, de 26 de abril⁸**, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, y en la que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

Se modifica el apartado 3.3.2.3 del anexo I del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, quedando redactado de la siguiente manera:

«3.3.2.3 Cribado poblacional de cáncer de cérvix: Con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:

a) Población objetivo: Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.

b) Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:

1.º Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: Citología cada tres años.

2.º Mujeres con edades comprendidas entre 35 y 65 años: Determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR):

i. Si VPH-AR es negativo, repetir prueba VPH-AR a los cinco años.

ii. Si VPH-AR es positivo, triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir VPH-AR al año.

Para poder llevar a cabo la evaluación de este programa de cribado, de acuerdo a lo previsto en el apartado 3.3.2.4, las Comunidades Autónomas y Ciudades de Ceuta y Melilla incluirán, entre los datos que recoja su sistema de información del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix para toda la población diana objeto del programa, si la mujer ha sido vacunada frente al VPH y en su caso, la fecha de la vacunación, las dosis administradas y los genotipos vacunales de la vacuna administrada».

Así mismo, se indica que la implantación del cribado poblacional de cáncer de cérvix se hará de forma progresiva de manera que en el plazo de cinco años a contar desde la entrada en vigor de la presente orden todas las Comunidades Autónomas y las Ciudades de Ceuta y Melilla en coordinación con el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (en adelante, INGESA), la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (en adelante, MUFACE), el Instituto Social de las Fuerzas Armadas (en adelante, ISFAS) y la Mutualidad General Judicial (en adelante, MUGEJU) deberán haber iniciado este programa y en diez años la cobertura entendida como invitación a participar, se aproximará al cien por ciento.

- **Informes realizados por las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:**

“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”¹⁹. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA, 2016.

“Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud”⁷. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AQuAS, 2016.

“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”²⁰. Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Avalia-t, 2009.

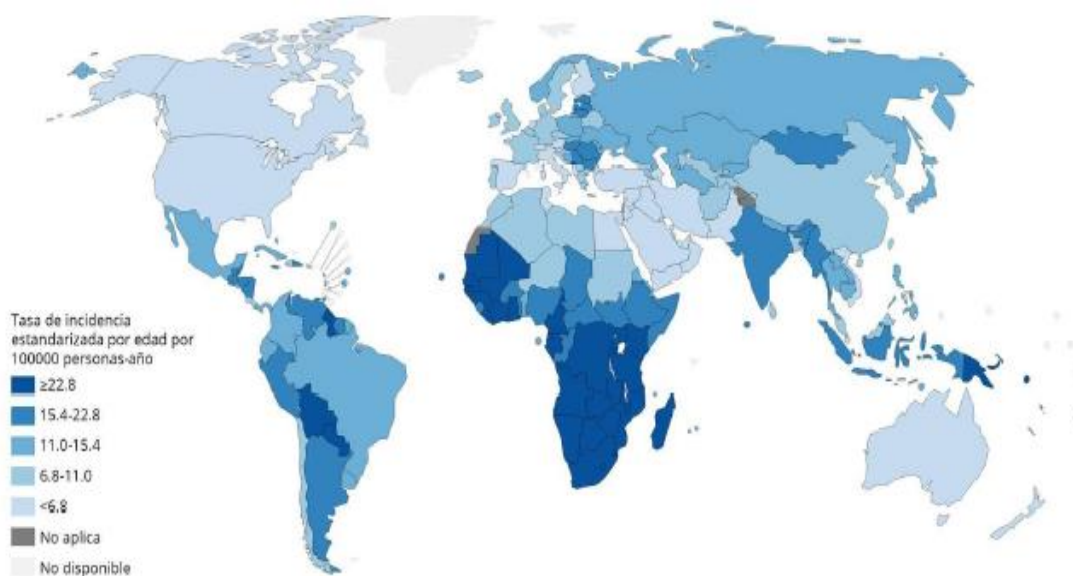
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CÉRVIX

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar en frecuencia en la mujer, con una incidencia estimada de 604.000 nuevos casos en 2020²¹, siendo en las mujeres menores de 70 años el segundo cáncer más frecuente, y representando en estas un 8,6% de todos los casos de cáncer.

Las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino son muy variables, observándose las mayores tasas de incidencia en los países de bajos recursos y las tasas más bajas en los países con mayor renta per cápita y en la Región del Mediterráneo Oriental de la OMS.

El nivel de desarrollo de los países también influye en la edad en la que se produce el pico de incidencia de cáncer de cérvix. Así, los países con mayor renta per cápita tienen la mayor incidencia en torno a los 40 años, mientras que, en los países con una menor renta, la tasa aumenta constantemente hasta los 55-69 años.

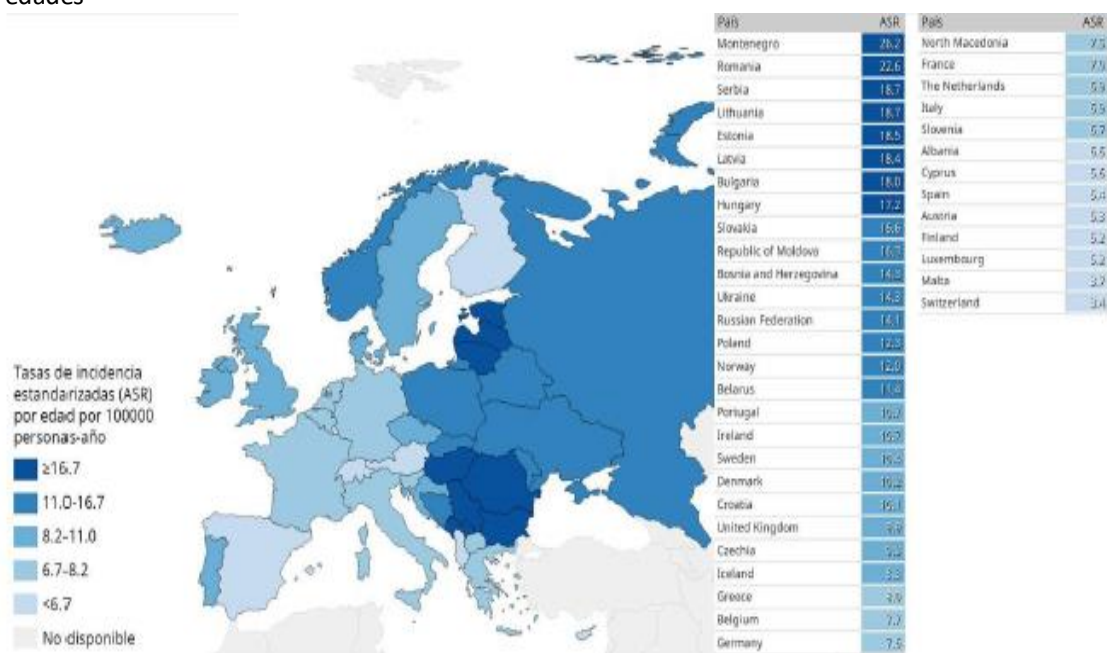
Figura 1. Tasas de incidencia de cáncer de cérvix estandarizadas por edad en el mundo, en mujeres de todas las edades



Fuente: Adaptado de Globocan 2020. IARC

En Europa, se aprecia un importante gradiente este-oeste, con las mayores tasas de incidencia en los países de Europa del Este.

Figura 2. Tasas de incidencia de cáncer de cérvix estandarizadas por edad en Europa, en mujeres de todas las edades

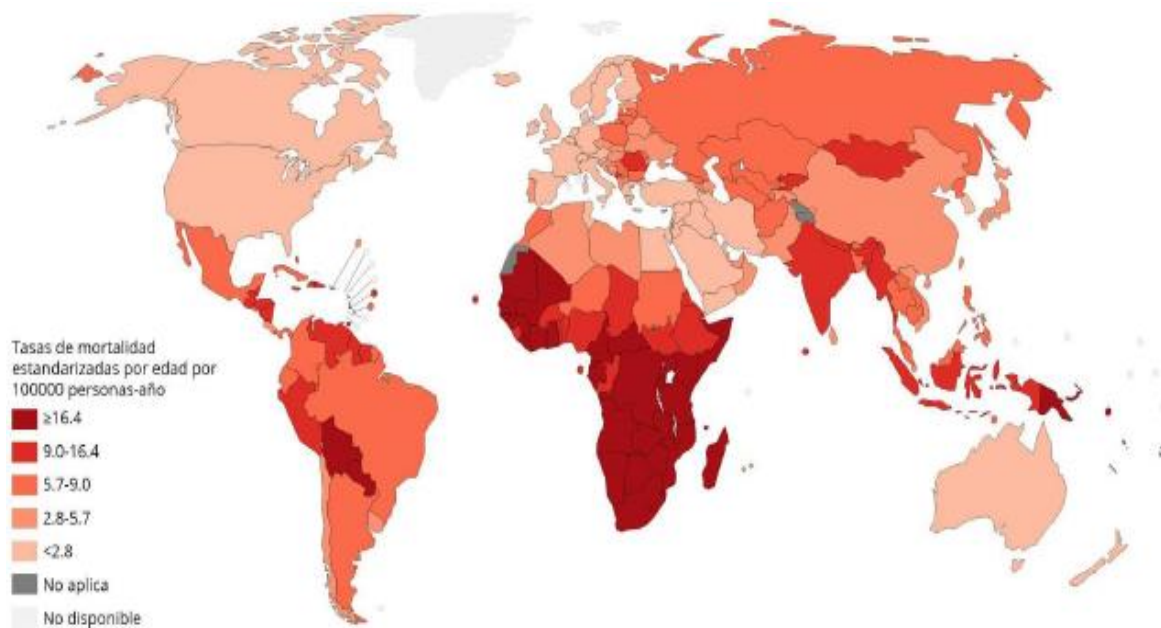


Fuente: Adaptado de Globocan 2020. IARC

En cuanto a mortalidad, se estima que en 2020 fallecieron 342.000 mujeres en todo el mundo como consecuencia de un cáncer de cérvix, suponiendo el 7,7% de todas las muertes por cáncer, una elevada tasa de mortalidad mundial (tasa estandarizada por edad: 13,3/100 000), representando la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres y la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer (12,4%) en las mujeres menores de 65 años.

