

AEPCC



Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

GUÍA DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO EN ESPAÑA, 2025



SeAP-IAP
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]

sec
sociedad española de citología

Para la citación de la presente guía se hará constar: **Guía de Cribado del cáncer de cuello del útero en España, 2025.**

Revisores-editores: Torné A, del Pino M, Ramírez M. **Coordinadora:** de Sanjosé S. **Secretaria:** Ibáñez R. **Autores:** Ibáñez R; Arenaza E, Brotons M; Bruni L; Cano MP; Centeno C; Comba JW; Dávila A, de la Fuente J; del Pino M; del Valle D; Díaz M; Dinarès MC; Fernández-Villarrenaga L; Forteza A; Gómez A; Gurrea M; Martínez A; Martínez M; Peremiquel-Trillas P; Pijuan L, Quílez J, Ramírez M; Rodríguez E; Saco A; Sagasta A; Serrano B; Solé JM; Vieites B; de Sanjosé S.

ISBN: 978-84-09-71644-9

INTRODUCCIÓN A LA GUÍA DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO EN ESPAÑA 2025

En esta guía se reconocen respetuosamente que no todas las personas con cuello del útero se identifican como mujeres. A lo largo de todo el documento se utiliza el término “mujer/mujeres” para referirse tanto a las mujeres como al resto de personas con cuello del útero.

La prevención del cáncer de cuello del útero (CCU) constituye un desafío significativo para la salud pública a nivel mundial y España no es una excepción. A pesar de que los programas de cribado han demostrado ser efectivos para la detección temprana y la prevención de esta enfermedad, es esencial adaptar continuamente las estrategias de cribado para mejorar su efectividad y alcance.

Con esta finalidad se ha actualizado la **Guía de Cribado del Cáncer de cuello de útero en España**, publicada en el año 2014 como un documento de consenso de las cuatro sociedades científicas implicadas: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Anatomía Patológica - International Academy of Pathology (SEAP-IAP) y Sociedad Española de Citología (SEC).¹ Diez años después, esta nueva guía actualizada, incluye las últimas evidencias científicas y valora las recomendaciones de agencias internacionales o de otras sociedades científicas, adaptándolas, en lo posible, a las características específicas de nuestra población.

Esta guía se estructura en tres bloques:

- **Parte I “Guía de cribado del cáncer de cuello del útero en España, 2025: recomendaciones y justificación”:** presenta las recomendaciones del cribado del CCU en España y los capítulos correspondientes para su justificación.
- **Parte II “La guía en contexto”:** proporciona la información relevante que sitúa esta guía en el contexto de España y países afines.
- **Parte III “Anexos”:** incluye los anexos con capítulos para ampliar la información en algunos aspectos relevantes.

De entrada, se muestra un resumen en forma de tabla que recoge todas las recomendaciones consensuadas por el comité redactor y editorial.

En la parte I de esta guía, en línea con las directrices del Ministerio de Sanidad, esta guía propone como prueba

primaria de cribado la detección de genotipos de alto riesgo carcinogénico del virus del papiloma humano (VPH), reconociendo su alta sensibilidad en la detección de lesiones precancerosas y CCU. El cribado con prueba VPH permite una detección más temprana y precisa de las anomalías cervicales en comparación con la citología y una mayor reducción de la carga de enfermedad.

Esta guía actualiza la evidencia científica disponible sobre la validez de las pruebas VPH basadas en la detección de ADN y de ARN mensajero (ARNm) y, como novedad, muestra la evidencia existente sobre la utilidad del genotipado del VPH en el cribado, bien mediante la detección individual de genotipos o en grupos según su riesgo de progresión a CCU. Esta estrategia persigue una mejor estratificación del riesgo y orientación de las decisiones clínicas sobre la vigilancia y el manejo de las lesiones cervicales.

Otra novedad importante de esta guía es la incorporación de la autotoma vaginal como método alternativo a la recogida de muestra cervical por el profesional sanitario. Su introducción facilita el acceso al cribado, evitando barreras culturales, religiosas o personales.

La guía analiza distintas pruebas de triaje para las mujeres con resultados positivos en la prueba VPH. Revisa el papel de la citología en el triaje y los criterios de calidad necesarios para su correcta ejecución. En esta línea se presenta el trabajo de la SEC para el control de calidad de la citología y su aprobación por la Organización Internacional de Normalización (ISO). También se revisa el uso potencial de otras pruebas en el cribado como la tinción dual o la metilación.

La guía aborda la evidencia científica relacionada con el cribado de mujeres vacunadas contra el VPH en la preadolescencia y analiza el conocimiento actual sobre el coste-efectividad de modificar algunas de las estrategias de cribado. La incorporación paulatina de estas cohortes al cribado está generando cambios en las estrategias de cribado, con la finalidad de evitar el sobrecribado.

Se presenta una sección sobre los criterios necesarios para evaluar la calidad y efectividad de un programa de cribado poblacional. Se hace especial énfasis en la evaluación de los casos de CCU de intervalo. En este sentido se presenta el trabajo llevado a cabo en el País Vasco para clasificar dicha casuística y se valora su posible aplicación a nivel nacional.

En la parte II: “La guía en contexto”, se presentan los datos sobre la carga de enfermedad en España, se actualiza el estado del

cribado del CCU en las comunidades autónomas (CC.AA.) y ciudades autónomas. A modo de ejemplo, se presentan algunos programas de cribado del CCU implementados en otros países. Dada la relevancia de los análisis de coste-efectividad en la toma de decisiones en salud a nivel poblacional, se describe la literatura existente sobre las nuevas recomendaciones que se refieren a las mujeres vacunadas, el uso de autotoma y la introducción del genotipado del VPH.

En definitiva, la nueva “**GUÍA de Cribado del cáncer de cuello del útero en España 2025**” incorpora novedades que tienen el potencial de mejorar la detección temprana de esta enfermedad.

PROCESO DE ELABORACIÓN DE LAS GUÍAS

Metodología

La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de la Guía incluye los siguientes aspectos:

- El comité de redacción de la Guía estará constituido por una coordinadora; una secretaria y un Comité de expertos representativos de las cuatro Sociedades Científicas participantes.
- Elaboración y revisión consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y revisión de niveles de evidencia.
- El grado de recomendación y el nivel de evidencia de las recomendaciones se ha basado en los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Agency for Research on Cancer (IARC) y la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP).
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato on-line de la versión final.
- Difusión de la Guía en los Congresos; Cursos y Seminarios organizados por las diferentes sociedades científicas.

Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los

resultados obtenidos de una determinada estrategia.

Para la elaboración de esta Guía nos hemos basado en los niveles de certeza de la evidencia y los niveles de recomendación establecidos por la OMS en sus recomendaciones publicadas en las guías para prevención del CCU de los años 2021-2024²⁻⁴ que utilizan el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment; Development and Evaluation Working Group; <http://www.gradeworkinggroup.org/>) para determinar la fuerza de las recomendaciones. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos; calidad global de la evidencia; valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías; fuerte y débil; pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento (Tabla 1a y Tabla 1b).

También hemos incorporado las recomendaciones del manual del cribado del CCU de la IARC 2022,⁵ que aporta recomendaciones basadas en la revisión por expertos de la literatura científica. Y finalmente, la guía de cribado de la ASCCP⁶ por su estrecha conexión con nuestra Guía del año 2022.¹

Las recomendaciones han sido consensuadas por el Comité responsable de la Guía en función de la calidad de los trabajos disponibles. En la ausencia de una valoración GRADE y siempre que fuese pertinente, las recomendaciones han sido consensuadas por el Comité responsable de la Guía en función de la calidad de los trabajos disponibles. En estos casos, la recomendación se identifica como de “criterios de buena práctica clínica”.

Significado de los niveles de certeza para los niveles de evidencia de la OMS basada en el Sistema GRADE:

- **Fuerte:** se está muy seguro de que el efecto real se encuentra cerca de la estimación del efecto.
- **Moderada:** se tiene una confianza moderada en la estimación del efecto: el efecto real probablemente esté cerca de la estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- **Baja:** se tiene una confianza limitada en la estimación del efecto: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación.
- **Muy baja:** se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación.

Descripción de los grados de recomendación de la OMS:

- **Fuerte:** cuando todas las consecuencias deseables de la intervención superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los contextos.
- **Condiciona l o moderado:** cuando las consecuencias deseables de la intervención probablemente supera las consecuencias indeseables en la mayoría de los contextos.

Evaluación de la IARC:

La IARC evalúa la evidencia de impacto en la incidencia y/o mortalidad de una prueba de cribado de CCU en las siguientes categorías:

- **GRUPO A:** el método evaluado tiene una evidencia establecida en la reducción de la incidencia de CCU o tiene una evidencia establecida en la reducción de la mortalidad debida al CCU.
- **GRUPO B:** el método evaluado puede reducir la incidencia de CCU o puede reducir la mortalidad debida al CCU.

- **GRUPO C:** el método evaluado no se puede clasificar en cuanto a su capacidad para reducir la incidencia de CCU o para reducir la mortalidad debida al CCU.
- **GRUPO E:** el método evaluado puede carecer de la capacidad para reducir la incidencia de CCU o no reduzca la mortalidad debida al CCU.

En las pocas evaluaciones donde se identificó una evaluación moderada por parte de la OMS y de grupo A según la IARC, se ha adoptado la más alta, calificando la evidencia como alta.

Tabla 1a. Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna(-1) o gran(-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
		Datos escasos o imprecisos	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
ESTUDIO OBSERVACIONAL	Baja	Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);
 ** Un riesgo relativo estadísticamente significativo de >2 ($<0,5$), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.
 *** Un riesgo relativo estadísticamente significativo de >5 ($<0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.
 Tabla adaptada de Balshem et al. 2011.⁷

Tabla 1b. Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de las recomendaciones

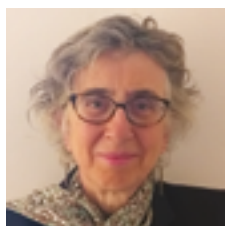
	FUERTE	DÉBIL
Pacientes	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias
Gestores/ Planificadores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Tabla adaptada de Andrews et al.2013. ³²⁸

Participantes

GUÍA DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO
EN ESPAÑA, 2025

COORDINADORA



Silvia de Sanjosé

SECRETARIA



Raquel Ibáñez

REVISORES-EDITORES



Marta del Pino



Aureli Torné



Mar Ramírez

AUTORES



Edurne Arenaza



María Brotons



Laia Bruni



Mapi Cano



Cristina Centeno



David del Valle



Mireia Díaz



Carme Dinarès



Lorena Fernández
Villarrenaga



Ana Forteza



Paula Peremiquel



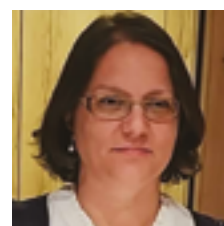
Lara Pijuan



José C. Quílez



Mar Ramírez



Elena Rodríguez



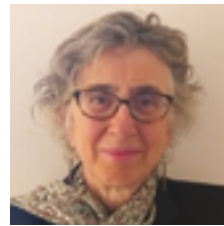
Jhon W. Comba



Antonia Dávila



Jesús de la Fuente



Silvia de Sanjosé



Marta del Pino



Ángel Gómez



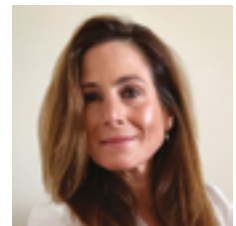
Marta Gurrea



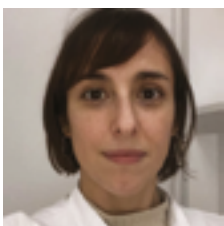
Raquel Ibáñez



Antonio Martínez



Marta Martínez



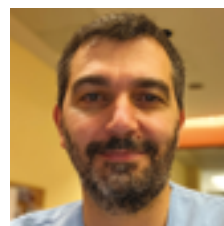
Adela Saco



Amaia Sagasta



Beatriz Serrano



Josep M. Solé



Begoña Vieites



COORDINADORA

Silvia de Sanjosé Llongueras

ISGlobal, Barcelona

CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

SECRETARIA

Raquel Ibáñez Pérez

Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer.

Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat

Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge

(IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat

CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

REVISORES-EDITORES

Aureli Torné Bladé

Unidad de Ginecología Oncológica. Instituto Clínico

de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON),

Hospital Clínic, Barcelona

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

(IDIBAPS)

Universidad de Barcelona

Marta del Pino Saladrígues

Unidad de Ginecología Oncológica. Instituto Clínico de

Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON),

Hospital Clínic, Barcelona

Institut de Recerca Biomèdica August Pi Sunyer (IDIBAPS)

Universidad de Barcelona

Mar Ramírez Mena

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto de Salud de la Mujer JBLI.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC)

Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC)

Sociedad Española de Anatomía Patológica - International Academy of Pathology (SEAP-IAP)

Sociedad Española de Citología (SEC)

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)

AUTORES

Edurne Arenaza Lamo

*Programa de cribado de cáncer de cérvix de Euskadi.
Dirección General de Osakidetza, Vitoria - Gasteiz*

María Brotons Agulló

*Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer.
Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge
(IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*

Laia Bruni Cocoz

*Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer.
Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge
(IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*

María Pilar Cano Facenda

*Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y
Colposcopia. Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid.*

Cristina Centeno Mediavilla

*Unidad Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia.
Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona
Universidad Autónoma de Barcelona*

Jhon William Comba Miranda

*Unidad Centralizada de Cribado de Cáncer de Cérvix de
Osakidetza. Hospital Universitario Donostia
Sociedad Española de Citología*

Antonia Dávila Expósito

*Programa de cribado de cáncer de cérvix de Euskadi.
Dirección General de Osakidetza, Vitoria - Gasteiz*

Jesús de la Fuente Valero

*Unidad de Patología de Tracto Genital Inferior y Virus del
Papiloma Humano. Hospital Universitario Infanta Leonor,
Madrid.
Universidad Complutense, Madrid*

Silvia de Sanjosé Llongueras

*ISGlobal, Barcelona
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*

Marta del Pino Saladrígues

*Unidad de Ginecología Oncológica. Instituto Clínico de
Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON),
Hospital Clínic, Barcelona
Institut de Recerca Biomèdica August Pi Sunyer (IDIBAPS)
Universidad de Barcelona*

David del Valle Peña

*Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior. Hospital
Universitario Donostia, Osakidetza, Donostia*

Mireia Díaz Sanchís

*Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer.
Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge
(IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*

M. Carme Dinarès Fernández

*Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Barcelona
Sociedad Española de Citología*

Lorena Fernández-Villarrenaga Vázquez

*Unidad Clínica Asistencial de Oncología y patología del
tracto genital inferior. Hospital Juan Ramón Jiménez,
Huelva.*

**Ana Forteza Valadés**

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases, Palma. Mallorca
Universidad de las Islas Baleares*

Ángel Gómez Amorín

*Servizo de Detección Precoz de Enfermidades, Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Santiago de Compostela
Red de Programas de Cribado de Cáncer*

Marta Gurrea Soterias

*Sección de Oncología Ginecológica, Unidad de Tracto Genital Inferior y Patología Cervical. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
Comisión asesora para el Programa de prevención de cáncer de cérvix de la Comunidad Valenciana.*

Raquel Ibáñez Pérez

*Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*

Antonio Martínez Lorente

*Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Castillo, Murcia.
Programa de Control de Calidad Q-Pap. Sociedad Española de Citología*

Marta Martínez Díez

Ginecología. Hospital Regional Universitario de Málaga

Paula Peremiquel Trillas

*Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*

Lara Pijuan Andújar

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Sociedad Española de Citología*

Jose C. Quílez Conde

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior. Hospital Universitario de Basurto, Bilbao

Mar Ramírez Mena

*Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto de Salud de la Mujer JBLI.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC)
Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid*

Elena Rodríguez Camacho

*Servizo de Detección Precoz de Enfermidades, Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Santiago de Compostela
Red de Programas de Cribado de Cáncer*

Adela Saco Álvarez

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic, Barcelona
Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona*

Amaia Sagasta Lacalle

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Araba. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz

Beatriz Serrano Carro

*Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*

Josep María Solé Sedeño

*Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital del Mar, Barcelona
MELIS, Universidad Pompeu Fabra (UPF), Barcelona*

Begoña Vieites Pérez-Quintela

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a todos los miembros de la Red de Programas de Cribado de Cáncer por su inestimable participación en la encuesta realizada sobre las características de los respectivos programas de cribado poblacional del cáncer de cuello del útero.

También dar nuestro agradecimiento a Alexandra Montoliu del Institut Català d'Oncologia, por haber ayudado en la revisión bibliográfica de los estudios de coste-efectividad y a Jaume Galcerán de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) por haber aportado datos relevantes al capítulo de carga de enfermedad cervical en España.



GUÍA DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO EN ESPAÑA, 2025

ÍNDICE

PARTE I: GUÍA DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO EN ESPAÑA 2025: RECOMENDACIONES Y JUSTIFICACIÓN

1. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO.... 18

2. INICIO Y FINALIZACIÓN DEL CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER DE CUELLO 22

2.1. Inicio del cribado poblacional 22

2.2. Finalización del cribado poblacional 22

2.2.1. Prueba de finalización del cribado..... 22

2.2.2. Edad de finalización 22

2.2.3. Criterios de finalización del cribado en mujeres sin antecedentes de HSIL/CIN2+ o AIS 24

2.2.3.1. Mujeres con cribado previo adecuado negativo 24

2.2.3.2. Mujeres con cribado previo inadecuado o desconocido.....24

3. PRUEBAS DE CRIBADO 25

3.1. Prueba VPH en el cribado del cáncer de cuello del útero 25

3.1.1. Valor del genotipado del VPH..... 25

3.1.2. Pruebas de ADN del VPH 28

3.1.3. Pruebas de ARNm del VPH 28

3.1.4. Validación de las pruebas VPH para su uso en el cribado del cáncer de cuello del útero..... 29

3.1.5. Control de calidad de las pruebas VPH..... 29

3.2. La citología en los programas de cribado del cáncer de cuello del útero 31

3.2.1. La citología como prueba primaria de cribado 31

3.2.2. La citología en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva 31

3.2.3. La citología en medio líquido..... 32

3.2.4. Normas de calidad y competencia 32

3.2.4.1. Programa de control de la calidad en citología cervical: Q-Pap morfológico 33

3.2.4.2. Digitalización de imágenes citológicas y trazabilidad de la muestra..... 34

3.2.4.3. Adaptación del laboratorio clásico de citología al nuevo paradigma con la introducción generalizada del cribado con VPH 35

3.3. Pruebas moleculares en los programas de cribado del cáncer de cuello del útero 36

3.3.1. Tinción dual p16/Ki67 36

3.3.1.1. Tinción dual en el triaje de las mujeres con prueba VPH positiva 37

3.3.1.2. Tinción dual como prueba de triaje en las mujeres con citología ASC-US o LSIL 37

3.3.1.3. Fortalezas y limitaciones de la tinción dual .. 39

3.3.2. Metilación de promotores 40

3.3.2.1. Detección de la metilación del ADN 40

3.3.2.2. Metilación en HSIL/CIN3+ 40

3.3.2.3. Metilación como prueba de triaje en mujeres con prueba VPH positiva 40

3.3.2.4. La metilación como prueba de salida del programa de cribado del cáncer de cuello del útero.. 42

3.3.2.5. Fortalezas y limitaciones de las pruebas de metilación..... 42

4. LA AUTOTOMA VAGINAL COMO MÉTODO DE RECOGIDA DE MUESTRA PARA LA PRUEBA VPH.... 43

4.1. La autotoma vaginal..... 43

4.2. Validez de la autotoma 44

4.3. Validación del dispositivo de autotoma 44

4.4. Implementación 44

4.5. Circuitos de entrega y devolución de dispositivos 45

4.6. Intervalo entre pruebas..... 46

4.7. Conducta clínica ante resultados positivos en autotoma 46

5. CRIBADO EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE HSIL/CIN2+ O ADENOCARCINOMA IN SITU 46

5.1. Cribado en mujeres con antecedentes de HSIL/CIN2+..... 46

5.2. Cribado en mujeres con antecedentes de adenocarcinoma in situ (AIS) 47

6. CRIBADO EN MUJERES CON HISTERECTOMÍA ... 47

6.1. Mujeres con histerectomía total que no requieren continuar el cribado 47

6.2. Mujeres con histerectomía total que requieren continuar el cribado	47
6.3. Mujeres con histerectomía subtotal	48
7. CRIBADO EN MUJERES GESTANTES.....	48
8. CRIBADO EN MUJERES VACUNADAS.....	49
8.1. Programa de vacunación sistemática en España.....	49
8.2. Pertinencia del cribado en mujeres vacunadas	49
8.3. Impacto de la vacunación en las pruebas de cribado	49
8.4. Adaptación del cribado a las mujeres vacunadas	50
9. CRIBADO EN MUJERES CON ALGÚN GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN.....	52
9.1. Mujeres que conviven con el VIH.....	52
9.2. Mujeres con algún grado de inmunosupresión por causas diferentes a VIH	53
9.2.1. Mujeres con trasplante de órganos sólidos	53
9.2.2. Mujeres con trasplante de progenitores hematopoyéticos	53
9.2.3. Mujeres con enfermedades autoinmunes	54
9.2.3.1. Lupus eritematoso sistémico (LES)	54
9.2.3.2. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII)	54
9.2.3.3. Artritis reumatoide (AR)	54
9.2.3.4. Esclerosis múltiple (EM)	54
9.2.3.5. Diabetes mellitus	54
9.2.4. Otras patologías que cursan con inmunosupresión	55
9.2.5. Otras consideraciones.....	55
10. CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO: EVALUACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD	56
10.1. Cambio en el modelo de cribado: los programas de cribado organizados poblacionales	56
10.2. Gestión del cribado (oficinas de cribado).....	57
10.3. Evaluación del programa de cribado y control de calidad	58
10.3.1. Establecimiento de los estándares de calidad de un programa de cribado	59
10.3.2. Evaluación de los cánceres de cuello del útero en un programa de cribado poblacional	62
10.3.3. Biobancos.....	62
10.3.4. Cumplimiento de los estándares: la evaluación de los programas de cribado.....	62

PARTE II: LA GUÍA EN CONTEXTO

11. CARGA DE ENFERMEDAD CERVICAL ASOCIADA AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ESPAÑA	63
11.1. Metodología.....	63
11.2. Resultados	63
11.2.1 Cobertura y carga de enfermedad en el cribado cervical en España.....	63
11.2.2. Virus del papiloma humano, lesiones precancerosas y cáncer de cuello del útero.....	64
12. PROGRAMAS DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO EN ESPAÑA	66
12.1. Cartera de servicios de salud pública del sistema nacional de salud	66
12.2. Situación del cribado poblacional del cáncer de cuello del útero en las comunidades autónomas	67
12.2.1. Metodología.....	67
12.2.2. Resumen de situación del cribado poblacional del cáncer de cuello del útero en las comunidades autónomas.....	68
12.2.3. Conclusión.....	68
13. PROTOCOLOS DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO EN PAÍSES CON UN PERFIL SOCIOECONÓMICO ALTO	71
13.1. Programas de cribado en países con índice de desarrollo económico y social muy alto	71
13.1.1. Europa: el ejemplo de Holanda y Suecia.....	71
13.1.2. Australia	74
13.1.3. Estados Unidos.....	75
13.2. Perspectivas futuras de cribado en países con índice de desarrollo económico y social muy alto.....	75
14. BENEFICIOS, PERJUICIOS Y LIMITACIONES POTENCIALES DEL CRIBADO	77
14.1. Beneficios del cribado	77
14.1.1. Reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello del útero	77
14.1.2. Mejora en la calidad de vida por tratamientos menos agresivos	77
14.1.3. Beneficios psicológicos	77
14.2. Perjuicios potenciales del cribado	77
14.2.1. Efectos secundarios físicos.....	77
14.2.2. Efectos secundarios psicológicos.....	78
14.2.3. Sobrediagnóstico y sobretratamiento.....	78
14.3. Medidas para disminuir los efectos secundarios	79
14.3.1. Información a las mujeres	79
14.3.2. La autotoma como método de recogida de muestra.....	79



14.4. Limitaciones del cribado	79
14.4.1. Falsos negativos y falsos positivos	79
14.4.2. Baja adherencia al seguimiento	79
14.5. Conclusiones	80
15. ESTRATEGIAS DE CRIBADO Y COSTE-EFECTIVIDAD	80
15.1. Introducción.....	80
15.2. Coste-efectividad de elementos clave en el cribado	80
15.2.1. Prueba de cribado primaria en relación con el estado vacunal	80
15.2.2. Edad de inicio del cribado según el estado vacunal	80
15.2.3. Edad de finalización del cribado según estado vacunal	83
15.2.4. Intervalo, frecuencia o número de cribados y estado vacunal	84
15.2.5. Genotipado limitado o extendido según estado vacunal	84
15.2.6. Autotoma	84
15.2.7. Prueba de triaje	85
15.2.8. Cribado en mujeres vacunadas en edad adulta..	85
15.2.9. Otros aspectos	85
15.2.10. Cribado en cohortes vacunadas con la nonavalente	85
16. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO.....	86
17.BIBLIOGRAFÍA.....	87
18. CONFLICTO DE INTERÉS	104

PARTE III: ANEXOS

ANEXO 1: VALORACIÓN DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO	105
Objetivo	105
Requisitos de una prueba para que se utilice como prueba de cribado.....	105
Rendimiento diagnóstico de las pruebas de cribado	105
1.Sensibilidad y especificidad	106
2. Valores predictivos	107
3. Cocientes de probabilidad, razón de verosimilitud o likelihood ratios.....	107
4. Establecimiento del punto de corte para la positividad de una prueba	108

ANEXO 2. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE CONTROL DE LA CALIDAD EN CITOLOGÍA CERVICAL: Q-PAP MORFOLÓGICO	109
Principales resultados obtenidos	109

ANEXO 3: COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO EN ESPAÑA.....	111
Coste-efectividad del cribado en españa.....	111