A nivel mundial, la mortalidad por cáncer de cérvix también varía mucho entre países. Se calcula que el 85-90% de las muertes tuvieron lugar en los países menos desarrollados, siendo la tasa de mortalidad 18 veces mayor en los países de ingresos bajos o medios respecto a los países ricos²². El cáncer de cuello de útero representa la mayor causa de años de vida perdidos (AVPs) en los países en vías de desarrollo.

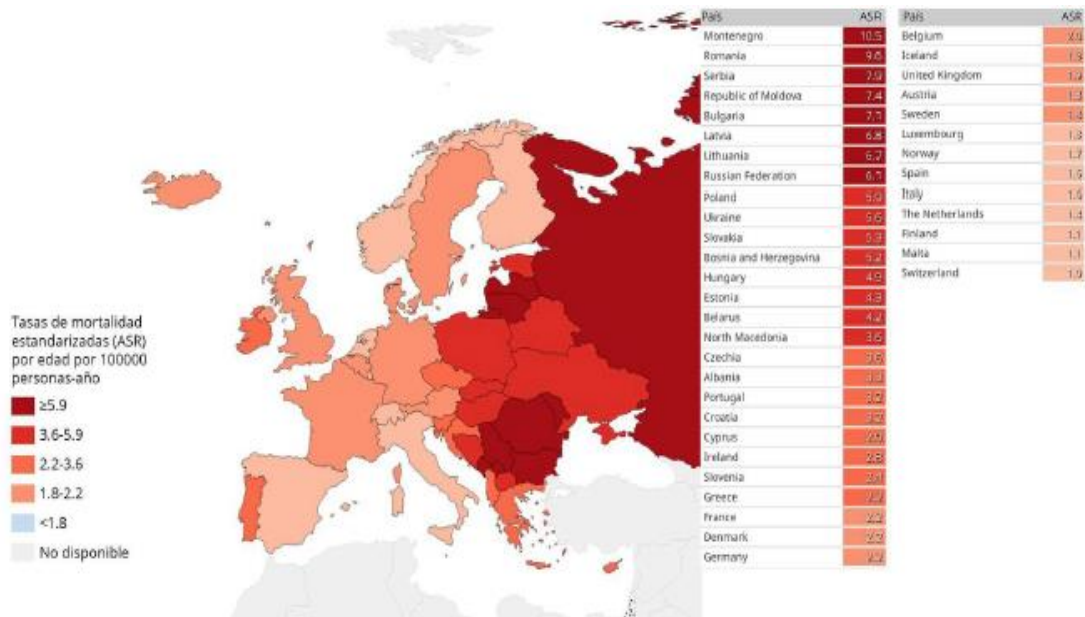
Figura 3. Tasas de mortalidad de cáncer de cérvix estandarizadas por edad en el mundo



Fuente: Adaptado de Globocan 2020. IARC

En Europa, los países con mayor mortalidad se encuentran también en la Europa del Este.

Figura 4. Tasas de mortalidad de cáncer de cérvix estandarizadas por edad en Europa

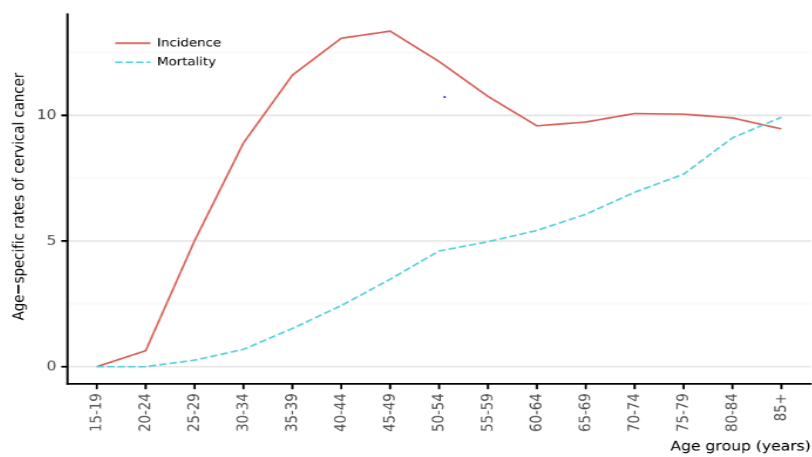


Fuente: Adaptado de Globocan 2020. IARC

En España la incidencia de cáncer de cérvix se sitúa por debajo de la media de la Unión Europea, con cifras similares a las de Austria y Finlandia. En 2020, se estiman 1972 nuevos casos de cáncer de cérvix¹ y 673 muertes por esta causa², con una incidencia aproximada de 5,2 casos por 100.000 mujeres/año y una mortalidad de 1.5 casos por 100.000 mujeres/año.

En España, el cáncer de cérvix se sitúa como la 15ª causa de cáncer en mujeres²² y el 4º cáncer más frecuente en mujeres de 15 a 44 años.

Figura 5. Incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix en mujeres españolas en función de la edad



Fuente: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer

Tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer de cérvix en las mujeres españolas varía notablemente con la edad, observando un pico de incidencia entre los 45-50 años y un incremento progresivo de la mortalidad en función de la edad.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH

La infección por el virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente. El VPH se transmite a través de las relaciones sexuales vaginales, anales y orales, pero también por el contacto genital piel con piel, e infecta tanto a hombres como a mujeres. Se calcula que más del 80% de las personas sexualmente activas se infectarán con VPH en algún momento de su vida²³, pero el 90% de las infecciones no causan síntomas o enfermedad y desaparecen dentro de los 12 a 24 meses posteriores a la infección. Sólo en caso de infección persistente por un genotipo oncogénico (5% - 10% de los casos), la infección por VPH podría producir lesiones y cáncer. Así, se considera que la infección por VPH es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello de útero.

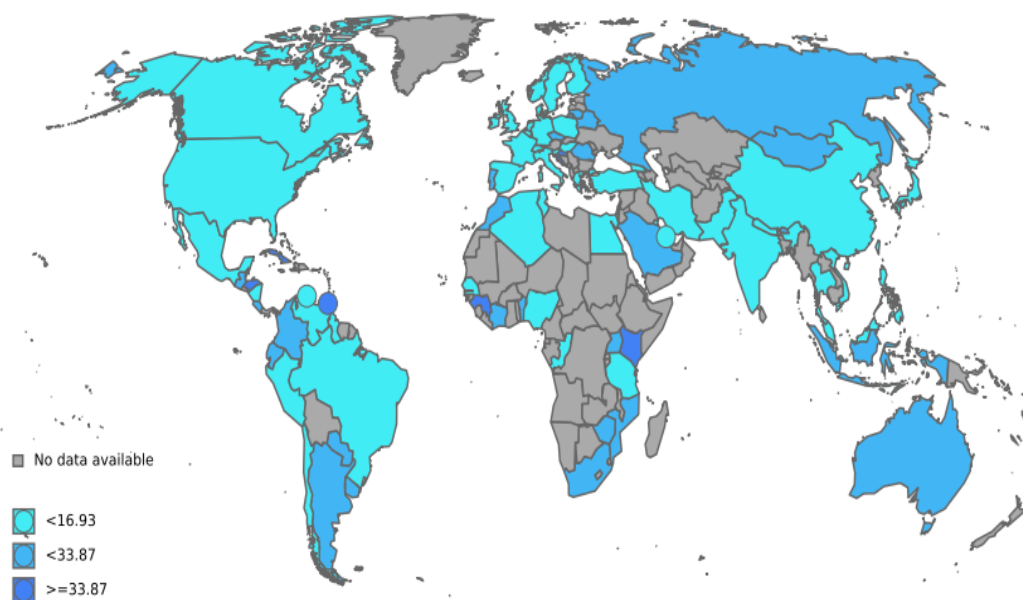
Los principales determinantes del riesgo de persistencia de infección por VPH y desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales y cáncer son: 1) el genotipo de VPH, siendo este el factor determinante más importante de persistencia y de progresión, y el 16 el que presenta un mayor riesgo oncogénico, 2) la carga viral, 3) la inmunodepresión, especialmente la debida a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 4) el tabaco y, en menor medida, también son determinantes 5) la utilización prolongada de anticonceptivos orales, 6) la elevada paridad y 7) la co-infección con algunos microorganismos de transmisión sexual^{24,25}.

La infección por VPH está implicada en prácticamente todos los cánceres de cuello uterino y una proporción significativa de cánceres anogenitales como el de vulva, vagina, pene y ano, y orofaríngeos, tanto en mujeres como en hombres, asociándose también con otras lesiones cutáneas y mucosas, como verrugas anogenitales y papilomas benignos²⁶.

La prevalencia de las infecciones por VPH depende del comportamiento sexual de la población, asociándose un mayor riesgo de infección por VPH ante edad temprana de inicio de las relaciones sexuales, número elevado de parejas sexuales a lo largo de la vida y el comportamiento sexual de las parejas sexuales²⁶.

En España las estimaciones de prevalencia comunicadas en cinco estudios realizados entre 1985 y 2007 oscilaron entre el 3% y el 17%. En un estudio a gran escala realizado posteriormente (estudio CLEOPATRE), se estimó la prevalencia de la infección cervical por VPH y la distribución del genotipo del VPH en España, observando una prevalencia estandarizada por edad de la infección por VPH del 14,3%²⁷.

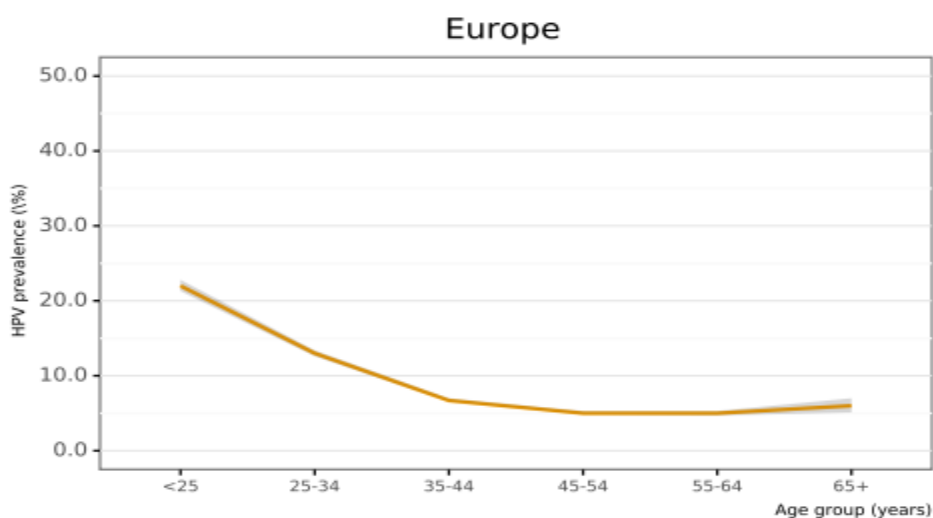
Figura 6. Prevalencia de VPH en mujeres con citología cervical normal en el mundo



Fuente: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer

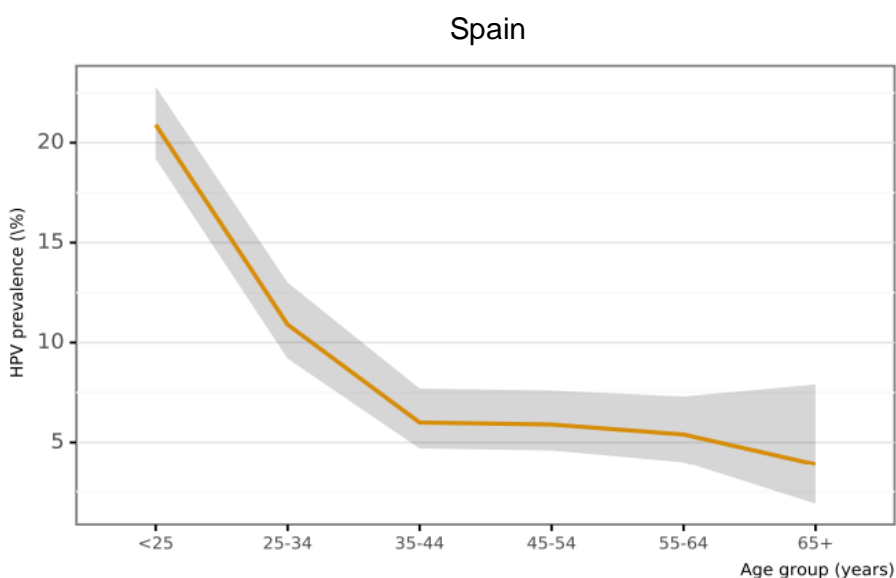
La prevalencia de VPH va variando según la edad. Comienza a aumentar en la adolescencia, con el inicio de las relaciones sexuales, alcanzando el pico de prevalencia cuando el número de parejas sexuales es más elevado, hacia los 20 años de edad. Posteriormente desciende, tendiendo a estabilizarse hacia los 45 años. No obstante, se está viendo un segundo pico de prevalencia en algunas zonas a edades más avanzadas, como sucede en África y en países del Sur y Centro de América.

Figura 7. Prevalencia (%) de VPH por edad e intervalo de confianza del 95% en mujeres con citología cervical normal en Europa



Fuente: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer

Figura 8. Prevalencia (%) de VPH por edad e intervalo de confianza del 95% en mujeres con citología cervical normal en España



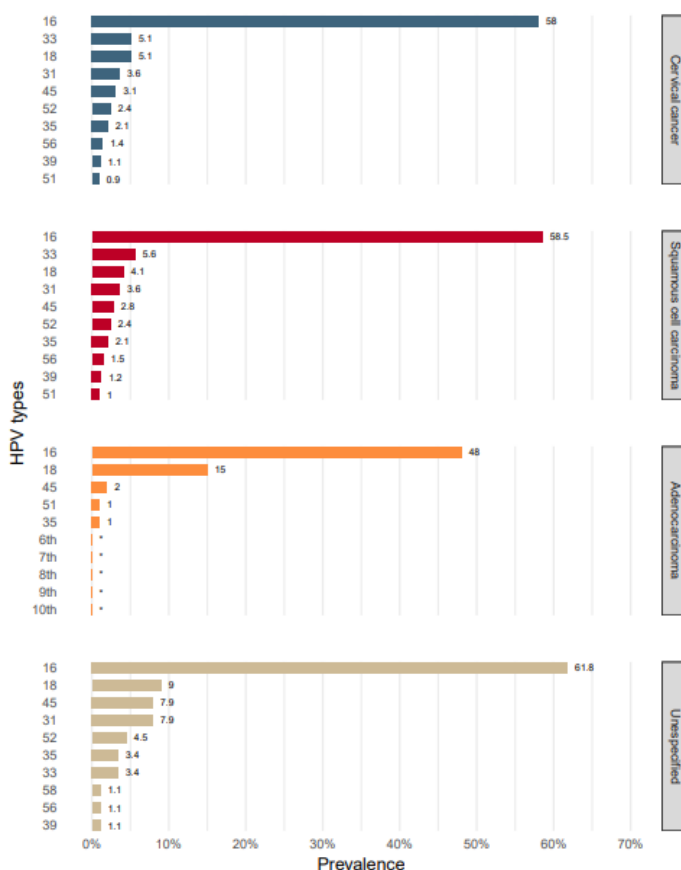
Fuente: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer

En la década de los treinta años es cuando se objetiva la mayor prevalencia de lesiones precancerosas en el cérvix (cuando ha transcurrido suficiente tiempo para la progresión), siendo los 40-50 años la media de edad de las mujeres afectadas por cánceres invasores.

Por genotipos, en España, la prevalencia de los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico se ha estimado en un 12,2%, siendo el más frecuente el VPH 16 (2.9% entre todas las mujeres con prueba de VPH realizada), seguido del VPH 52 (1,8%), el VPH 51 (1,6%), VPH 31 (1,3%) Y VPH 66 (1,2%)²⁷. El VPH 18 tiene una prevalencia del 0,5%. En cuanto a los genotipos de VPH de bajo riesgo o no oncogénicos, el VPH 6 y 11 (0,4% y 0,3% respectivamente) son los más frecuentes entre las mujeres españolas²⁸.

Respecto a la distribución de los genotipos de VPH en el cáncer invasivo de cuello uterino en las mujeres españolas, los diez tipos encontrados, por orden de frecuencia, fueron VPH 16, 33, 18, 31, 45, 52, 35, 56, 39 y 51, representando más del 80% de los casos. Los tres primeros (VPH 16, 33 y 18) contribuyen al 68.2% de todos los casos positivos, siendo el VPH 16 y 18 responsables del 63% de los adenocarcinomas^{28,29}.

Figura 9. Comparison of the ten most frequent HPV oncogenic types in Spain among women with invasive cervical cancer by histology



Fuente: ICO/IARC HPV Information Centre

VACUNACIÓN FRENTE AL VPH

En noviembre de 2007 se aprobó en España la introducción de la vacunación sistemática frente al virus de papiloma humano (VPH) en las adolescentes con pauta de 3 dosis, preferiblemente a los 14 años³⁰. En enero de 2013³¹ se actualizó la recomendación, rebajando la edad de administración de la vacuna de los 14 años a los 11-12 años. En 2016³², en una nueva revisión del programa, se estableció como objetivo disminuir la incidencia de infección por VPH para reducir los casos de cáncer de cérvix causados por los genotipos oncogénicos 16 y 18. Para ello, se perseguía alcanzar una cobertura de vacunación con dos dosis frente a VPH (pauta 0, 6 meses) de al menos el 80% de las niñas de 12 años.

Posteriormente, en 2018, se revisó también la vacunación frente a VPH en el contexto de la vacunación en adultos³³ y en personas con condiciones de riesgo³⁴, y se incluyó en el programa la captación y la vacunación de las mujeres que no se habían vacunado previamente (hasta los 18 años de edad inclusive), así como la vacunación de personas con determinadas condiciones y situaciones de riesgo. Estas recomendaciones se incluyeron en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida, que desde 2019 incorpora las vacunaciones recomendadas en todas las etapas de la vida en la población general y en grupos de riesgo³⁵.

Por último, en octubre de 2022 se aprobaron unas nuevas recomendaciones de vacunación frente a VPH³⁶, incluyendo la vacunación de los varones adolescentes en el programa de vacunación sistemático frente a VPH. La pauta de vacunación actual es de 2 dosis a los niños y niñas de 12 años con un intervalo mínimo de 6 meses (0, 6). Además, el objetivo de la vacunación frente a VPH es la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con VPH, independientemente del genotipo causante, localizadas en cérvix, área anogenital y cabeza y cuello.

Vacunas frente a VPH

Actualmente hay dos vacunas autorizadas y disponibles en España frente a VPH: Gardasil 9 y Cervarix (tabla 1). Ambas son vacunas de proteínas obtenidas por ingeniería genética, adyuvadas, preparadas a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas formadas por la proteína L1 del virión de los diferentes tipos del VPH contenidos en cada vacuna. Las VLPs no contienen ADN vírico, no pueden infectar células, reproducirse, ni causar enfermedad por este virus. Todas las vacunas frente a VPH han demostrado altos niveles de protección frente a las lesiones causadas por VPH.