ANEXO 4: EVALUACIÓN DE LOS CÁNCERES DE CUELLO DEL ÚTERO EN UN MARCO DE CRIBADO POBLACIONAL	114
Abreviaturas.....	114

Introducción.....	115
--------------------------	------------

Objetivos	115
1. Objetivo general	115
2. Objetivos específicos.....	115

Fuentes de información	116
-------------------------------------	------------

Metodología de clasificación de los cánceres de cuello del útero para su evaluación.....	117
---	------------

Metodología de clasificación de los cánceres de cuello del útero para su evaluación	118
--	------------

1. Cánceres diagnosticados a través del programa de cribado.....	118
2. Cánceres de intervalo (CI).....	120
3. Cánceres de cuello del útero tras test + sin control posterior: CCU_+NC	122
4. Cánceres de cuello del útero diagnosticados fuera de cribado (CCU_FC).....	123

Propuesta de clasificación del cáncer de cuello del útero “de mínimos”	124
---	------------

Síntesis por categorías	124
--------------------------------------	------------

ANEXO 5: CRITERIOS PARA LA FINALIZACIÓN DEL CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO EN MUJERES SIN ANTECEDENTES DE HSIL/CIN2+ O AIS	126
---	------------

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1a. Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia	5	Tabla 13. Comparación de las características de un programa de cribado oportunista y poblacional.....	56
Tabla 1b. Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de las recomendaciones.....	5	Tabla 14. Carga de enfermedad cervical asociada al VPH en España	65
Tabla 2. Resumen de las recomendaciones de cribado .	18	Tabla 15. Cribado poblacional del cáncer de cuello del útero en España: año de inicio, métodos de invitación y grupos de edad.....	69
Tabla 3. Cambios fisiológicos cervicales que se observan con la edad	22	Tabla 16. Cribado poblacional del cáncer de cuello del útero en España: métodos de recogida de muestra y prueba VPH	70
Tabla 4. Fracción atribuible de los diferentes genotipos de VPH de alto riesgo al cáncer de cuello del útero.....	26	Tabla 17. Principales características de los programas de cribado del cáncer de cuello del útero de Holanda, Suecia, Australia y Estados Unidos.....	76
Tabla 5. Criterios internacionales de validación clínica de las pruebas VPH para su uso en el cribado del cáncer de cuello del útero	29	Tabla 18. Tabla de contingencia general donde se compara una prueba a valorar con la prueba considerada como de referencia o gold standard.....	106
Tabla 6. Sensibilidad y especificidad transversal agrupada de diferentes estrategias de triaje para los casos positivos para el VPH	32	Tabla 19. Distribución de discrepancias según categoría diagnóstica del resultado en la ronda 1. Programa Q-Pap Morfológico. Ejercicio 2023	109
Tabla 7. Fases que considerar en el proceso de calidad de la citología cervical.....	33	Tabla 20. Distribución de no concordancias según categoría diagnóstica del resultado en la ronda 2. Programa Q-Pap Morfológico. Ejercicio 2023	110
Tabla 8. Indicadores más habituales en el proceso de calidad de la citología cervical.....	33	Tabla 21. Reducción en el riesgo de CCU, costes y QALYs por persona, y razón de coste-efectividad incremental (ICER) para diferentes estrategias de cribado según el estado de vacunación en España	111
Tabla 9. Sensibilidad y especificidad para HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ de la tinción dual en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva	38	Tabla 22. Criterios para la finalización del cribado del cáncer de cuello del útero según la edad y la historia previa de cribado en mujeres sin antecedentes de HSIL/CIN2+ o AIS	126
Tabla 10. Sensibilidad y especificidad diagnóstica de la tinción dual y la prueba del ADN del VPH en el triaje de ASC-US/LSIL para la detección de HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+	39		
Tabla 11. Sensibilidad y especificidad de la metilación para la detección de HSIL/CIN3+ en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva	41		
Tabla 12. Sensibilidad y especificidad de la metilación para la detección de HSIL/CIN3+ en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva según método de recogida de muestra.....	42		



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número anual de nuevos casos de cáncer de cuello del útero en España según grupos de edad.	23
Figura 2. Clasificación de las pruebas VPH, comercializadas y validadas clínicamente para su uso en el cribado del cáncer de cuello del útero, según la información de genotipos de alto riesgo.....	27
Figura 3. Acumulación de alteraciones génicas y epigenéticas asociadas a la progresión de las lesiones secundarias a la infección por VPH.....	41
Figura 4. Implementación de la autotoma en países que recomiendan oficialmente el cribado basado en la prueba VPH.....	43
Figura 5. Metaanálisis de la precisión de la autotoma en comparación con la muestra recogida por el profesional sanitario para la detección de HSIL/CIN2+ en el cribado primario según ensayo de detección de VPH	45
Figura 6. Elementos del cribado organizado categorizados según los cinco bloques de los sistemas de salud de la OMS.....	57
Figura 7. Modelo integrativo de fuentes de información para la evaluación y monitorización de los programas de cribado.....	59
Figura 8. Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España.....	64
Figura 9. Grupos de edad incluidos en el cribado (oportunista o poblacional) de cáncer de cuello del útero según prueba de cribado primaria.....	67
Figura 10. Algoritmo de conducta clínica establecida en el programa de cribado de cáncer de cuello del útero en Holanda.....	72
Figura 11. Algoritmo de cribado de cáncer de cuello del útero en Suecia para mujeres de 23 a 70 años con genotipado extendido como prueba de triaje	73
Figura 12. Algoritmo de manejo clínico del programa nacional de cribado del cáncer de cuello del útero en Australia.....	74
Figura 13. Resultados de coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado según estado de vacunación (A: no vacunadas, B: vacunadas) en Australia	81
Figura 14. Número de colposcopias anuales a largo plazo según diferentes estrategias de cribado y estado de vacunación (A: no vacunadas, B: vacunadas) en Australia.....	82
Figura 15. Reducción en la incidencia de CCU por cribado adicional (beneficio incremental) para diferentes estrategias según la edad de cribado y el estado de vacunación en Inglaterra	83
Figura 16. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado con VPH según edad y número de cribados para cohortes vacunadas y no vacunadas en Holanda	84
Figura 17. Ejemplo de curva ROC.....	108
Figura 18. Distribución del grado de concordancia inter-observador para las rondas 1 y 2, según valoración estandarizada del índice kappa. Programa Q-Pap Morfológico. Ejercicio 2023	110
Figura 19. Coste anual estimado del cribado oportunista mediante citología y del cribado primario organizado de VPH según diferentes tasas de cobertura en España... ..	113
Figura 20. Clasificación para la evaluación de los cánceres de cuello del útero.....	117
Figura 21. Clasificación de los cánceres de cuello del útero diagnosticados a través del programa de cribado.....	118
Figura 22. Clasificación de los cánceres de cuello del útero de intervalo	121
Figura 23. Clasificación de los cánceres de cuello del útero tras test + sin control posterior	122
Figura 24. Clasificación de los cánceres de cuello del útero diagnosticados en no participantes del cribado.....	123
Figura 25. Clasificación de mínimos para la evaluación de los cánceres de cuello del útero.....	125

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

2/4vVPH: vacuna bivalente o tetravalente frente al VPH

2vVPH: vacuna bivalente frente al VPH

4vVPH: vacuna tetravalente frente al VPH

9vVPH: vacuna nonavalente frente al VPH

ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists (Congreso Americano de Obstetras y Ginecólogos)

ACS: American Cancer Society (Sociedad Americana contra el Cáncer)

AEPCC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia

ACG: atipia de células glandulares

AM: análisis manual

AR: artritis reumatoide

ASC: American Society of Cytopathology (Sociedad Americana de Citopatología)

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical)

ASC-H: atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado

ASCP: American Society for Clinical Pathology (Sociedad Americana de Patología Clínica)

ASC-US: atipia de células escamosas de significado indeterminado

AVAC o QALY: años de vida ajustados por calidad

CC.AA.: comunidades autónomas

CCU: cáncer de cuello del útero

CD: citología digital

CE: comunidad europea

CI: consejo interterritorial

CIE: clasificación internacional de enfermedades

CMBD-H: conjunto mínimo básico de datos hospitalarios

CSP: Comisión de Salud Pública

DPA: Digital Pathology Association (Asociación de Patología Digital)

EE. UU.: Estados Unidos de América

EII: enfermedad inflamatoria intestinal crónica

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)

FN: falso negativo

FP: falso positivo

HDI: Human Development Index (índice de desarrollo económico y social)

HR: Hazard ratio (razón de riesgo)

HSIL/CIN2: lesión escamosa intraepitelial / neoplasia intraepitelial cervical de grado 2

HSIL/CIN2+: lesión escamosa intraepitelial / neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor diagnóstico

HSIL/CIN3: lesión escamosa intraepitelial / neoplasia intraepitelial cervical grado 3

HSIL/CIN3+: lesión escamosa intraepitelial / neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o peor diagnóstico

HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado

IA: inteligencia artificial

IAC: International Academy of Cytology (Academia Internacional de Citología)

IARC: International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer)

IC: intervalo de confianza

ICER: razón de coste-efectividad incremental

ISO: International Organization for Standardization (Organización Internacional de Normalización)

LES: lupus eritematoso sistémico

LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)

PD: patología digital

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

ROC: receiver operating characteristic (característica operativa del receptor)

RR: riesgo relativo

SEAP-IAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica - International Academy of Pathology

SEC: Sociedad Española de Citología

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SGO: Society of Gynecologic Oncology (Sociedad de Oncología Ginecológica)

SLA: sistema de lectura automatizada

SNS: Sistema Nacional de Salud

TAR: terapia antirretroviral

TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad

USPSTF: United States Preventive Services Task Force (Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de EE.UU.)

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VN: verdadero negativo

VP: verdadero positivo

VPH: virus del papiloma humano (se hace referencia a los genotipos de alto riesgo carcinogénico)

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Parte I: Guía de cribado del cáncer de cuello del útero en España, 2025: recomendaciones y justificación

1. Resumen de las recomendaciones

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones de cribado

RECOMENDACIONES DE CRIBADO*	NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE LA RECOMENDACIÓN
1. MUJERES NO VACUNADAS FRENTE AL VPH O QUE HAN RECIBIDO LA PRIMERA DOSIS DE VACUNA A PARTIR DE LOS 15 AÑOS	
Edad inicio del cribado: 25 años.	Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
Prueba de cribado: • Entre los 25-29 años: citología en medio líquido^{a,b} (1). • A partir de los 30 años: prueba VPH para la detección de genotipos de alto riesgo con genotipado^c (2).	(1,2) Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
Intervalo de cribado entre pruebas negativas: • Citología: cada 3 años. • Prueba VPH: cada 5 años.	Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
Edad de finalización del cribado: 65 años. ^{d,e}	Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
2. MUJERES VACUNADAS FRENTE AL VPH ANTES DE LOS 15 AÑOS CON AL MENOS UNA DOSIS DE VACUNA	
Edad inicio del cribado: 30 años.	Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
Prueba de cribado: Prueba VPH para la detección de genotipos de alto riesgo con genotipado.	Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.
Intervalo de cribado entre pruebas VPH negativas: cada 5 años. ^f	Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
Edad de finalización del cribado: 65 años. ^{d,f}	Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.

3. CRITERIOS DE FINALIZACIÓN DEL CRIBADO EN MUJERES SIN ANTECEDENTES DE HSIL/CIN2+ O ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)	
Mujeres de 65 años con un cribado previo adecuado negativo^g durante los últimos 10 años (incluida la prueba de cribado actual): Realizar una prueba VPH y si es negativa finalizar el cribado^h.	Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
Mujeres de 65 años sin cribado o con cribado previo inadecuado o desconocido durante los últimos 10 años (incluida la prueba de cribado actual): Realizar una prueba VPH y si el resultado es negativo, repetirla a los 70 años. Si esta segunda prueba también es negativa, finalizar el cribado.	Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.
Mujeres entre los 66 y 75 años sin cribado o con cribado previo inadecuadoⁱ durante los últimos 10 años: - Realizar una captación activa^j con prueba VPH (opción preferente) o cotest (opción aceptable). - Si el resultado es negativo, finalizar el cribado. - Si el resultado es positivo, referir a colposcopia.	Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
4. PRUEBA VPH	
Prueba VPH basada en la detección de ADN o ARNm validada para su uso en el cribado de cáncer de cuello del útero.	Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
Prueba VPH basada en la detección de ADN: - Detección de genotipos de alto riesgo (1) con genotipado limitado, extendido o completo^k (2). - Pueden realizarse en muestras recogidas por el profesional o autotoma (3).	(1) Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte. (2,3) Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
Prueba VPH basada en la detección de ARNm: - Detección de genotipos de alto riesgo (1) con genotipado limitado (2). - La detección del ARNm del VPH solo se puede realizar en muestras recogidas por el profesional (3).^l	(1) Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte. (2,3) Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
5. AUTOTOMA VAGINAL	
La autotoma vaginal debe realizarse con métodos de detección del ADN del VPH basados en PCR o de mayor sensibilidad (1). - La detección basada en el ARNm no está validada para su uso en autotoma (2).	(1,2) Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
6. OPCIONES DE TRIAJE PARA LAS MUJERES CON PRUEBA VPH POSITIVA CON GENOTIPADO	
Citología: opción preferente. ^a No es necesario realizarla en el triaje de los casos positivos para VPH 16/18.	Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación moderado.
Tinción dual: opción aceptable. ^m Se recomienda su uso en muestras recogidas por el profesional.	Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.