Tabla 1. Características principales de vacunas frente a VPH disponibles en España^{37,38}

Vacuna	Genotipos de VPH	Adyuvante	Indicaciones terapéuticas	Posología*
Gardasil 9 (MSD*)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58	Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo	A partir de 9 años de edad para la prevención de: - Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna - Verrugas genitales causadas por tipos específicos del VPH.	De 9 y 14 años (inclusive): 2 dosis (0, 6-12 meses) o 3 dosis (0, 2, 6 meses) ≥ 15 años: 3 dosis (0, 2, 6 meses)
Cervarix (GSK**)	16 y 18	Hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃) AS04: 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)	A partir de 9 años de edad para la prevención de: Lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del VPH.	De 9 a 14 años (inclusive): 2 dosis (0, 5-13 meses) ≥ 15 años: 3 dosis (0, 1, 6 meses)

Se evaluó la eficacia y/o inmunogenicidad de Gardasil 9³⁷ en 10 ensayos clínicos. En mujeres de 16 a 26 años vacunadas con 3 dosis, en un estudio clínico aleatorizado, observándose una eficacia del 96,7% (IC95%:95,1-97,9%) frente a infección persistente y del 97,4% (IC95%:85-99,9%) frente a CIN 2/3, cáncer cervical, VIN 2/3, cáncer vulvar y vaginal, relacionados con VPH 31, 33, 45, 52 y 58. Los estudios de inmunogenicidad muestran que la mayor respuesta de anticuerpos se da en niños y niñas de 9 a 14 años, seguido de las mujeres de 16 a 26 años y los menores niveles en mujeres de 27 a 45 años. En los estudios llevados a cabo se demostró una protección duradera de hasta 11 años después de la dosis 3.

Se evaluó la eficacia y/o inmunogenicidad de Cervarix³⁸ en mujeres de 15 a 25 años en dos ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 fue del 94,9% (IC95%: 87,7-98,4%) para lesiones CIN2 y del 91,7% (IC95%: 66,6-99,1%) para CIN3 y frente a infección persistente a 12 meses del 92,9% (IC95%: 89,4-95,4%). La respuesta inmune tras la administración de 2 dosis de la vacuna en niñas de 9 a 14 años fue no inferior a la respuesta tras la administración de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Cervarix en niñas de 9 a 14 años de edad. Por otro lado, Cervarix ha demostrado protección cruzada frente a los genotipos de VPH 31, 33 y 45, no incluidos en la vacuna. En los estudios llevados a cabo para evaluar la persistencia de la protección de Cervarix a largo plazo, se demostró una protección duradera hasta una media de 8,9 años después de la primera dosis.

Los datos de seguridad de las dos vacunas frente a VPH, que son una combinación de los datos recogidos en los ensayos clínicos llevados a cabo previos a la autorización y los datos de la experiencia poscomercialización, muestran que las reacciones adversas

observadas con más frecuencia fueron las relativas al lugar de inyección (eritema, dolor, hinchazón) en un 77-84% de los participantes (según la vacuna usada) y cefalea en un 23-29% de los mismos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron a los pocos días de la administración.

Recomendaciones de vacunación frente a VPH en España

La vacuna frente a VPH está incluida en el calendario de vacunación en niñas a los 12 años desde 2015 con una pauta de dos dosis separadas al menos 6 meses.

Las recomendaciones actuales de vacunación frente a VPH son las siguientes^{39,40}:

- Vacunación de niñas y niños a los 12 años con pauta de 2 dosis separadas al menos 6 meses.
- Captación de las mujeres no vacunadas hasta los 18 años con pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) a partir de los 15 años.
- Vacunación de personas con determinadas condiciones y situaciones de riesgo:
 - Síndrome WHIM (vacuna que cubra tipos 6 y 11).
 - Hombres y mujeres con infección por el VIH hasta los 26 años (de 9 a 26 años).
 - Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres -(HSH)- hasta los 26 años (de 9 a 26 años).
 - Personas en situación de prostitución, hasta los 26 años.
 - Mujeres con cualquier tratamiento de lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (cualquier edad).
 - Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, hasta los 26 años.
- En personas con inmunosupresión se recomienda siempre una pauta de 3 dosis, independientemente de la edad de vacunación.

Tras la revisión de los resultados de la vacunación a adolescentes con una sola dosis, la OMS ha mostrado su opinión favorable a los esquemas de una dosis de vacuna frente a VPH^{11,41} y varios países han cambiado sus recomendaciones en este sentido^{42,43,44}. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados, se van a revisar las recomendaciones del programa de vacunación en España.

Coberturas de vacunación en España

Desde 2016, el objetivo del programa de vacunación era conseguir coberturas de al menos el 80% en las niñas de 13 años, el cual ya se ha conseguido. En 2023 se ha

establecido el objetivo de lograr una cobertura de vacunación $\geq 90\%$ con 2 dosis en mujeres a los 15 años y una cobertura $\geq 70\%$ con 2 dosis en hombres a los 13 y 15 años⁴⁵.

Desde la puesta en marcha de la vacunación frente a VPH, las coberturas obtenidas son elevadas, consiguiéndose el objetivo inicial del programa y muy cerca de alcanzar el objetivo marcado por la OMS. En la figura 10 se muestra la evolución de las coberturas de vacunación⁴⁶ a los 13 años desde el año 2009, en la que se observa el aumento progresivo de las mismas. Además, desde 2018 se dispone del indicador de las coberturas a 15 años, que son ligeramente más altas, indicando un retraso en la edad de vacunación. En la figura 11 se muestran las coberturas de vacunación con una y dos dosis de vacuna.

Figura 10. Evolución coberturas de vacunación VPH (pauta completa) en España 2009 -2021

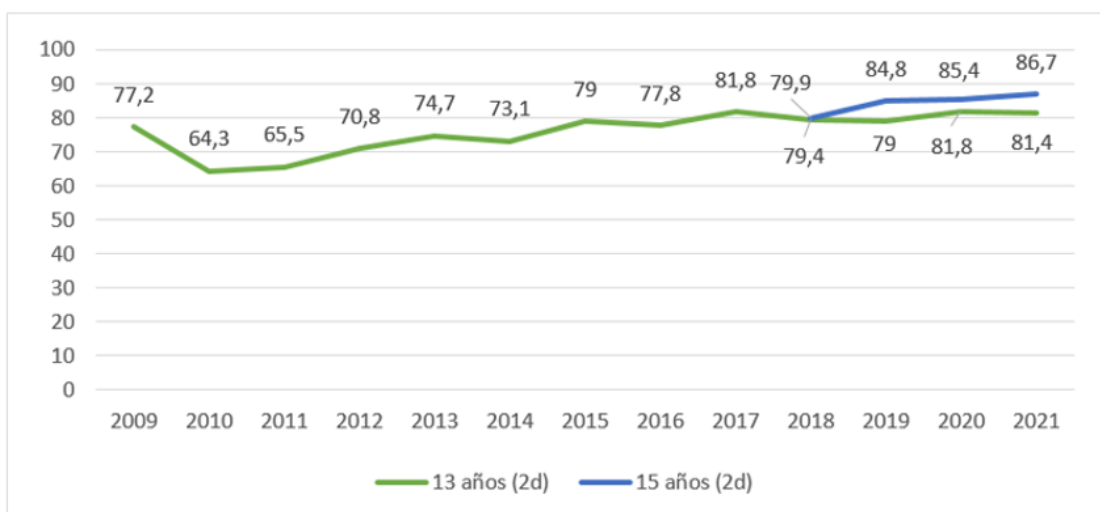
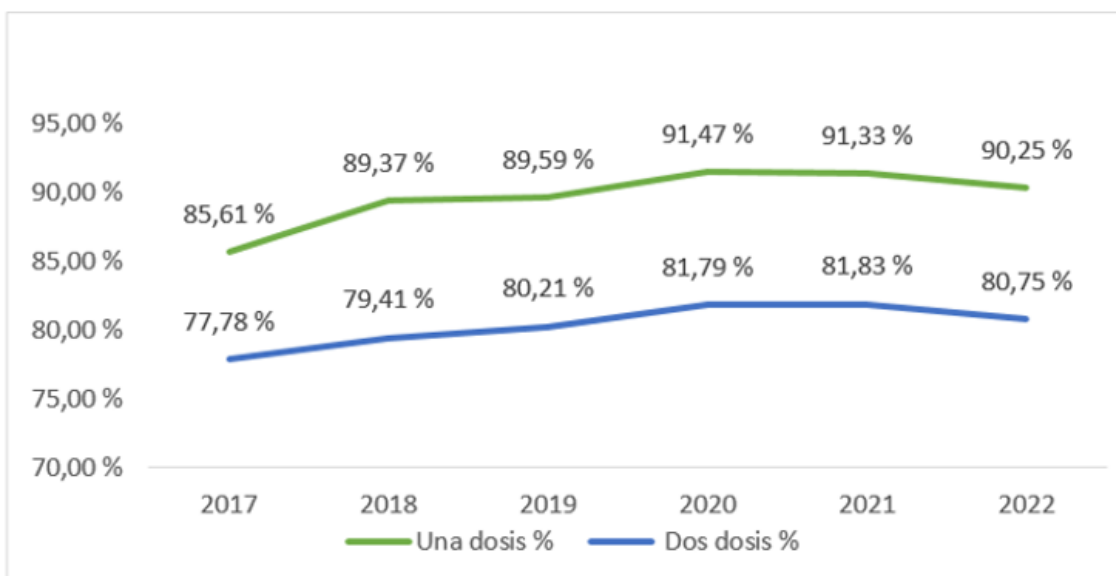


Figura 11. Coberturas de vacunación frente a VPH con una y dos dosis en España 2017-2022



Impacto poblacional de la vacunación frente a VPH

Los programas sistemáticos de vacunación frente a VPH en mujeres han demostrado un gran impacto y efectividad en la reducción de la infección por VPH por los genotipos incluidos en las vacunas, lesiones precancerosas cervicales y anogenitales y cáncer de cérvix. Aunque en el momento de implantación del programa modelos matemáticos predecían que los efectos de la vacuna sobre el cáncer de cérvix tardarían unas dos décadas en observarse, a los 10 años de inicio ya existían estudios que describían la protección de la vacuna frente a este tipo de cáncer.

En 2019 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis cofinanciada por la OMS sobre el impacto poblacional y la protección comunitaria de los programas de vacunación sistemática de niñas y mujeres frente al VPH⁴⁷. El estudio comparó la frecuencia y estimó el riesgo relativo (RR) de infección genital por VPH, verrugas anogenitales y lesiones CIN2+ en el periodo prevacuna y posvacuna. Después de 5 a 8 años desde la vacunación, se observa un descenso de la prevalencia de infección por VPH 16 y 18 del 83% (RR: 0,17, IC 95%: 0,11–0,25) entre las adolescentes de 13 a 19 años, un 66% (RR: 0,34, IC 95%: 0,23–0,49) entre las mujeres de 20 a 24 años y un 37% (RR: 0,63, IC 95%: 0,41–0,97) entre las de 25 a 29 años, que en su mayoría no habían sido vacunadas, indicando protección comunitaria de la vacunación. También se observó un descenso de la infección por VPH 31, 33 y 45 entre las adolescentes de 13 a 19 años del 54% (RR: 0,46, IC 95%: 0,33–0,66), indicando protección cruzada. Se observó una mayor reducción en aquellos estudios realizados en países con una cobertura de vacunación $\geq 50\%$.

En cuanto al impacto frente a CIN2+ en las mujeres que acuden a cribado tras un periodo de vacunación de 5 a 9 años, se observa una reducción del 51% (RR: 0,49, IC 95%: 0,42; 0,58) en las adolescentes de 15 a 19 años y del 31% (RR: 0,69, IC95%: 0,57; 0,84) entre las mujeres de 20 a 24 años. En el mismo período de tiempo se observó un aumento significativo de CIN2+ en el grupo de mujeres de 25 a 29 años (la mayoría no vacunadas) del 19% (RR: 1,19, IC95%: 1,06; 1,32) y en el grupo de edad de 30 a 39 años del 23% (RR: 1,23, IC95%: 1,13; 1,34).

Un estudio llevado a cabo en Países Bajos entre 2009 y 2017 evaluó los posibles beneficios tanto en hombres como en mujeres no vacunadas de un programa de vacunación frente a VPH con vacuna bivalente en niñas⁴⁸. En el estudio se observó un descenso anual de la prevalencia de infección por VPH 16 y 18 del 12,6% (IC 95%: 10,6–14,5) en todas las mujeres, del 13% en hombres heterosexuales (IC95%: 8,3–17,5) y del 5,4% en mujeres no vacunadas (IC95%: 2,9–7,8). Durante el periodo de estudio se observó un aumento de la frecuencia de infección por genotipos no incluidos en la vacuna como el 56 para todas las mujeres y el 52 en las no vacunadas.

En 2021 se publicó un trabajo que evaluaba los resultados del programa de vacunación frente a VPH en Reino Unido, a los 10 años de su inicio, con la vacuna bivalente⁴⁹. En Reino Unido la vacunación se puso en marcha en 2008 con la vacunación sistemática de niñas de 12-13 años y un catch-up hasta los 18 años. Las coberturas de vacunación con al menos una dosis entre 2008 y 2012 oscilaron entre el 85,9% y el 90,6% en la cohorte de vacunación y entre el 55,6% y el 81,9% en las cohortes del catch-up. Comparando con una cohorte de referencia no vacunada, se estimó una reducción del cáncer de cuello de útero diferente según la edad de vacunación: en las cohortes vacunadas entre los 16 y 18 años la reducción fue del 34% (IC95%: 25-41), en las cohortes vacunadas entre los 14 y 16 años fue del 62% (IC95%: 52-71) y en las vacunadas entre los 12-13 años fue del 87% (IC95%: 72-94). Las reducciones correspondientes de CIN3 fueron del 39% (IC95%: 36-41), 75% (IC95%: 72-77) y 97% (IC95%: 96-98), respectivamente. Se estimó que hasta julio de 2019 se habían evitado un total de 448 casos de cáncer de cuello de útero (IC95%: 339-556) y 17.235 CIN3 (IC95%: 15.919-18.552) en las cohortes vacunadas.

En otro estudio publicado con datos procedentes de Suecia⁵⁰, en el que se realizó un seguimiento de cáncer de cérvix en mujeres de 10 a 30 años, a partir de registros demográficos y de salud de durante el período 2006 a 2017. En el modelo ajustado, la razón de tasas de incidencia de cáncer de cérvix entre las mujeres que recibieron la vacuna tetravalente y las no vacunadas fue de 0,12 (IC95%: 0,00-0,34) entre las mujeres vacunadas antes de los 17 años, y de 0,47 (IC95%: 0,27-0,75) en las mujeres que se vacunaron entre los 17 y los 30 años.

En Dinamarca se realizó un seguimiento en la cohorte de mujeres de 17 a 30 años, durante el período de 2006 a 2019, para detectar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado vaginales y vulvares. Los resultados del estudio⁵¹ mostraban una razón de tasa de incidencias de 0,14 (IC95%: 0,04-0,53) en mujeres vacunadas hasta los 16 años, mientras que entre las vacunadas entre los 17 y los 19 años presentaron una razón de 0,32 (IC95%: 0,08-1,28), comparando con no vacunadas. En las mujeres vacunadas entre los 20-30 años la incidencia fue similar a la de las mujeres no vacunadas, indicando una falta de efecto inmediato en la incidencia de cáncer de cérvix y resaltando la importancia de la vacunación a edades tempranas.

CRIBADO Y VACUNACIÓN FRENTE AL VPH

Tanto la vacunación frente al VPH como el cribado son fundamentales para conseguir el objetivo de la OMS de eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública. En su “Estrategia mundial para la eliminación del cáncer de cuello uterino” propone que este objetivo se logrará cuando la incidencia sea inferior al umbral de 4 casos por 100 000 mujeres al año. Con el fin de alcanzar ese umbral para finales del siglo XXI, ha fijado las metas «90-70-90», que deberán conseguirse para 2030 y mantenerse¹¹:

- el 90% de las niñas totalmente vacunadas frente a VPH antes de los 15 años

- el 70% de las mujeres cribadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y una vez más antes de los 45 años, y
- el 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino reciben tratamiento (el 90% de las mujeres con lesiones precancerosas tratadas y el 90% de las mujeres con cáncer invasivo reciben la atención pertinente).

La Estrategia mundial para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública, adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2020, recomienda un enfoque integral para la prevención y el control del cáncer de cuello uterino. Considera que la vacunación frente al VPH no reemplaza la detección del cáncer de cuello uterino, necesitándose programas de detección para identificar y tratar el cáncer y las lesiones preneoplásicas, que consideran deben comenzar a partir de los 30 años en la población general de mujeres, con screening regular con una prueba de VPH validada cada 5 a 10 años⁵².

Por su parte, la Unión Europea considera que las vacunas contra el VPH no brindan una protección del 100% contra el cáncer de cérvix, e indican también que la vacunación no reemplaza a los programas de detección del cáncer de cuello uterino, alentando a las autoridades nacionales a llevar a cabo pruebas de detección cervical organizadas en la población. Este cribado debe tener en cuenta las directrices europeas para la garantía de calidad en el cribado y diagnóstico del cáncer de cuello uterino⁵³.

A las recomendaciones del enfoque integral de estos organismos se suman las conclusiones de diferentes estudios. En el estudio de modelización realizado en Australia⁵⁴, se consideran dos escenarios para futuras recomendaciones de detección con respecto a las cohortes vacunadas: o que se continúe con la detección del VPH cada 5 años, o que no se ofrezca ninguna detección a estas mujeres. Los autores concluyen que, en este país, donde el cribado con prueba de VPH y la vacunación con vacuna nonavalente están ampliamente implementados, el umbral de 4 casos por 100.000 se podría lograr en el año 2028, pero insisten en que sería necesario mantener las iniciativas de cribado y vacunación para mantener tasas muy bajas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino.

En un estudio realizado en Estados Unidos⁵⁵ se muestra la importancia del cribado. Se objetivó que la incidencia del cáncer de cuello uterino caería por debajo de una tasa de cuatro por cada 100.000 mujeres entre 2038 y 2046. Si se aumentaba la cobertura de vacunación al 90 % en las niñas solo tendría un impacto mínimo en el año de eliminación, de 1 a 3 años antes, mientras que, por el contrario, la ampliación de la cobertura de cribado al 90 % lograría una tasa inferior a cuatro por cada 100.000 mujeres entre 10 y 13 años antes.

A pesar de la alta efectividad de las vacunas, es evidente, por tanto, como apuntan los distintos organismos y los estudios científicos, la necesidad de mantener los programas

de cribado en las mujeres vacunadas. Son varios los factores que indican esta necesidad como el hecho de que las vacunas actuales no protegen contra todos los tipos de VPH de alto riesgo⁵⁶ y que su efectividad frente a los genotipos incluidos en ellas, aunque es muy alta, no es del 100%, disminuyendo notablemente cuando la vacuna se administra después del inicio de las relaciones sexuales a población que puede estar infectada por VPH. Por otro lado, no se conoce con exactitud la duración de la protección conferida por las vacunas porque, aunque según los estudios actuales se ha demostrado que los niveles de anticuerpos inducidos tras la vacunación son estables a lo largo del tiempo y su eficacia se mantendría al menos 10 años sugiriendo que no sería necesaria la administración de una dosis de refuerzo, el riesgo de exposición a VPH persiste durante toda la vida sexual activa por lo que es necesario confirmar la duración de la protección a más largo plazo de las vacunas frente a VPH. Además, hay que tener en cuenta las coberturas alcanzadas por los programas de vacunación ya que es importante alcanzar altas coberturas para un mayor impacto de la vacunación frente a VPH.