7. CRIBADO EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE HSIL/CIN2+ o AIS	
En mujeres tratadas (sin histerectomía) o con resolución espontánea: el cribado deberá mantenerse durante al menos 25 años independientemente de la edad.	Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
8. CRIBADO EN MUJERES CON HISTERECTOMÍA	
Mujeres sin antecedentes de HSIL/CIN2+ o AIS con histerectomía total por patología benigna y/o por neoplasias malignas no vinculadas al VPH: finalizar el cribado independientemente de la edad o el cribado previo.	Nivel de evidencia alto/moderado. Grado de recomendación fuerte.
Mujeres con histerectomía total por HSIL/CIN2+ o AIS o con diagnóstico incidental de HSIL/CIN2+ o AIS en la pieza de histerectomía total realizada por otros motivos: continuar con el cribado durante un periodo mínimo de 25 años incluso si eso implica superar la edad de finalización del cribado establecida.	Nivel de evidencia alto/moderado. Grado de recomendación fuerte.
Mujeres con histerectomía subtotal: deberán seguir el mismo cribado que las mujeres no histerectomizadas.	Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.
9. CRIBADO EN MUJERES GESTANTES	
Mismas recomendaciones de cribado que en mujeres no gestantes. El cribado puede realizarse en cualquier momento de la gestación, preferiblemente en el primer trimestre.	Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.
10. CRIBADO EN MUJERES QUE CONVIVEN CON EL VIH	
• El cribado debe iniciarse a los 25 años y mantenerse de por vida (1). • Realizar la prueba VPH basada en la detección del ADN (2). • Intervalo entre pruebas negativas: cada 3 años (3).	(1,2,3) Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
11. CRIBADO EN MUJERES CON ALGÚN GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN POR CAUSAS DIFERENTES AL VIH	
Mismas recomendaciones de cribado que en mujeres que conviven con el VIH para las mujeres con: • Trasplante de órganos sólidos. • Trasplante de progenitores hematopoyéticos (la prueba de cribado idealmente debe realizarse previo al trasplante e inicio del tratamiento inmunosupresor). • Lupus eritematoso sistémico. • Enfermedad inflamatoria intestinal crónica con tratamiento inmunosupresor. • Artritis reumatoide con tratamiento inmunosupresor. • Esclerosis múltiple con tratamiento inmunosupresor. • Otras patologías que cursen con tratamiento inmunosupresor y/o agentes biológicos como síndrome de insuficiencia medular congénita, inmunodeficiencias primarias, supervivientes de neoplasias infantiles, neuromielitis óptica o sarcoidosis, dado el alto grado de inmunosupresión asociado.	Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.

Mismas recomendaciones de cribado que la población general en mujeres con: • Enfermedad inflamatoria crónica intestinal sin tratamiento inmunosupresor. • Artritis reumatoide sin tratamiento inmunosupresor. • Esclerosis múltiple sin tratamiento inmunosupresor. • Diabetes mellitus.	Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
12. EVALUACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DEL PROGRAMA DE CRIBADO	
El programa de cribado debe cumplir las siguientes exigencias de control de calidad: • Establecer sistemas de información robustos que vinculen a nivel individual los registros de vacunación y cribado. • Aportar evaluaciones periódicas que informen sobre la obtención y optimización de los objetivos. • Realizar controles de calidad, tanto internos como externos, para asegurar la sensibilidad y especificidad de la prueba VPH. • Los laboratorios o unidades donde se realice la lectura de la citología deben estar acreditados por un organismo autorizado. • Participar en programas de control de calidad en citología cervical. • Garantizar la trazabilidad rigurosa de las muestras en todas sus fases, preferiblemente con procesos de identificación automáticos, y extremar las medidas de control si las muestras se trasladan entre distintos laboratorios o unidades.	Criterios de buena práctica clínica.

* Estas recomendaciones están dirigidas a todas las personas con cuello del útero. Se utiliza el término "mujer/mujeres" para referirse tanto a las mujeres como al resto de personas con cuello del útero.

^a La citología convencional es una opción aceptable y transitoria mientras se implementa la citología en medio líquido.

^b Dado que las mujeres que inician el cribado están mayoritariamente vacunadas, se espera un descenso importante de la prevalencia de infecciones por el VPH con el consecuente descenso del valor predictivo positivo de la citología. Esto justificaría en los próximos años una posible unificación del uso de la prueba VPH a todas las edades.

^c Un cribado con citología como prueba primaria con intervalos de tres años es una opción aceptable, solo de manera transitoria y excepcional, mientras se implementa el cribado poblacional con prueba VPH.

^d La finalización del cribado puede variar entre los 66-70 años dependiendo de la fecha de realización de la última prueba de cribado y la historia previa de cribado.

^e Actualmente, se está evaluando la posibilidad de ampliar el cribado más allá de los 65 años. A pesar de que existen dos modelos de coste-efectividad que consideran adecuado ampliar el cribado a los 70 años, estos modelos tienen asunciones que requieren actualización. La decisión de ampliar a los 70 años a las mujeres que se criban adecuadamente puede no resolver la no participación del grupo de mujeres con cribado inadecuado que serán, muy probablemente, las que generaran los casos de cáncer de cuello del útero.

^f El mismo que el establecido para mujeres no vacunadas hasta que se reúna más evidencia.

^g Cribado adecuado negativo: cribado realizado con las pruebas establecidas, en los intervalos recomendados y con resultados negativos.

^h El cribado puede finalizar mediante una citología solo mientras se implementa el cribado con prueba VPH.

ⁱ Cribado inadecuado: el realizado sin las pruebas de cribado establecidas o en los intervalos recomendados.

^j La captación activa se basa en utilizar los recursos disponibles para identificar a las mujeres sin cribado previo o con cribado inadecuado. Como ejemplos podrían ser el uso de los registros de citologías o pruebas VPH, aprovechar visitas al médico de atención primaria o al especialista en ginecología, entre otros.

^k Actualmente se están definiendo los algoritmos de conducta clínica basados en el genotipado extendido.

^l No se recomienda el uso de las pruebas VPH basadas en la detección de ARNm en mujeres que conviven con el VIH por falta de evidencia.

^m Faltan estudios de coste-efectividad para el uso de la tinción dual en nuestro entorno y actualmente, no se recomienda su uso en mujeres que conviven con el VIH por falta de evidencia.

AIS: adenocarcinoma in situ, HSIL/CIN2+: neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor diagnóstico, VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo, VIH: virus de inmunodeficiencia humana.



2. Inicio y finalización del cribado poblacional del cáncer de cuello del útero

2.1. INICIO DEL CRIBADO POBLACIONAL

Como ya se recoge en la Guía del año 2022,¹ la mayoría de los programas de cribado del CCU se inician a los 25 años, con independencia de la edad de inicio de las relaciones sexuales, del estado vacunal u otros factores de riesgo. En España, la incidencia de CCU en mujeres menores de 25 años fue del 0,14 por 100.000 mujeres, diagnosticándose nueve casos de CCU en 2022.⁸ El cribado en estas edades no ha demostrado ningún beneficio en la reducción de la incidencia, ya que tiene poco o ningún impacto en las tasas de CCU invasivo hasta los 30 años¹ y, sin embargo, resulta en un sobrediagnóstico y sobretratamiento y, por consiguiente, costes adicionales.^{9,10}

Por tanto, en general el cribado debe comenzar a partir de los 25 años, sobre todo en las mujeres no vacunadas frente al VPH o las que hayan recibido la primera dosis de vacuna VPH a partir de los 15 años. En mujeres vacunadas (aquellas vacunadas antes de los 15 años con al menos una dosis de la vacuna VPH) se recomienda incluso retrasar la edad de inicio del cribado ([ver “cribado en mujeres vacunadas”](#)).

Antes de los 25 años se debe promover la prevención primaria del CCU, y recomendar la vacunación VPH, así como difundir medidas de salud destinadas a la planificación familiar y prevención de otras enfermedades de transmisión sexual.¹

Recomendación

El cribado del CCU se debe de iniciar a partir de los 25 años.

Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.

2.2. FINALIZACIÓN DEL CRIBADO POBLACIONAL

2.2.1. Prueba de finalización del cribado

Se recomienda que la prueba de salida del cribado sea con una prueba VPH. Realizar una prueba VPH de alta sensibi-

lidad como prueba de finalización del cribado puede ofrecer un mayor valor predictivo negativo (VPN).¹¹ Incluso en programas en los que se ha utilizado la citología como prueba de cribado primaria, ofrecer una prueba VPH en estas mujeres puede reducir hasta un 84% el riesgo de CCU.¹²

Alrededor de los 50 años, y tras la menopausia, el cuello del útero sufre importantes cambios fisiológicos derivados de los cambios hormonales propios del climaterio (Tabla 3). Esto puede afectar a la interpretación de las pruebas de cribado basada en la evaluación morfológica, como es el caso de la citología cervical. El uso de la prueba de VPH, por su alta sensibilidad, disminuye los posibles falsos negativos de la citología debido a estos cambios.⁵

Tabla 3. Cambios fisiológicos cervicales que se observan con la edad

Estenosis cervical

Adelgazamiento del tejido cervical que predispone al sangrado en el cuello del útero por fragilidad

Disminución de la zona de transformación

Retracción de la unión escamo-columnar hacia el canal endocervical en >50% de las mujeres menopáusicas.

Tabla realizada a partir del IARC Handbook 2022⁵; Desai et al. 2024¹⁴; Atlas de Colposcopia IARC 2017.¹⁵

2.2.2. Edad de finalización

En poblaciones bien cribadas y sin antecedentes de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor (HSIL/CIN2+) o adenocarcinoma in situ (AIS), es decir, cuando se han realizado las pruebas de cribado recomendadas según los intervalos establecidos y se han obtenido resultados negativos, la mayoría de los programas de cribado recomiendan su finalización a los 65 años.^{5,12}

La Orden de modificación de la cartera básica común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS)

(SCB/480/2019) establece realizar el cribado hasta los 65 años¹⁶ y todas las CC.AA. recomiendan finalizarlo a esta edad en las mujeres bien cribadas y sin antecedentes de HSIL/CIN2+.

Por tanto, se recomienda la finalización del cribado a la edad de 65 años y esta finalización puede variar entre los 66-70 años dependiendo de la fecha de realización de la última prueba de cribado y la historia previa de cribado (ver [anexo 5](#)).

Consideraciones para tener en cuenta

Actualmente, algunos países recomiendan terminar después de los 70 años como en Australia (74 años)¹³ Corea (74 años)¹⁷ o Japón (69 años).¹⁸

En España el 26,8% de los nuevos casos de CCU se diagnostican en mujeres mayores de 65 años (Figura 1).⁸ La mayoría de estas pacientes no tienen historia de cribado previo adecuada en los últimos 10 años y se presentan con tumores en estadio avanzado.^{19,20} Por otro lado, la mayor tasa de mortalidad por CCU según edad en España se observa en mujeres mayores de 65 años²¹ y según los últimos

datos publicados por el Ministerio de Sanidad, España es uno de los países con una mayor esperanza de vida al nacer. En el año 2022 la esperanza de vida en la mujer fue de 85 años.²²

Para evaluar la extensión del cribado hasta los 70 o 74 años a nivel poblacional, es necesario realizar análisis de coste-efectividad. Existen varios modelos de coste-efectividad en los que alargar la edad de finalización disminuye la carga de enfermedad.²³ En mujeres con historia previa de cribado adecuada prolongar el cribado hasta los 75 años se asocia con pequeños cambios en la esperanza de vida, pero a expensas de un aumento en el número de colposcopias.²⁴ Sin embargo, estos modelos no están actualizados con las recomendaciones actuales de cribado poblacional y tampoco evalúan que la mayoría de las mujeres con CCU en estas edades no tienen historia previa de cribado adecuado o no se han cribado, ni tampoco han considerado cambios en la precisión de las pruebas de cribado en mujeres de estas edades.