También hay que considerar la utilidad de los programas de cribado para valorar el impacto de los programas de vacunación frente a VPH en las lesiones precancerosas de cuello uterino ya que estas lesiones se diagnostican a través de los programas de detección precoz de cáncer de cérvix.

Por estos motivos, desde el momento de la introducción del programa de vacunación, se incluyó entre las recomendaciones: “Mantener y asegurar una adecuada cobertura del 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”⁵⁷, recomendación que se mantiene hoy en día.

Actualmente los estudios científicos apuntan a la valoración de posibles modificaciones en las recomendaciones de cribado para las cohortes vacunadas. Aunque aún no existe consenso al respecto y en muchos países se sigue manteniendo la misma política de cribado independientemente del estado de vacunación, sí que en algunos ya se están introduciendo en su programa de cribado recomendaciones específicas para mujeres vacunadas frente al VPH. En concreto, en Italia las mujeres que recibieron dos dosis de la vacuna antes de los 15 años, comienzan el cribado a los 30 años utilizando la prueba primaria del VPH cada 5 años, mientras que las mujeres de 25 a 29 años no vacunadas continúan siendo cribadas con citología cada 3 años⁵⁸.

Por tanto, la estrategia de cribado combinada con vacunación es la que puede brindar la mayor protección contra el cáncer de cuello uterino, alcanzando mayor coste-efectividad, y debiendo ser sometidas ambas estrategias a las oportunas y adecuadas revisiones para ir adaptándolas a los avances del conocimiento científico.

Cribado en cohortes vacunadas

Actualmente las cohortes vacunadas frente al VPH están llegando a la edad de cribado generando un importante debate sobre cuál es la mejor estrategia de cribado en estas mujeres, tanto a qué edad debe iniciarse, como qué pruebas e intervalos de cribado deben utilizarse, así como si debería considerarse en ellas un retraso en el inicio del cribado³.

Se sugiere que deberían establecerse diferentes protocolos para mujeres vacunadas y no vacunadas con la finalidad de evitar derivaciones innecesarias a pruebas complementarias entre las vacunadas y una mayor incidencia de lesiones cervicales entre las no vacunadas, en ambos casos conllevando costes⁷.

En cuanto a los métodos de detección a utilizar en las cohortes vacunadas se sabe que, la disminución de infección por VPH después de la vacunación y la consecuente reducción de la prevalencia de lesiones cervicales en la población, conducirían inevitablemente a una disminución en el valor predictivo positivo (VPP) de la citología entre las cohortes de mujeres vacunadas frente al VPH⁵⁹. Dado que un VPP alto es esencial para lograr un equilibrio favorable entre los beneficios para la salud en la detección de lesiones cervicales de alto grado y los resultados adversos, como derivaciones e intervenciones médicas innecesarias, tal disminución del VPP podría afectar las políticas de detección.

En un estudio de Lei⁶⁰ se concluye que el VPP de la citología para CIN2+ en las mujeres vacunadas frente a VPH disminuyó en comparación con las mujeres no vacunadas, y la disminución fue mayor en las mujeres vacunadas a edades más tempranas, esperando que el rendimiento de la detección basada en citología disminuya aún más en las cohortes con mayor cobertura de vacunación. Indica que un cambio de la citología al cribado primario del VPH con genotipado parcial podría mejorar potencialmente el rendimiento de la detección y ser un método de cribado alternativo para las cohortes vacunadas frente al VPH.

En un estudio de seguimiento del ensayo aleatorizado piloto de Compass⁶¹, se observó una mayor detección de CIN2+ en cohortes de mujeres vacunadas frente al VPH mediante el uso de la detección primaria del VPH en comparación con el uso de la citología, y la tasa de derivación a colposcopia no fue mayor.

También habría que tener en cuenta que es probable que una menor prevalencia de anomalías en la citología afecte la forma en que los citólogos leen las citologías de poblaciones mayoritariamente vacunadas. La baja prevalencia de lesiones podría reducir la capacidad de los citólogos para reconocerlas, por lo tanto, la sensibilidad de la citología. Esto parece que no sería tan importante con la citología para el triaje del VPH, porque el CIN2 + restante se concentrará en mujeres VPH positivas⁶².

La disminución en la prevalencia de lesiones también afectará el VPP de la prueba de VPH, aunque en menor medida⁵⁹. La prueba de VPH no es susceptible de la interpretación subjetiva y, por ello, mantendrá sus características de rendimiento en condiciones de baja prevalencia de lesiones. El VPP de la prueba de VPH puede ser proporcionalmente más alto que el de la citología a medida que pasamos de las condiciones de prevalencia de lesiones alta a baja.

Por tanto, el impacto de la vacunación en la precisión de la citología y prueba VPH podría requerir un cambio de los métodos de detección en las cohortes vacunadas, todo indica que la prueba de detección de VPH es mejor prueba que la citología para estas mujeres. Esto implicaría también la especial relevancia del triaje de las VPH (+) en las cohortes vacunadas y su manejo clínico para evitar el sobrediagnóstico, pudiendo ser el triaje con genotipado parcial un método de cribado alternativo.

Por otro lado, el impacto de la vacunación en la prevalencia de la enfermedad y el bajo riesgo de desarrollar lesiones cervicales implica también la valoración de considerar un retraso en el inicio del cribado en estas mujeres, respaldando también un cribado menos intensivo entre las cohortes vacunadas. Países de nuestro entorno, como Italia, actualmente ya están teniendo en cuenta el estatus vacunal para retrasar en mujeres vacunadas el inicio del cribado a los 30 años utilizando la prueba primaria del VPH cada 5 años, mientras que, en no vacunadas continúan realizando citología cada 3 años entre los 25 y los 29 años³.

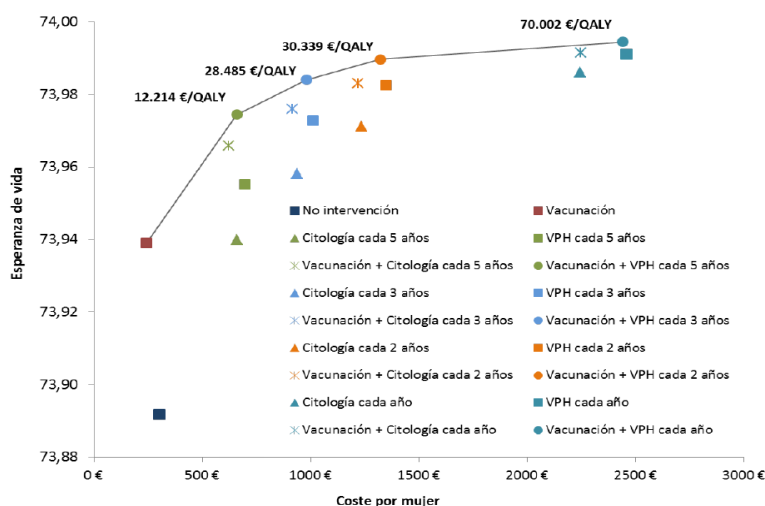
EVALUACIÓN DEL IMPACTO PARA EL SNS DEL ADELANTO DE LA EDAD DE CRIBADO PRIMARIO CON PRUEBA VPH Y DEL RETRASO DE LA EDAD DE INICIO DEL CRIBADO EN COHORTES VACUNADAS EN EL CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX

Para valorar el impacto del adelanto de la edad de cribado primario con prueba de VPH de 35 a 30 años en el programa de cribado de cáncer de cérvix se ha tenido en cuenta el informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias “Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud”⁷. En este informe se analizan los costes, las ratios de coste-efectividad a medio-largo plazo de diferentes estrategias de cribado incluyendo las estrategias oportunistas y las estrategias poblacionales y las ratios de coste-efectividad en los diferentes escenarios de cribado y vacunación. El informe tiene en cuenta los costes directos no sanitarios además de los costes directos sanitarios derivados del tratamiento de las lesiones encontradas. Estima que la implementación de un cribado poblacional organizado con la prueba de detección del VPH puede suponer un gasto mayor los primeros años, pero 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.

Las principales conclusiones que se derivan de este informe son:

- Los resultados indican que la detección de ADN del VPH como prueba primaria con una frecuencia cada 5 años tiene una efectividad similar y es más coste-efectiva que el cribado citológico realizado cada 3 años.
- Una estrategia de prevención basada en la vacunación frente al VPH de niñas preadolescentes combinado con un cribado poblacional organizado mediante la detección del VPH como prueba primaria cada 5 años es la estrategia más efectiva y coste-efectiva en España. La razón incremental de coste-efectividad (ICERs) de las estrategias no dominadas comparadas con las estrategias adyacentes menos costosas son 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.

Figura 12. Frontera de eficiencia representada mediante el coste por mujer y la esperanza de vida para las estrategias de prevención evaluadas. El cribado se realiza entre los 25 y los 65 años de edad y varían según la prueba (citología y prueba del VPH), la frecuencia (cada 1 a 5 años). Para las estrategias con prueba del VPH, se realiza citología primaria cada 3 años antes de los 30 años. Se asume una cobertura de cribado y vacunación del 70%.



Según la edad de inicio del cribado, si el cribado se inicia a la edad de 25 años, en las mujeres no vacunadas, se obtienen mayores beneficios y es más coste-efectivo si el cribado se extiende hasta los 70 años cambiando de un cribado citológico a un cribado basado en la prueba del VPH a los 35 años. La siguiente estrategia más coste efectiva sería realizar el cribado hasta los 65 años y cambiar a un cribado basado en la prueba del VPH a los 35 años. En las mujeres vacunadas, un cribado hasta los 65 años sería una buena opción y podría utilizarse la prueba del VPH 5 años antes, es decir, a partir de los 29 años. La siguiente estrategia más coste efectiva sería realizar el cribado hasta los 65 años cambiando a la prueba del VPH a los 35 años.

Si el cribado finaliza a la edad de 70 años, en las mujeres no vacunadas, resulta más coste efectivo empezar el cribado a los 30 años, cambiando de un cribado citológico a un cribado basado en la prueba del VPH a los 35 años. En las mujeres vacunadas, resulta más coste-efectivo empezar el cribado a los 35 años directamente con la prueba de detección del VPH.

A la hora de valorar la estrategia de eliminación del cáncer cervical, y ahondado en el coste-efectividad de las estrategias de vacunación y cribado, se plantea así, no solo la pregunta sobre a qué edad debe iniciarse el cribado sino también si deben implementarse protocolos diferenciados según el estado vacunal.

En el informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias “Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud”, al estimar que existe mayor efectividad y eficiencia si se establecen protocolos diferenciados en cohortes vacunadas y no vacunadas, realizan la siguiente propuesta de mejora:

Establecer 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 hasta los 34 años,
- detección de ADN del VPH como prueba primaria en mujeres entre los 35 y 65 años.

Para las mujeres vacunadas,

- citología primaria en mujeres jóvenes entre los 25 hasta los 29 años,
- detección de ADN del VPH como prueba primaria en mujeres entre 30 y 65 años.

Realizan también otra propuesta de mejora relativa a la edad objetivo de cribado. Solo en el caso que se contemplen cambios en el grupo de edad objetivo de cribado, se propone:

Para las mujeres no vacunadas,

- iniciar el cribado a los 30 años con cambio a la prueba del VPH a los 35 años y extenderlo hasta los 70 años de edad.

Para las mujeres vacunadas,

- iniciar el cribado directamente a los 35 años con la prueba del VPH y extenderlo hasta los 70 años de edad.

Hay que tener en cuenta que la consideración de protocolos diferenciados según el estado vacunal supondría:

1. Establecer a quién se considera mujer con pauta de vacunación completa, susceptible de acogerse al protocolo indicado para mujeres vacunadas. La pauta de vacunación completa quedaría definida acorde a los criterios y recomendaciones vigentes en cada momento según la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones
2. Disponer de un enlace entre los registros de vacunación y los registros de cribado, estableciendo la información que los registros de vacunación deben poner a disposición de los programas de cribado.

Resulta fundamental optimizar las estrategias de erradicación y hacer que sean sostenibles en el tiempo. En líneas generales, la vacunación rutinaria a niñas preadolescentes es muy coste-efectiva y las estrategias de cribado con VPH como prueba primaria son más efectivas y menos costosas que las estrategias con citología. Sin embargo, el cribado óptimo no es generalizable a todos los países y puede depender de la incidencia del cáncer cervical, la prevalencia de VPH, la cobertura de vacunación, el tiempo que se lleva vacunando y a qué edades, entre otros factores. De igual manera, y por las mismas razones, habría que contemplar si en nuestro país el cribado óptimo es generalizable a todas las Comunidades y Ciudades Autónomas, o podría depender también de estos factores entre otros, pudiendo condicionar la adecuación a sus propias circunstancias.

El Grupo de Trabajo valora los resultados del Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias “Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud” que justifican mayor coste-efectividad de la detección de ADN del VPH como prueba primaria de cribado cada 5 años frente al cribado citológico cada 3 años. Por otro lado, valora que la propuesta realizada de iniciar el cribado a los 30 años en cohortes vacunadas conllevaría no realizar cribado citológico entre los 25 y 29 años en estas mujeres, con el consecuente ahorro económico que comporta esta reducción de pruebas diagnósticas.

El Grupo de Trabajo concluye que queda avalado el consenso alcanzado en cuanto a coste-efectividad de la adaptación de la edad de cribado en los términos propuestos, por lo que se ratifica la propuesta.

CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES

El objetivo fundamental del cribado de cáncer de cérvix es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, identificando a las mujeres con lesiones precursoras con mayor riesgo de progresión a cáncer invasor.

- Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección por VPH, pero un porcentaje más elevado de las infecciones es persistente, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones

precursoras a partir de esta edad, representando la década de los treinta años la de mayor prevalencia de lesiones precancerosas en el cérvix.

- Las pruebas de detección de VPH clínicamente validadas constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años, constituyendo la mejor opción de cribado en mujeres a partir de esta edad³.
- El cribado primario con prueba VPH ofrece una mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico de lesiones premalignas y mejor rendimiento en la prevención del CCU, pero presenta una menor especificidad. Por ello, se necesita una prueba de triaje que permita estratificar el riesgo de la lesión premaligna.
- La infección por VPH está implicada en prácticamente todos los cánceres de cuello uterino y una proporción significativa de cánceres anogenitales como el de vulva, vagina, pene y ano, y orofaríngeos, tanto en mujeres como en hombres, asociándose también con otras lesiones cutáneas y mucosas, como verrugas anogenitales y papilomas benignos.
- El Consejo de la Unión Europea recomienda que las pruebas de detección del virus del papiloma humano, utilizando únicamente pruebas clínicamente validadas, son las pruebas de cribado preferibles para mujeres de entre 30 y 65 años, con un intervalo de 5 años o más.
- La OMS recomienda utilizar la prueba de ADN de VPH como prueba de detección primaria en mujeres a partir de los 30 años, con un intervalo de repetición de la prueba de entre 5 a 10 años ante resultado negativo.
- Actualmente hay dos vacunas frente a VPH ampliamente disponibles en España, Gardasil 9 y Cervarix, que contienen proteínas obtenidas por ingeniería genética (Gardasil 9 contiene proteína L1 de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 y Cervarix de los tipos 16 y 18) más adyuvante. Ambas han mostrado ser eficaces en la prevención de infecciones, lesiones premalignas y cáncer causadas por los genotipos oncogénicos de VPH contenidos en las vacunas, además de mostrar una protección cruzada de magnitud variable frente a otros genotipos oncogénicos y una persistencia duradera de la protección.
- En España, se recomienda la vacunación con 2 dosis de vacuna frente a VPH a niñas y niños a los 12 años y con 3 dosis a partir de los 15 años. También la captación de mujeres no vacunadas hasta los 18 años y en personas con ciertas condiciones de riesgo. El objetivo del programa es la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con VPH, independientemente del genotipo causante, localizadas en cérvix, área anogenital y cabeza y cuello.
- Las coberturas de vacunación frente a VPH con 2 dosis en España son altas, alcanzando el objetivo inicial del programa de vacunación del 80%. Es importante mantener o incluso aumentar las coberturas de vacunación para conseguir un impacto a nivel poblacional.

- Los programas de vacunación frente a VPH en mujeres han demostrado un enorme impacto positivo y una alta efectividad en la reducción de infección por los genotipos de VPH incluidos en las vacunas, de lesiones precancerosas en cérvix y otras localizaciones anogenitales y cáncer de cérvix. La reducción observada es menor a medida que aumenta la edad de vacunación.
- Los programas de vacunación en mujeres confieren protección comunitaria tanto en hombres heterosexuales no vacunados como en mujeres mayores no vacunadas. Este efecto se observa sobre todo en entornos con coberturas de vacunación elevadas, por encima del 50%.
- La OMS ha mostrado su opinión favorable a los esquemas de una dosis de vacuna en preadolescentes, recomendaciones que ya se han implantado en varios países. En España se está evaluando el cambio de las recomendaciones en este sentido.
- La vacunación no reemplaza a los programas de detección del cáncer de cuello uterino.
- A pesar de la alta efectividad de las vacunas es necesario mantener los programas de cribado en las mujeres vacunadas ya que, entre otros factores, las vacunas actuales no protegen contra todos los tipos de VPH de alto riesgo y su efectividad frente a los genotipos incluidos en ellas no es del 100%.
- Actualmente las cohortes vacunadas frente al VPH están llegando a la edad de cribado generando un importante debate sobre cuál es la mejor estrategia de cribado en estas mujeres y sugiriéndose que se deberían establecer protocolos diferenciados para mujeres vacunadas y no vacunadas.
- El cribado seguirá desempeñando un papel clave, evolucionando constantemente para seguir siendo útil como actividad clínica y de salud pública.
- La estrategia de cribado combinada con vacunación es la que puede brindar la mayor protección contra el cáncer de cuello uterino, alcanzando mayor coste-efectividad.

PROPUESTA DE ADAPTACIÓN DE LA EDAD DE INICIO DEL CRIBADO PRIMARIO CON PRUEBA VPH Y DE LA DEL CRIBADO EN COHORTES VACUNADAS EN EL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX PARA EL SNS

Objetivo de la propuesta

Reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix invasivo en España mediante la identificación y tratamiento de mujeres con lesiones cervicales precursoras que presentan riesgo de transformación a cáncer de cuello uterino, y de mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio inicial.

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

El objetivo establecido para el programa se alcanzará continuando con el proceso ya iniciado de implementación plena de un programa de cribado organizado de carácter poblacional y con garantía de calidad, utilizando pruebas de VPH clínicamente validadas para la población establecida.

Igualmente, para alcanzar el objetivo, el programa de cribado debe ser revisado periódicamente para ir adaptándolo al avance de los conocimientos científicos. Con esta finalidad, y en base a las evidencias científicas y a las recomendaciones actuales de las sociedades científicas implicadas en la prevención del CCU, así como a las recomendaciones del Consejo de la Unión Europea y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo de Trabajo recomienda que se adapte la edad de cribado primario con determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) adelantándose de los 35 a los 30 años.