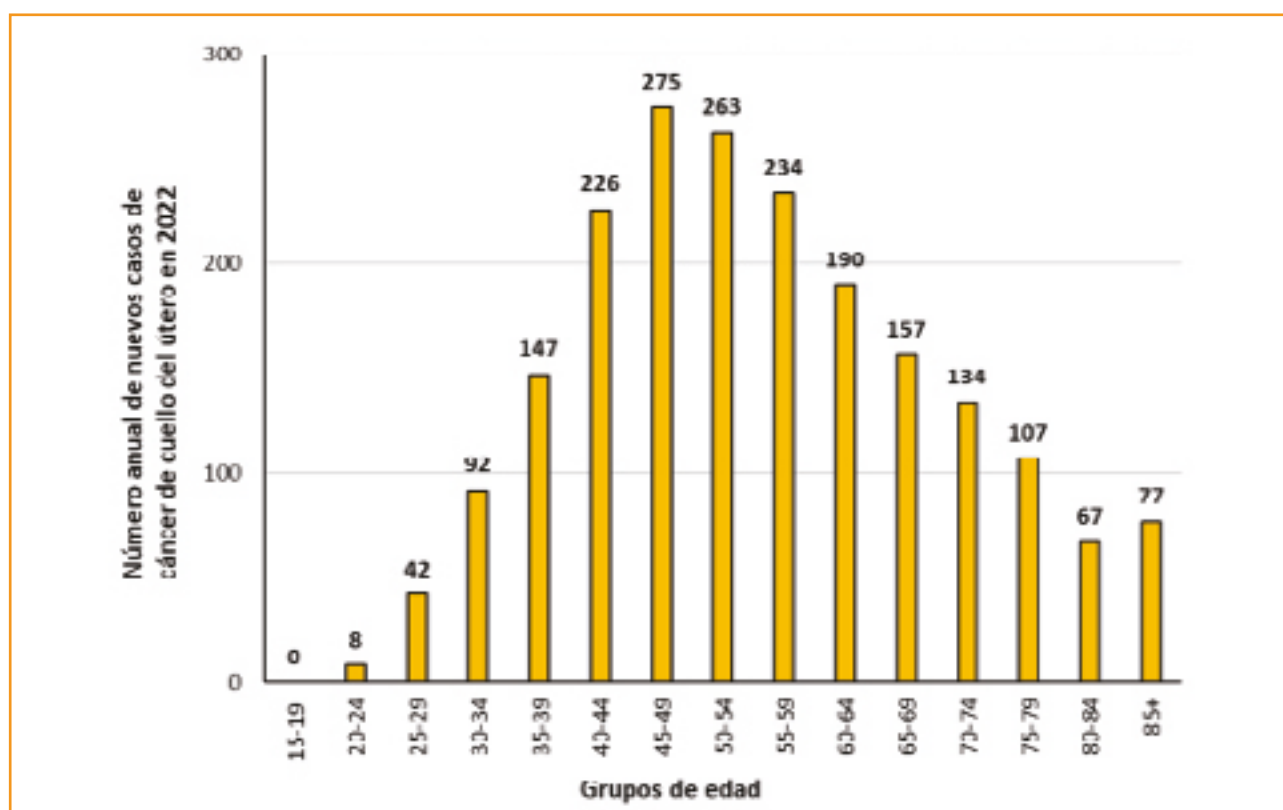


Figura 1. Número anual de nuevos casos de cáncer de cuello del útero en España según grupos de edad.

Datos obtenidos para el año 2022 del Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1) 2024.⁸



2.2.3. Criterios de finalización del cribado en mujeres sin antecedentes de HSIL/CIN2+ o AIS

2.2.3.1. Mujeres con cribado previo adecuado negativo

En población bien cribada, la mayoría de las guías recomiendan finalizar el cribado a la edad de 65 años y esta finalización puede variar entre los 66-69 años dependiendo de la fecha de realización de la última prueba de cribado ([ver anexo 5](#)).^{5,25} De manera que las mujeres que se han realizado una prueba VPH entre los 61-64 años, lo finalizarán entre los 66-69 años. Sin embargo, no solo la edad condiciona la finalización del cribado, otro aspecto para finalizarlo es que éste haya sido negativo durante, al menos, los 10-11 últimos años, incluyendo la prueba de cribado actual. Se considera que se cumple este criterio si se han realizado o bien dos pruebas VPH o tres citologías negativas o dos citologías y una prueba VPH, y que estas pruebas se hayan llevado a cabo siguiendo los intervalos establecidos entre pruebas negativas (cinco años entre las pruebas VPH y tres años entre las citologías). Las mujeres que cumplan estos criterios, incluida la prueba de cribado actual si su resultado es negativo, finalizarán el cribado. En caso de que esta última prueba resulte positiva, la mujer será derivada a la unidad de colposcopia.²⁶

En mujeres mayores de 69 años con cribado adecuado y negativo la incidencia de lesiones HSIL/CIN2+ es extremadamente baja.^{1,13,27}

2.2.3.2. Mujeres con cribado previo inadecuado o desconocido

En mujeres con cribado inadecuado o desconocido, es decir, que no se han realizado las pruebas de cribado siguiendo los intervalos recomendados o no se han cribado según las recomendaciones vigentes en los 10 años previos a la supuesta finalización, ésta debería reconsiderarse.

La American Cancer Society (ACS) recomienda que, en las mujeres de 65 años con un cribado inadecuado, se prolongue el cribado durante los siguientes diez años (hasta los 75 años).²⁸ Por otro lado, se recomienda suspender el cribado en mujeres de cualquier edad con esperanza de vida limitada.²⁹

En Dinamarca se está evaluando el riesgo y beneficio de terminar el cribado a los 69 años en mujeres entre los 65 y 69 años con un cribado inadecuado.²⁸ Datos preliminares sobre la detección de HSIL/CIN2+ en estas mujeres a las que se les ofreció una prueba VPH, muestran la detección

de 3,9 veces más HSIL/CIN2+ que en la población general que acudía espontáneamente a la clínica ginecológica.²⁸ El impacto de estos diagnósticos deberá evaluarse a largo plazo, para verificar que realmente se han prevenido CCUs. Los autores recomiendan que se realice una prueba VPH en mujeres no cribadas antes de la finalización del cribado.

En esta guía se considera que el alto número de casos de CCU en edades avanzadas es un tema relevante por lo que se justifica recomendar acciones para evitar, en lo posible, esta casuística que suele ocurrir en personas con un cribado inadecuado. Para ello, a las mujeres de 65 años sin cribado o con cribado previo inadecuado o desconocido durante los últimos 10 años, se les realizará una prueba VPH y si el resultado es negativo, se le repetirá a los 70 años. Si esta segunda prueba también es negativa, se finalizaría el cribado. De esta manera se asegura, que al menos, hayan tenido dos pruebas VPH negativas antes de salir del programa de cribado ([ver tabla anexo 5](#)). En caso de que alguna de las pruebas resultara positiva, la mujer sería derivada a la unidad de colposcopia.

En mujeres de entre los 66 y 75 años que no se han realizado cribado o tienen un cribado inadecuado durante los últimos 10 años, sería recomendable identificar estrategias que permitan una captación activa de estas mujeres.

La captación activa se basa en utilizar los recursos disponibles para identificar a mujeres con cribado inadecuado. Como ejemplos podrían ser el uso de los registros de citologías o pruebas VPH, aprovechar visitas al médico de atención primaria o al especialista en ginecología, entre otros. En estos casos se debería realizar una prueba VPH mediante toma del profesional o autotoma como opción preferente o bien un cotest como opción aceptable. El resultado negativo de la prueba VPH permitiría la finalización del cribado. Un resultado positivo indicaría la evaluación de la paciente en una unidad de colposcopia.

Recomendaciones

- Se recomienda que la finalización sea mediante una prueba VPH para la detección de genotipos de alto riesgo. El cribado puede finalizar mediante una citología solo mientras se implementa el cribado con prueba VPH. Criterios de buena práctica clínica.
- Se recomienda la finalización del cribado a la edad de 65 años y esta finalización puede variar entre los 66-70 años dependiendo de la fecha de realización de la última prueba de cribado y la historia previa de cribado. Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.

- Criterios de finalización del cribado en mujeres sin antecedentes de HSIL/CIN2+ o AIS:

» **Mujeres de 65 años con un cribado previo adecuado negativo durante los últimos 10 años (incluida la prueba de cribado actual):** realizar una prueba de VPH y si es negativa finalizar el cribado. Se considera que un cribado previo es adecuado cuando se ha realizado con las pruebas establecidas, en los intervalos recomendados y con resultados negativos.

Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.

» **Mujeres de 65 años sin cribado o con cribado previo inadecuado o desconocido durante los últimos 10 años (incluida la prueba de cribado actual):**

- Realizar una prueba VPH y si el resultado es negativo, repetirla a los 70 años. Si esta segunda prueba también es negativa, finalizar el cribado.

Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.

» **Mujeres entre los 66 y 75 años sin cribado o con cribado previo inadecuado o desconocido durante los últimos 10 años se recomienda:**

- Realizar una captación activa con prueba VPH (opción preferente) o cotest (opción aceptable).
- Si el resultado es negativo, finalizar el cribado.
- Si el resultado es positivo, referir a colposcopia

Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.

3. Pruebas de cribado

3.1. PRUEBA VPH EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO

El cribado con prueba VPH (tanto para la detección del ADN como del ARNm) reduce la incidencia y mortalidad del CCU.⁵

Existe evidencia científica sólida que avala que la detección del VPH como prueba primaria de cribado es mucho más precisa que la citología (evidencia de 29 estudios transversales de diagnóstico, ocho ensayos controlados aleatorizados en población de cribado, un ensayo aleatorizado en población sin cribado previo, diez estudios poblacionales basados en resultados de programas de cribado con VPH regionales, nacionales y pilotos, seis cohortes de cotest, y un análisis combinado de otras siete cohortes con cotest⁵). Esta evidencia justifica que organizaciones y sociedades científicas a nivel mundial la recomienden como prueba primaria de cribado en sustitución a la citología.^{4,5}

La prueba VPH, en comparación con la citología, ofrece un aumento de sensibilidad del 30-40% para HSIL/CIN2+, reduce la detección de casos de HSIL/CIN2+ en rondas de cribado sucesivas³⁰ y su uso en mujeres a partir de los 30 años incrementa la protección frente al CCU de 60-70%.³¹ La incidencia acumulada registrada de CCU es más baja cinco años y medio después de un resultado negativo en la prueba VPH que tres años y medio después de un resultado negativo en la citología, lo que indica que los intervalos

de cinco años para el cribado con VPH son más seguros que los intervalos de tres años para la citología.³¹

Sin embargo, la prueba VPH implica un aumento de resultados positivos respecto a la citología, porque es un marcador de infección y no necesariamente de lesión, y esto puede suponer derivaciones innecesarias a colposcopia. Por tanto, es necesario realizar una prueba de triaje a los casos VPH positivos que permita identificar a las mujeres con mayor riesgo, las cuales requieran una colposcopia y/o pruebas diagnósticas.

En España, las cuatro sociedades científicas involucradas en la prevención del CCU: SEGO, SEAP-IAP, la SEC y AEPCC, en las guías de 2014 y 2022 recomendaron la prueba VPH con genotipado limitado como cribado primario en mujeres a partir de los 30 años, con citología de triaje para los casos VPH positivos.^{1,32} Actualmente muchas CC.AA. han implementado o están implementando la prueba VPH como prueba primaria en sus programas de cribado del CCU ([ver “programas de cribado del cáncer de cuello del útero en España”](#)), impulsadas por la modificación del Real Decreto de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.¹⁶

3.1.1. Valor del genotipado del VPH

Aunque son varios los genotipos de VPH asociados al desarrollo de CCU, el riesgo de progresión a HSIL/CIN2+ difiere según el genotipo. En la Tabla 4 se muestran los diferentes genotipos de VPH agrupados según la fracción



atribuible de CCU de cada uno de ellos (el porcentaje de CCU causado por ese genotipo). El VPH16 tiene el mayor potencial carcinogénico, con una fracción atribuible de 61,7% de todos los CCU, seguido por el VPH18 y VPH45 implicados en el 15,3% y 4,8% respectivamente.³³ El resto de genotipos incluidos dentro del grupo 1 (carcinógeno para los humanos), según la clasificación de la IARC, son el VPH31, VPH33, VPH35, VPH52, VPH58, VPH39, VPH51, VPH56 y VPH59, implicados en el 17% de los CCU.⁵

Existe controversia sobre si incluir en las pruebas VPH el VPH68, perteneciente al grupo 2A (probable carcinógeno), implicado en un 0,4% de los CCU.³³ En la actualidad muchas pruebas VPH incluyen también el VPH66, perteneciente al grupo 2B (posible carcinógeno). Sin embargo, el VPH66 ha

sido eliminado de la lista de genotipos de alto riesgo, pues la fracción de CCU causada es muy baja [clasificada por la IARC como no atribuible⁵], siendo, además, más prevalente en la población normal que en el CCU (0,6% vs 0,3%).⁵ Su inclusión en las pruebas VPH condiciona una disminución de su especificidad clínica.⁵

La evidencia del diferente riesgo de CCU asociado a los genotipos de VPH y la incorporación al cribado de mujeres vacunadas, proporciona a la prueba VPH notables ventajas.^{35,36} La evidencia indica que 13 genotipos de VPH son responsables de más del 99% de los CCU. Por tanto, las pruebas de cribado del CCU deberían detectar e identificar específicamente solo estos genotipos, ya sea de forma individual o agrupados según su potencial carcinogénico.

Tabla 4. Fracción atribuible de los diferentes genotipos de VPH de alto riesgo al cáncer de cuello del útero

Grupo (Clasificación IARC) *	Genotipo de VPH	Fracción atribuible (%)
Grupo 1	16	61,7
Grupo 1	18	15,3
Grupo 1	45	4,8
Grupo 1	33	3,8
Grupo 1	58	3,5
Grupo 1	31	2,8
Grupo 1	52	2,8
Grupo 1	35	1,4
Grupo 1	59	0,9
Grupo 1	39	0,7
Grupo 1	56	0,6
Grupo 1	51	0,5
Grupo 2A	68**	0,4

*Carcinógeno para los humanos (Grupo 1); probable carcinógeno para los humanos (Grupo 2A); posible carcinógeno para los humanos (Grupo 2B) [34].

**La inclusión del VPH68 está en discusión porque, a pesar de ser un VPH clasificado como probable carcinogénico, presenta una fracción atribuible para el cáncer de cuello del útero baja (0,4%).

La fracción atribuible es el porcentaje de cáncer causado por cada genotipo.

Entre todos los genotipos clasificados por la IARC en el Grupo 1 o Grupo 2A, el VPH16 es el más carcinogénico (color rojo). El VPH18 y el VPH45 son relativamente importantes para el desarrollo de cáncer cervical (color naranja), especialmente de los adenocarcinomas. Luego siguen otros genotipos filogenéticamente relacionados con el VPH16 (color verde) y finalmente un grupo de genotipos con fracciones atribuibles más bajas (color azul). El VPH 66, clasificado en el Grupo 2B, contribuye con una fracción atribuible similar a la del VPH6 y VPH11, por lo que se recomienda su exclusión de las pruebas de cribado.

Tabla adaptada de Wei et al. 2024.³³

Esta información permitiría individualizar el manejo de cada paciente en función de su riesgo de progresión a CCU.^{33,37} El cribado basado en la prueba VPH con genotipado se utiliza en Suecia,³⁸ Dinamarca y próximamente en Estados Unidos de América (EE.UU.).³⁹ La experiencia generada en estos países permitirá evaluar y optimizar los algoritmos y protocolos de conducta clínica basados en el riesgo de progresión, contribuyendo a mejorar la eficacia de los programas de cribado.

Las pruebas VPH validadas para el cribado poblacional se comercializan en diferentes formatos (Figura 2) y están en

constante evolución. Algunas pruebas ofrecen un resultado positivo/negativo global sin genotipado para los 13-14 genotipos; otras ofrecen un genotipado limitado proporcionando información individualizada para el VPH16 y VPH18 con o sin VPH45, y un resultado agrupado para el conjunto del resto de genotipos de alto riesgo; otras ofrecen un resultado de genotipado extendido proporcionando información de ciertos genotipos individualizados y agrupando el resto de genotipos en varios grupos según su potencial carcinogénico; y finalmente el genotipado completo que proporciona un resultado individual para cada genotipo.

Sin Genotipado	Genotipado limitado	Genotipado extendido				Genotipado completo
Todos los genotipos agregados	VPH16	VPH16	VPH16	VPH16	VPH16	VPH16
	VPH18 con o sin VPH45	VPH18	VPH18	VPH18	VPH18	VPH18
	Conjunto resto de genotipos	VPH45	VPH45	VPH45	VPH45	VPH45
		VPH31	VPH31	VPH31	VPH31	VPH31
		VPH51	VPH33	VPH33	VPH33	VPH33
		VPH52	VPH52	VPH35	VPH35	VPH35
		VPH33	VPH58	VPH52	VPH52	VPH39
		VPH58	VPH35	VPH58	VPH58	VPH51
		VPH35	VPH39	VPH51	VPH58	VPH52
		VPH39	VPH51	VPH59	VPH39	VPH56
		VPH68	VPH56	VPH39	VPH51	VPH58
		VPH56	VPH59	VPH56	VPH56	VPH59
		VPH59	VPH66	VPH66	VPH59	VPH68
		VPH66	VPH68	VPH68	VPH68	VPH66

Figura 2. Clasificación de las pruebas VPH, comercializadas y validadas clínicamente para su uso en el cribado del cáncer de cuello del útero, según la información de genotipos de alto riesgo

Sin genotipado: proporcionan solo valores positivo/negativo para el conjunto de todos los genotipos de alto riesgo; genotipado limitado: resultado individual para VPH16, VPH18 con o sin VPH45 y resultado agrupado para el resto de los genotipos de alto riesgo; genotipado extendido: resultados individuales para ciertos genotipos de VPH y agrupación del resto de genotipos en varios grupos según su potencial carcinogénico; genotipado completo: resultados individuales para cada genotipo de VPH de alto riesgo.

Entre todos los genotipos clasificados por la IARC en el Grupo 1 (carcinógeno para los humanos), el VPH16 es el más carcinogénico (color rojo). El VPH18 y el VPH45 son relativamente importantes para el desarrollo de cáncer cervical (color naranja), especialmente los adenocarcinomas. Luego siguen otros genotipos filogenéticamente relacionados con el VPH16 (color verde) y finalmente un grupo de genotipos con fracciones atribuibles más bajas (color azul). La inclusión de VPH68 está en discusión porque, a pesar de estar en el Grupo 2A (probable carcinógeno para los humanos), presenta una fracción atribuible para el cáncer de cuello del útero baja. El VPH 66, clasificado en el Grupo 2B (posible carcinógeno para los humanos) contribuye con una fracción atribuible similar a la del VPH6 o VPH11, por lo que, a pesar de que muchos ensayos comerciales lo incluyen, se recomienda su exclusión de las pruebas de cribado. Figura de elaboración propia.



Las pruebas VPH con genotipado extendido deben estar validadas clínicamente siguiendo los parámetros internacionales. En la actualidad dentro del proyecto Risk-based Screening for Cervical Cancer (RISCC)⁴⁰ impulsado por la Comunidad Europea (CE) y que intenta mejorar la eficacia y eficiencia de los programas de cribado, se están realizando diferentes estudios de validación de estas pruebas.⁴⁰ El genotipado completo de todos los VPH carcinogénicos permite una valoración del riesgo de progresión más individualizada, aunque genera mayor complejidad.

Actualmente no existen algoritmos de conducta clínica basados en el genotipado extendido que se estén aplicando en nuestro país ni tampoco existen valoraciones de coste-efectividad para su uso. Los algoritmos de conducta clínica en función del genotipado extendido están siendo elaborados por varias entidades como la OMS y recientemente, en 2025, la ASCCP ha publicado la estratificación de riesgo en función del genotipado extendido, permitiendo así su utilización en programas de cribado de CCU.³²⁴ Se desconoce si se está trabajando en algoritmos de conducta clínica con genotipado completo.

Es importante monitorizar los cambios en los genotipos en las poblaciones a medida que aumenta la cobertura vacunal. La vacunación puede influir en la prevalencia y relevancia de los genotipos carcinogénicos.⁴¹

La OMS ha publicado recientemente las recomendaciones sobre la generación de pruebas VPH para su uso en cribado poblacional, abordando las características mínimas y preferibles para estas pruebas.⁴² Recomiendan que las pruebas VPH deben incluir, de los 12 genotipos carcinogénicos, como mínimo, los ocho genotipos más carcinogénicos: VPH16 (grupo 1A por la IARC), VPH18 y VPH45 (grupo 1B), VPH31, VPH33, VPH35, VPH52 y VPH58 (grupo 1C). Aunque de manera preferible recomiendan añadir, además, los genotipos VPH39, VPH51, VPH56, VPH59 (grupo 1D).

Por otro lado, en este mismo documento,⁴² la OMS también define el formato de los resultados de las pruebas VPH. Como criterio mínimo, recomienda que las pruebas incluyan, al menos, dos señales de salida (excluyendo el control y/o resultado negativo): 1) VPH16 de forma individual o agrupado con el VPH18 y VPH45 que pueden informarse de forma conjunta o individual y 2) VPH33, VPH58, VPH31, VPH52 y VPH35 agrupados. De manera preferible, la OMS sugiere que las pruebas de VPH informen de al menos

cuatro señales de salida: 1) VPH16 de manera individual, 2) VPH18 y VPH45 ya sea agrupados o individuales, 3) VPH33, VPH58, VPH31; VPH52, VPH35 agrupados y 4) VPH59, VPH39, VPH51 y VPH56 agrupados.⁴²

3.1.2. Pruebas de ADN del VPH

La OMS, en su última guía de prevención del CCU, recomienda el uso de pruebas de ADN de los VPH de alto riesgo carcinogénico como prueba primaria de cribado, tanto en la población general como en mujeres que conviven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).^{4,5} La detección puede realizarse en muestras recogidas por personal sanitario, como en autotoma.⁴ En este último caso debe utilizarse una prueba basada en reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{5,43} ([ver “la autotoma vaginal como método de recogida de muestra para la prueba VPH”](#)).

3.1.3. Pruebas de ARNm del VPH

La expresión de las oncoproteínas virales E6 y E7 es clave para la transformación neoplásica, por eso las pruebas basadas en la detección del ARNm de estas oncoproteínas han cobrado interés por su posible mayor especificidad frente a las técnicas de detección del ADN.

Únicamente APTIMA (Hologic), de todas las pruebas que utilizan ARNm, se ha validado clínicamente para su uso en el cribado primario.⁴⁴ En diversos estudios esta prueba ha mostrado una sensibilidad transversal similar para HSIL/CIN2+ a la de las pruebas de ADN (sensibilidad relativa 0,98 [IC 95% 0,95-1,01]), con una especificidad similar o ligeramente superior [1,03 (1,02-1,04)].⁴⁴ Estudios recientes indican que esta técnica es comparable a las pruebas de ADN⁴⁵⁻⁴⁷ cuando el intervalo entre pruebas negativas se mantiene a 5 años.^{3,5,44}

Por otro lado, APTIMA muestra una menor sensibilidad en la autotoma (sensibilidad relativa 0,64-0,94) respecto a la muestra del profesional sanitario.^{44,48} Por lo que, en el momento de la publicación de esta guía, no está validado su uso en autotoma.³

Dado el actual escenario en el que el genotipado parece tener una mayor importancia en los algoritmos clínicos, se recomienda aportar información, al menos, sobre genotipado limitado.

Finalmente, no se recomienda el uso de las pruebas VPH basadas en la detección de ARNm en mujeres que conviven con el VIH por falta de evidencia.³

3.1.4. Validación de las pruebas VPH para su uso en el cribado del cáncer de cuello del útero

En la actualidad existen más de 200 pruebas VPH comercializadas que se diferencian según detecten ADN o ARNm, según amplifiquen o no el ácido nucleico, y según el método de amplificación de la señal.⁴⁹

Las pruebas VPH que se utilicen en el cribado del CCU, deben estar clínicamente validadas siguiendo criterios internacionales basados en la capacidad de detectar HSIL/CIN2+ comparando sus resultados con una prueba de referencia⁵⁰ (Tabla 5). Los mecanismos para validar clínicamente las pruebas VPH varían en función del país o ámbito geográfico. Muchos países tienen su propio proceso de validación. Los informes más prestigiosos son los de la FDA en EE. UU.,⁵¹ la precalificación de la OMS,⁴² o la plataforma de validación independiente VALGENT o VALHUDES liderada por Arbyn y Meijer,^{50,52,53} entre otros, que ha tenido un gran seguimiento

en la validación de las pruebas VPH en Europa.

La Tabla 5 resume los criterios internacionales generales de validación clínica de las pruebas VPH que periódicamente se van actualizando. La última publicación del listado de pruebas corresponde a inicios del 2024.⁵⁴

Cabe destacar que para su uso como prueba primaria en el cribado del CCU, las pruebas VPH deben detectar solo los genotipos de alto riesgo carcinogénico del VPH implicados en la carcinogénesis cervical.⁵

3.1.5. Control de calidad de las pruebas VPH

Es imprescindible disponer de un programa de control de calidad que asegure la sensibilidad y especificidad de la prueba VPH. Es esencial que los laboratorios realicen un proceso de verificación anual y mantengan controles tanto endógenos, como internos al detectar el VPH. Dicho proceso implica la comprobación del rendimiento de la prueba respecto a las especificaciones del fabricante. Además, cualquier cambio en las instrucciones de uso recomendadas por el fabricante invalidará los resultados previos, obli-

Tabla 5 Criterios internacionales de validación clínica de las pruebas VPH para su uso en el cribado del cáncer de cuello del útero

	CRITERIO	POBLACIÓN PARA ESTUDIAR	OBJETIVO
VALIDACIÓN GENERAL	Sensibilidad relativa*	≥60 muestras de pacientes con HSIL/CIN2+	P para no inferioridad <0,05** (aceptando 0,90 como referencia) El límite inferior del IC 90% debe de ser ≥0,90
	Especificidad relativa*	≥800 muestras de pacientes con <HSIL/CIN2	P para no inferioridad <0,05** (aceptando 0,98 como referencia) El límite inferior del IC 90% debe de ser ≥0,98
	Reproducibilidad intra e interlaboratorio	≥500 muestras de cribado poblacional con prevalencia del VPH del 30% (según lo establecido con una prueba de comparación estándar)	Límite inferior del IC del 95% ≥87% Kappa ≥0,5

*Exactitud relativa de la prueba índice de ADN de VPH de alto riesgo en comparación con la prueba comparadora estándar para el resultado de HSIL/CIN2+ en mujeres con HSIL/CIN2+.