El Grupo de Trabajo también estima tener en cuenta el estatus vacunal frente a VPH de las mujeres, y la existencia de distintas realidades en las Comunidades y Ciudades Autónomas y, propone retrasar la edad de inicio del cribado en mujeres con protección adecuada por vacunación frente a VPH a los 30 años o bien continuar realizando en estas mujeres citología cada 3 años entre los 25 y los 29 años, en función del estado de implementación del programa de cribado en cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas.

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

Cribado poblacional de cáncer de cérvix: con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:

a) Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre los 25 y 65 años.

b) Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:

1º. Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 29 años:

i) Mujeres sin protección adecuada por vacunación frente a VPH: citología cada 3 años.

ii) Mujeres con protección adecuada por vacunación frente a VPH: en función del estado de implementación del programa de cribado, se realizará citología cada 3 años o, se iniciará el cribado a los 30 años.

2º. Mujeres con edades comprendidas entre 30 y 65 años: determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), independientemente de su estado vacunal frente al VPH:

i) Si VPH-AR es negativo: repetir prueba VPH-AR a los cinco años.

ii) Si VPH-AR es positivo: triaje adecuado para estratificación del riesgo de lesiones por VPH. Si se descarta alto riesgo, repetir VPH-AR al año.

Para la aplicación del apartado anterior, se considerará protección adecuada frente a VPH la pauta de vacunación cuya evidencia actualizada indique protección frente a infección persistente, valorado desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.

Además del programa de cribado, en el caso de las mujeres que cumplen criterios de alto riesgo personal se realizará la valoración del riesgo individual, y en caso de confirmarse, su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos.

Hay que tener en cuenta que estas recomendaciones deberán ser sometidas a las actualizaciones precisas a través de un seguimiento de la evidencia disponible respecto al avance de los conocimientos científicos.

Plazo de implantación

En el plazo de 3 años desde que se publique la orden de modificación de cartera de servicios comunes 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 la cobertura, entendida como invitación a participar, se aproximará al 100% a 31 de diciembre de 2029.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: <https://redecan.org/es/proyectos/2/estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana-2020> (último acceso 22 de julio de 2023).
- ² Instituto Nacional de Estadística (INE). Disponible en : <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=49967> (último acceso 22 de julio de 2023).
- ³ AEPPC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M.
- ⁴ AEPPC-Guía: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Alameda F; Andía D; Castellsagué X; Cortés J; Granados R; Guarch RM; Lloveras B; Lubrano A; Martínez-Escoriza JC; Ordi J; Puig-Tintoré LM; Ramírez M; de Sanjosé S; Torrejón R.
- ⁵ 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*. Feb 8;383(9916):524-32.
- ⁶ Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
- ⁷ Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña. 2016.
- ⁸ Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, por la que se modifican los anexos I, III y VI 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 actualizac. España; 2019. "BOE" núm. 101, Sec I, página 43021. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2019/04/26/scb480> (último acceso 31 de julio de 2023).
- ⁹ 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. Disponible en: https://www.gisci.it/documenti/news/EW0115451ENN_002.pdf (último acceso 01 de agosto de 2023).
- ¹⁰ Recomendación del Consejo de la Unión Europea (2022/C473/01). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=OJ:C:2022:473:FULL&from=EN> (último acceso 26 de julio de 2023).

¹¹ World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. (último acceso 26 de julio de 2023).

¹² World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824> (último acceso 31 de julio de 2023).

¹³ Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/Cribado_poblacional.pdf (último acceso 01 de agosto de 2023).

¹⁴ Ministerio de Sanidad y Consumo. 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. «BOE» núm. 222, de 16 de septiembre de 2006. Referencia: BOE-A-2006-16212. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-16212-consolidado.pdf> (último acceso 01 de agosto de 2023).

¹⁵ Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 22 de octubre de 2009. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf> (último acceso 01 de agosto de 2023).

¹⁶ Jefatura del Estado. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. «BOE» núm. 240, de 05 de octubre de 2011. Referencia: BOE-A-2011-15623. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2011/BOE-A-2011-15623-consolidado.pdf> (último acceso 01 de agosto de 2023).

¹⁷ Jefatura del Estado. 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. «BOE» núm. 98, de 24 de abril de 2012. Referencia: BOE-A-2012-5403. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf> (último acceso 01 de agosto de 2023).

¹⁸ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 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. «BOE» núm. 269 Sec. I., de 6 de noviembre de 2014, Págs. 91369 a 91382. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2014/11/06/pdfs/BOE-A-2014-11444.pdf> (último acceso 01 de agosto de 2023).

¹⁹ 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. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. 2014. OSTEBANº 2014/02.

²⁰ 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. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia avalia-t núm. 2007/05-2.

²¹ Globocan 2020. Global Cancer observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf> (último acceso 31 de julio de 2023).

²² Sánchez L. Cáncer de cervix. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix> (último acceso 31 julio 2023).

²³ Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. Sex Transm Dis. 2014;41(11):660-4.

²⁴ Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. Virus Res. 2002;89(2): 191–9.

²⁵ AEPCG-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Coordinador: Campins, M. Autores: Alemany L., Bayas J.M., Borruel N., Campins M., Castellsagué X., Curran A., Díaz de Heredia C., Martínez X., Moraga-Llop F.A, Torné A. Revisores-Editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCG. 2016; pp: 1-46.

²⁶ De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Feb;47:2-13.

²⁷ Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, Palacios S, San Martín Rodríguez M, Serradell L, Torcel-Pagnon L, Cortes J; CLEOPATRE Spain Study Group. J Med Virol. 2012;84(6):947-56.

²⁸ ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Disponible en: <https://hpvcentre.net/>. (último acceso 23 de julio de 2023).

²⁹ Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch, Lloveras B, Lerma E, Guarch R, Andújar M, Pelayo A, Alejo M, Ordi J, Klaustermeier J, Velasco J, Guimerà N, Clavero O, Castellsagué X, Quint W, Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S; Spanish study group RIS HPV TT. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. Multicenter Study Gynecol Oncol. 2012;124(3):512-7.

³⁰ Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, octubre 2007. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_2007.pdf (Consultado el 20 de agosto de 2022).

³¹ Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/PapilomaVPH.pdf> (último acceso 23 de julio de 2023).

³² Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2016. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf (último acceso 23 de julio de 2023).

³³ Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf.

³⁴ Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.

³⁵ Ministerio de Sanidad. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm> (último acceso 16 de julio de 2022).

³⁶ Grupo de trabajo de VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de Vacunación frente a VPH en varones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf.

³⁷ CIMA. AEMPS. Ficha técnica Gardasil 9. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html (consultado el 26 Julio de 2023).

³⁸ CIMA. AEMPS. Ficha técnica Cervarix. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html (consultado el 26 Julio de 2023).

³⁹ Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf

⁴⁰ Vacunación específica en personas adultas (≥ 18 años) con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf

⁴¹ Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022). Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>

- ⁴² JCVI interim advice on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme. 10 February 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-interim-advice/jcvi-interim-advice-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>
- ⁴³ National Health Service (NHS). HPV vaccination programme: changes from September 2023 letter. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter>
- ⁴⁴ Australian Government. Change to single dose HPV vaccine. Disponible en: <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-mark-butler-mp/media/change-to-single-dose-hpv-vaccine>
- ⁴⁵ Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Objetivos programas de vacunación. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Objetivos_vacunacion_2025.pdf
- ⁴⁶ Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>
- ⁴⁷ Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509.
- ⁴⁸ Hoes J, Woestenberg PJ, Bogaards JA, King AJ, de Melker HE, Berkhof J, Hoebe CJP, van der Sande MAB, van Benthem BHB; Medical Microbiological Laboratories and Public Health Services. Population Impact of Girls-Only Human Papillomavirus 16/18 Vaccination in The Netherlands: Cross-Protective and Second-Order Herd Effects. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):e103-e111.
- ⁴⁹ Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, Elliss-Brookes L, Sasieni P. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092.
- ⁵⁰ Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-1348.
- ⁵¹ Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, et al. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Oct 1;113(10):1329-1335. doi:10.1093/jnci/djab080.
- ⁵² World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (último acceso 23 de julio de 2023).
- ⁵³ European Commission. Public Health. Human papilloma virus (HPV). Disponible en: https://health.ec.europa.eu/vaccination/hpv_en (último acceso 23 de julio de 2023).
- ⁵⁴ Hall M.T, Simms K.T, Lew J-B., Smith M.A., Brotherton J.M, Saville M, Frazer I.H, Canfell K. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019; 4(1):e19-e27.
- ⁵⁵ Burger E.A, Smith M.A, Killen J, Sy S, Simms K, Canfell K, Kim J.J. Projected time to elimination of cervical cancer in the USA: a comparative modelling study. *Lancet Public Health*. 2020; 5(4):e213-e222.

⁵⁶Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. National Cancer Institute. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet> (último acceso 17 de julio de 2023).

⁵⁷ 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.

⁵⁸ F Inturrisi & J Berkhof (May 2023). Impact of HPV vaccination on cervical cancer screening requirements. *www.HPVWorld.com*, 230.

⁵⁹ Franco EL, Mahmud S.M, Tota J, Ferenczy A, Coutlée F. The Expected Impact of HPV Vaccination on the Accuracy of Cervical Cancer Screening: The Need for a Paradigm Change. *Arch Med Res*. 2009;40(6):478-85.

⁶⁰ Lei J, Ploner A, Lehtinen M, Sparén P, Dillner J, Elfström KM. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2020; 123(1): 155–160.

⁶¹ Canfell K, Caruana M, Gebski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, Gertig D, Jennet CJ, Farnsworth A, Tan J, Wrede D, Castle PE, Saville M. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *Randomized Controlled Trial PLoS Med*. 2017. 19;14(9):e1002388.

⁶² Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006; 31;24 Suppl 3:S3/171-7.