**Prueba de no inferioridad unilateral para datos emparejados aceptando una potencia del 90% y un IC del 95%. Dado que esta prueba estadística es unilateral, el nivel de confianza equivalente para el límite inferior del IC (expresión bilateral) debe ser del 90%. (Tang 2003, Meijer 2009).

IC: intervalo de confianza; HSIL/CIN2: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial de grado 2; HSIL/CIN2+: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial de grado 2 o peor diagnóstico; VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo.

Tabla adaptada del IARC Handbook 2022.⁵



gando a reiniciar el proceso de verificación en el laboratorio.

Se requiere de personal capacitado que trabaje en un entorno limpio que evite contaminaciones, realice un adecuado registro de los reactivos y un correcto mantenimiento de los equipos. La mayoría de las pruebas VPH tienen un control endógeno, como la β -globina, que asegura la presencia de células humanas en la muestra, eliminando así los falsos negativos (FN) en muestras acelulares o insuficientes, aunque no asegura que las células presentes sean de origen cervical. Existe también un control interno que se procesa junto con las muestras clínicas y si el resultado del control interno no es el esperado, la serie se considera nula. Además de este control interno se sugiere la utilización de controles propios del laboratorio o de proveedores independientes.

Es importante que el laboratorio esté acreditado por un organismo autorizado como la Organización Internacional de Normalización (ISO). Independientemente de la acreditación formal, todos los laboratorios deben tratar de aplicar un marco de garantía de calidad. La garantía de calidad se realiza mediante el control de calidad interno y la evaluación de calidad externa. La evaluación de calidad externa tiene como objetivo confirmar la exactitud de una prueba mediante el suministro de muestras por parte de una fuente independiente, ya que son analizadas “a ciegas”. Cuando se dispone de un evaluador externo de calidad formal, éste controla el envío de las muestras y evalúa los resultados, generando informes de rendimiento tanto individuales como globales, contextualizando el rendimiento de un laboratorio respecto a los demás.^{1,55} Dentro de los sistemas de control de calidad externo se incluyen también los sistemas interlaboratorio, redes de laboratorios que determinan la precisión y coherencia de una prueba. Estos métodos pueden implicar el intercambio recíproco de material o basarse en el suministro de material de una fuente central y sirven como sustituto de la evaluación externa de calidad en los casos en los que no es posible participar en un sistema formal.^{56–58}

Otros factores relevantes a la hora de elegir la técnica son el volumen de muestras del laboratorio y el número de muestras mínimo en cada serie, la posibilidad de usar equipos para otras pruebas, el grado de automatización y la posibilidad de que los resultados se transfieran automáticamente al programa de gestión del laboratorio.

Recomendaciones

- Utilizar la prueba VPH como opción preferente en el cribado primario poblacional del CCU a partir de los 30 años, en intervalos de 5 años tras un resultado negativo.
Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
 - Un cribado con citología como prueba primaria con intervalos de tres años es una opción aceptable, solo de manera transitoria y excepcional, mientras se implementa el cribado poblacional con prueba VPH.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
 - La prueba VPH, basada en la detección de ADN o ARN, que se utilice ha de estar validada para su uso en el cribado de CCU.
Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
 - Las pruebas VPH basadas en la detección de ADN deben incluir alguna de las siguientes opciones: genotipado limitado, extendido o completo. Esta información se puede complementar con pruebas de triaje adicionales.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
- Los algoritmos de conducta clínica en función del genotipado extendido para las pruebas VPH basadas en el ADN, están siendo elaborados por varias entidades como la OMS o ASCCP, así como su valoración de coste-efectividad. Sin embargo, se desconoce si se está trabajando en algoritmos de conducta clínica con genotipado completo.
- Las pruebas de VPH basadas en la detección de ADN pueden usarse en muestras recogidas por el profesional o autotoma.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
 - Las pruebas VPH basadas en la detección de ARNm deben incluir genotipado limitado.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
 - Las pruebas VPH basadas en la detección de ARNm únicamente pueden utilizarse en muestras recogidas por el profesional.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.

- Se recomienda que los laboratorios de VPH realicen controles de calidad, tanto internos como externos, que aseguren la sensibilidad y especificidad de la prueba VPH, con el objetivo de reducir los errores que impacten sobre la conducta clínica de las pacientes.

Criterios de buena práctica clínica.

3.2. LA CITOLOGÍA EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO

3.2.1. La citología como prueba primaria de cribado

La citología cervical desarrollada por Papanicolaou y Babes en 1920, ha contribuido a la reducción del CCU en países donde se ha conseguido una elevada cobertura y adecuados controles de calidad.⁵ Existe evidencia sólida de que la citología ha contribuido a la reducción de la incidencia y mortalidad del CCU.⁵ Sin embargo, la prueba VPH ha desplazado a la citología del cribado primario en mujeres a partir de los 30 años, situándola como prueba de triaje en mujeres VPH positivas, mejorando el rendimiento de los programas de cribado basados en el riesgo.

Actualmente, la citología cervical convencional o en medio líquido se considera la prueba de cribado primaria en la población menor de 30 años, dada la alta prevalencia de infecciones VPH-transitorias en estas edades.⁵⁹

Sin embargo, tener una estrategia de cribado primario distinta para mujeres de 25-29 años en comparación con las de 30 años o más, genera cierta complejidad. Dado que, actualmente, la mayoría de las mujeres que inician el cribado están vacunadas, se espera una disminución significativa en la prevalencia de infecciones por VPH, lo que podría justificar la unificación de las estrategias de cribado. No obstante, todavía falta evidencia que respalde la unificación de ambos grupos en una estrategia de cribado más homogénea (ver “[Líneas futuras de trabajo](#)”).

3.2.2. La citología en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva

Una prueba VPH positiva conlleva un aumento del riesgo de desarrollar un HSIL/CIN2+.⁶⁰ Sin embargo, su menor especificidad implica que una proporción de mujeres con resultados positivos tengan infecciones y lesiones transitorias que no progresarán a CCU. Realizar una prueba de triaje, en mujeres VPH positivas mejora la especificidad, y equilibra los beneficios y posibles perjuicios del cribado con VPH.⁵

La OMS en 2021⁴ y la Guía del año 2022¹ recomiendan la citología cervical como prueba de triaje, idealmente en medio líquido, ya que permite el estudio citológico de manera réflex.

La IARC y la OMS realizaron un metaanálisis para evaluar los métodos más eficaces de triaje en casos VPH positivos.⁵ La citología, con atipia de células escamosas de significado indeterminado o peor (ASC-US+) como punto de corte, mostró una sensibilidad combinada para HSIL/CIN2+, en los 39 estudios que se incluyeron, del 71,5% (IC 95%, 65,2-77,1%) y para HSIL/CIN3+, en 28 estudios, del 77,5% (IC 95%, 69,4-83,9%). La especificidad combinada para HSIL/CIN2+ fue del 74,7% (IC 95%, 69,2-79,5%) (Tabla 6). No encontraron diferencias significativas para la detección de HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+ entre la citología convencional y la citología en medio líquido utilizadas como pruebas de triaje. Sin embargo, la sensibilidad de la citología, con un umbral de ASC-US+, para HSIL/CIN2+ fue mayor cuando se utilizó como triaje en mujeres positivas para otros genotipos diferentes del VPH16/18.⁵

La Guía del año 2022¹ recomienda: 1) remitir a colposcopia directamente las mujeres positivas para VPH16/18 y 2) realizar triaje con citología a las mujeres positivas para otros genotipos de VPH no 16/18. Si no se observan alteraciones, se realizará cotest anual y colposcopia cada dos años en función de los resultados específicos de las pruebas. Esta estrategia, en el metaanálisis de la IARC obtuvo una sensibilidad del 85,8% (IC 95%, 72,1–84,2%) para HSIL/CIN3+, con una especificidad del 67,5% (IC 95%, 60,1 – 72,4%) (Tabla 6).

En mujeres con resultado positivo para VPH y triaje con citología, se estima que una de cada tres es remitida a colposcopia. En cambio, con una estrategia combinada de triaje mediante genotipado limitado y citología, se remite a colposcopia a una de cada dos mujeres.⁵



La aceptabilidad de las diferentes estrategias depende del contexto donde se apliquen y de la prevalencia de enfermedad. Esta guía se centra en el uso de la citología cervical que es la estrategia de triaje más utilizada en España. La posibilidad de introducir una información más extensa del genotipado (extendido o completo) o utilizar otras técnicas como la tinción dual, revisados en otras secciones de esta guía, debe valorarse en cada marco de referencia en base a su rendimiento y balance entre los potenciales beneficios y perjuicios.

3.2.3. La citología en medio líquido

La Guía del año 2022¹ describe con detalle la citología convencional y en medio líquido, así como su lectura automatizada.¹ La evaluación de la IARC en 2021⁵ concluye que tanto la citología convencional como en medio líquido son eficaces en la reducción de la incidencia y mortalidad del CCU. Estas conclusiones se obtuvieron en laboratorios con un buen sistema de control de calidad, con un seguimiento adecuado de los casos positivos y un correcto tratamiento de las lesiones HSIL/CIN2+.

La sensibilidad de la citología como prueba primaria de cribado para HSIL/CIN2+ se sitúa alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad.¹ En los últimos diez años el uso de citología líquida ha supuesto un hito en cuanto a la estandarización de la obtención de muestra, su preservación y procesado (preparación de muestras más uniformes y menor tiempo de procesamiento), permitiendo superar alguna de las razones que se atribuían a la baja sensibilidad, como la variabilidad del material obtenido y la calidad de la extensión citológica. Además, la citología líquida permite realizar pruebas adicionales sin necesidad de una nueva toma de muestra, por lo que es el método preferible. Sin embargo, aunque la citología líquida ha subsanado parcialmente errores atribuibles a la fase preanalítica del diagnóstico, no elimina los errores derivados de su interpretación morfológica.

3.2.4. Normas de calidad y competencia

Es importante considerar que la calidad del proceso puede agruparse en varias fases tal y como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad transversal agrupada de diferentes estrategias de triaje para los casos positivos para el VPH

Prueba de triaje	Diagnóstico	Número estudios	Tasa de derivación % (RIC) ^a	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
Citología (ASC-US+)	HSIL/CIN2+	39	33,8 (28,9 – 43,8) ^a	71,5 (65,2-77,1)	74,7 (69,2-79,5)
	HSIL/CIN3+	28	^b	77,5 (69,4 – 83,9)	72,7 (66,7 – 77,9)
Genotipado VPH16/18, citología (ASC-US+) si positivo para otros genotipos no VPH16/18	HSIL/CIN2+	12	53,5 (44,6 – 68,8)	82,6 (79,2 – 85,5)	55,4 (48,2 – 62,4)
	HSIL/CIN3+	9	^b	85,8 (72,1 – 84,2)	67,5 (60,1 – 72,4)

^a La tasa de derivación es la proporción de VPH positivos con una prueba de triaje positiva.

^b La tasa de derivación no se proporciona porque debería ser la misma que para HSIL/CIN2+.

El umbral de anormalidad citológica fue de ASC-US+.

ASC-US+: células escamosas atípicas de significado indeterminado o peor resultado; IC: intervalo de confianza; HSIL/CIN2+: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor; HSIL/CIN3+: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o peor; VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo; RIC: rango intercuartílico.

Tabla adaptada del IARC Handbook 2022.⁵

Tabla 7. Fases que considerar en el proceso de calidad de la citología cervical

FASE PREANALÍTICA: toma de muestra, petición y transporte

FASE ANALÍTICA: procesamiento en el laboratorio e interpretación morfológica

FASE POST-ANALÍTICA: elaboración y emisión del informe con el resultado de la prueba

Tabla creada a partir de la Guía 2022 de la AEPCC.¹

Las tres fases deben estar sometidas a sus correspondientes controles de calidad para generar indicadores que permitan optimizar todo el proceso de forma sistemática e identificar posibles áreas de mejora.

Existen diversos indicadores que se pueden adaptar en el proceso de validación interno de cada servicio de anatomía patológica¹ (Tabla 8).

En este capítulo se aborda el control de calidad de la citología en la fase analítica.

Tabla 8. Indicadores más habituales en el proceso de calidad de la citología cervical

Número de muestras citológicas rechazadas por cualquier motivo	<1%
Número de peticiones y muestras correctamente identificadas	>99%
Tasa de concordancia citotécnico-citopatólogo en lesiones HSIL/CIN2+	>90%
Falsos negativos	<5%
Lectura citológica por citotécnico en 8 horas	<80

Recomendaciones

Revisión y registro de citologías previas negativas en los casos positivos

Registro y evaluación de discrepancias citohistológicas

Tabla creada a partir de la Guía 2022.¹

La necesidad de mejorar estos controles persiste incluso en ámbitos con una excelente infraestructura.⁶¹ La implantación de la prueba VPH, como prueba primaria de cribado, tiene un impacto sobre el laboratorio de patología, con un descenso del número de citologías a procesar y un cambio en las características de estas: 1) la citología como prueba de triaje en mujeres con una prueba VPH positiva, y/o 2) la citología como prueba primaria en mujeres entre los 25-29 años, muchas de las cuales estarán vacunadas frente al VPH antes de los 15 años. Estos cambios afectarán no solo a las características de las citologías, sino también a las infraestructuras organizativas de los servicios. Todo ello puede conllevar alteraciones que afecten la calidad del resultado de una técnica que siempre ha requerido controles de calidad estrictos.

3.2.4.1. Programa de Control de la Calidad en citología cervical: Q-Pap Morfológico

Como respuesta a este cambio de paradigma y con el interés de garantizar la mejor calidad del examen citológico, los servicios de anatomía patológica se han adaptado a los requerimientos que exigen las normas para la calidad y la competencia de los laboratorios clínicos (UNE-ISO 15189), incorporando a su rutina el concepto de evaluación interna y externa, así como implementando la microscopía digital con un soporte de Inteligencia Artificial (IA), que permite el automatismo y evita los errores debidos a la fatiga, aunque su uso todavía no es universal.

Desde SEC se ha impulsado un programa que permite dimensionar la situación de los laboratorios que realizan citología cervical, evaluar los cambios tras un primer proceso de evaluación e instaurar una metodología de trabajo que mejore la citología en sus indicaciones. En este marco, ha emprendido un proceso de acreditación para la norma ISO/IEC 17043:2023 como proveedor de ensayos de aptitud, documentando su alcance para la evaluación de pruebas diagnósticas en la patología tumoral y no tumoral del cuello uterino dentro de los programas de cribado. Este proceso ha culminado con éxito con la concesión, por parte de ENAC, de la acreditación número 19/PPIO26 al Programa Q-Pap de Control de Calidad en Citología Ginecológica (Q-Pap Morfológico y Q-Pap Molecular). En el momento de la publicación de esta guía, la SEC es la única sociedad científica de citología en Europa acreditada para realizar



ejercicios de intercomparación ajustados a los requerimientos de los programas de cribado de cáncer de cuello uterino.

Objetivo y metodología del Programa de Control de Calidad (Q-Pap)

El objetivo de este programa es organizar un ejercicio de inter-comparación para los profesionales y los laboratorios que realizan diagnósticos con citología líquida y con técnicas moleculares con el fin de obtener información externa y que, tal como dice la norma “la validación de su procedimiento y su estrategia de control interno de calidad sean suficientemente eficaces y puedan asegurar, con cierto grado de confianza, que no tienen sesgo en sus resultados de rutina”.

El programa Q-Pap ofrece dos rondas diagnósticas de ocho casos cada una, seleccionados por expertos, con una concordancia diagnóstica, entre ellos, del 100% y una correspondencia citología/biopsia en todos los casos más allá de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), procedentes de servicios de anatomía patológica acreditados con UNE-EN-ISO 15189 para la evaluación de la citología cérvico vagina.

De esta manera se configura un panel de 16 casos anonimizados, con información clínica relevante que son visualizados y sometidos a interpretación, ajustada a las diez categorías diagnósticas propuestas en la clasificación de Bethesda.⁶² El ejercicio se realiza mediante imágenes digitalizadas (<https://sec.smartzoom.com/>) distribuidas de manera homogénea a todos los participantes. Una vez concluidas las dos rondas cada participante recibe un informe atendiendo a los parámetros de evaluación propuestos por el programa.

Los resultados obtenidos se muestran en el [anexo 2](#).

3.2.4.2. Digitalización de imágenes citológicas y trazabilidad de la muestra

Actualmente se dispone de distintos tipos de tecnología sanitaria para el cribado automatizado de las muestras citológicas cervicales que, a diferencia del análisis manual (AM), se centran en la competencia de los/as profesionales de la citología para localizar los campos o las imágenes de interés previamente identificadas por los algoritmos de selección:

a) Sistema Analógico, incluye Sistemas de Lectura Automatizada

Los sistemas analógicos tienen como ventajas: 1) una mayor eficiencia, 2) la disminución de los campos microscópicos a estudiar, 3) permitir una atención más sostenida lo que repercute en un aumento de la sensibilidad, 4) mayor eficacia en la interpretación de las citologías, 5) mayor tiempo dedicado a los casos alterados, 6) menor fatiga y 7) mayor satisfacción, que conlleva a un incremento en la productividad y mejora en el rendimiento general del laboratorio.

Ofrecen un rendimiento diagnóstico estadísticamente equivalente al AM. La introducción de un sistema de lectura automatizada (SLA) se justifica en términos económicos y de eficiencia (disminución de un 40% del tiempo de microscopio) cuando se alcanza la máxima capacidad del sistema utilizado. Este sistema fue efectivo en los controles de calidad citológicos, aportando mejor capacidad para discriminar los casos alterados. Sin embargo, no todos los estudios han podido comprobar estos datos para poder concluir que aporta una mejora global de la sensibilidad y la especificidad en todas las variables diagnósticas cuando se compara con el AM.⁶³⁻⁶⁵

b) Sistema Digital que pueden incluir algoritmos de inteligencia artificial (IA)

La Asociación de Patología Digital define la Patología Digital (PD) como “un entorno dinámico basado en imágenes que permite la adquisición, gestión e interpretación de información patológica generada a partir de un portaobjetos digitalizado” y se basa en la capacidad de los escáneres para obtener una laminilla digital o una imagen completa del portaobjetos. The American Society of Cytopathology (ASC) junto con la International Academy of Cytology (IAC) y la Digital Pathology Association (DPA) proporcionan consideraciones prácticas y orientación relacionada con el uso de citología digital (CD) como pueden ser: su validación, implementación clínica, mantenimiento, control de calidad y regulaciones a la hora de implementarla en el laboratorio de citología.^{66,67}

Sus principales ventajas incluyen la automatización y estandarización de los procesos, reducción de los flujos de trabajo, disminución de la necesidad de manipular los portaobjetos una vez digitalizados, facilitar la distribución, el in-

tercambio, archivo y recuperación de imágenes, permitir la educación virtual, la participación en programas de calidad y marcar el comienzo de la capacidad de analizar imágenes utilizando algoritmos de IA.⁶⁸

Sus principales desafíos son el coste económico, la baja calidad de la imagen y la dificultad de interpretar las características cito-morfológicas por la adaptación que requieren los profesionales para interpretarlas escaneadas y que luego se presentan en pantalla.

Este procedimiento requiere de una validación reglada y un entrenamiento previo con el que se busca el aumento de la reproducibilidad y sensibilidad de la citología. Esto pone de manifiesto que la evaluación automatizada de las imágenes digitales y los algoritmos de IA basados en aprendizaje profundo (Deep learning) se pueden introducir en la práctica clínica de los servicios de anatomía patológica e impactar en la precisión diagnóstica más allá de la automatización, la eficiencia y la estandarización de los procesos dentro del mismo laboratorio.⁶⁹

Se deben valorar los beneficios y limitaciones del uso de esta herramienta y que debe demostrar validez clínica tal como lo define la ISO, la FDA, y el marcado CE. Además, debe situarse en un marco legal coherente y vinculante para cubrir la responsabilidad final en caso de errores, ya que la precisión de los algoritmos de IA puede ser variable en la práctica clínica.⁷⁰⁻⁷² Se recomienda incluir una nota informativa en el informe de citología que mencione el uso de la tecnología de IA como sistema de pre-screening.

c) Trazabilidad de la muestra

Se debe tener en cuenta el Plan Estratégico de Seguridad del Paciente (2015-20), promovido por el Ministerio de Sanidad y consensado con la CC.AA. y las Sociedades Científicas⁷³ que actualmente sigue vigente. Según este plan, la citología se considera una muestra biológica de origen humano irremplazable, por lo que debe estar correctamente trazada en todas sus fases. Además, siempre que sea posible, los procesos de identificación deben ser automáticos. El plan también promueve la identificación inequívoca del paciente y de sus documentos clínicos.

Si las muestras deben trasladarse entre distintos laborato-

rios, como de microbiología a anatomía patológica, puede existir un riesgo de pérdida de la trazabilidad. En caso de que este traslado sea inevitable, debido a la organización del sistema sanitario local, se deben extremar las medidas de control para asegurar la trazabilidad de manera rigurosa en todo momento.

3.2.4.3. Adaptación del laboratorio clásico de citología al nuevo paradigma con la introducción generalizada del cribado con VPH

Los retos para los laboratorios de citología giran en torno a la directriz nacional del cribado poblacional mediante la detección del VPH como prueba primaria, la sustitución de la citología convencional por la líquida, la autotoma como método de recogida de muestra, la introducción de pruebas moleculares complementarias y la integración de los sistemas de pre-screening analógico o digital en la rutina de trabajo. Esto conlleva: 1) la realización de un menor número de citologías y 2) la exigencia de un mayor grado de experiencia de los/as profesionales de la citología en la detección de lesiones en pacientes con la prueba VPH positiva.⁷⁴

En cuanto a las tecnologías digitales y al uso de la IA en salud, la OMS recomienda preservar la autonomía del paciente que, en el contexto de la atención de salud, significa que los seres humanos deberían seguir siendo dueños de los sistemas de atención de salud y de las decisiones médicas.⁷⁴

El tipo de solución basada en IA genéricamente conocido como “toma de decisiones basadas únicamente en un proceso automatizado” no se recomienda, siendo necesario tener en cuenta la revisión o valoración de un patólogo. Además, el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) garantiza el derecho a no ser sometido a decisiones automatizadas.

Los gobiernos, los proveedores y los diseñadores deben trabajar conjuntamente para abordar los estándares de calidad, las preocupaciones éticas y de derechos humanos en cada etapa de la concepción, desarrollo y despliegue de una tecnología basada en la IA. En términos generales este es un tema abierto y dinámico que genera gran expectativa, sobre el que se están tomando grandes decisiones a nivel europeo en el marco de la legislación.

Recomendaciones

- La citología en medio líquido es preferible a la citología convencional. La citología convencional es una opción aceptable y transitoria mientras se implementa la citología en medio líquido.

Criterios de buena práctica clínica.

- Se recomienda el uso de la citología en medio líquido para el cribado primario de CCU en mujeres de 25 a 29 años, repetida en intervalos de 3 años si el resultado es negativo.

Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.

- La citología puede ser utilizada en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva.

Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación moderado.

- Los laboratorios o unidades, donde se realice la lectura de la citología, deben estar acreditados por un organismo autorizado para asegurar la máxima calidad del diagnóstico.

Criterios de buena práctica clínica.

- La participación en programas de evaluación de la calidad, como Q-Pap, puede mejorar la calidad de la lectura citológica y facilitar la corrección de errores.

Criterios de buena práctica clínica.

- El uso de IA en la lectura citológica debe estar sujeto a procesos validados e integrarse en los límites adscritos a diagnósticos basados en IA.

Criterios de buena práctica clínica.

- Se recomienda garantizar la trazabilidad rigurosa de las muestras en todas sus fases, preferiblemente con procesos de identificación automáticos, y extremar las medidas de control si deben trasladarse entre distintos laboratorios o unidades.

Criterios de buena práctica clínica.

3.3. PRUEBAS MOLECULARES EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO

La mayoría de las guías y programas de cribado recomiendan el triaje de mujeres VPH positivas con citología asociada o no al genotipado VPH. Recientemente, diversos estudios han mostrado que otras pruebas inmunocitoquímicas o moleculares podrían resultar también útiles como triaje.

En este capítulo se analiza el valor en el triaje de mujeres VPH positivas de la detección de p16/ki67 o tinción dual y las pruebas basadas en la metilación de promotores celulares o virales.

3.3.1. Tinción dual p16/Ki67

La tinción dual para p16/Ki67 es una técnica inmunocitoquímica que se realiza sobre citología líquida y detecta células con expresión simultánea de p16INK4a (p16), una proteína supresora de tumores que interviene en el control del ciclo celular, y Ki67, una proteína de expresión nuclear, que se expresa en las células en fase de proliferación.

La sobreexpresión de p16 es un marcador indirecto de infección VPH con capacidad de transformación que identifica las células en las que la infección viral está alterando el ciclo celular. La oncoproteína viral E7, se une a la proteína celular pRb, implicada en el control del ciclo celular, y la inactiva promoviendo la replicación celular. Esto provoca una sobreexpresión de p16 en el núcleo y en el citoplasma, que se traduce en el intento celular de frenar la replicación. Ki67, por el contrario, se expresa en el núcleo de las células durante todas las fases activas del ciclo celular, por lo que se considera un marcador de replicación celular.

En condiciones normales, las proteínas p16 y Ki67 son mutuamente excluyentes, por lo que la detección conjunta de ambas en una misma célula es un marcador subrogado de infección VPH con capacidad de inducir la transformación oncogénica, y, por lo tanto, se asocia a un mayor riesgo de HSIL/CIN2+. ⁷⁵⁻⁷⁷

La tinción dual, en comparación con la citología cervical, ha demostrado una menor variabilidad intra e inter-observador. ^{78,79} En el trabajo de McMenamin et al. ⁷⁹ el acuerdo intra e inter-observador fue de 82,8% y un 94,9% (kappa 0,65 - 0,91) para la citología y de 89,2% y un 93% (kappa 0,83 - 0,88), respectivamente, para la tinción dual. Comparativamente, en el ASC-US/LSIL Triage Study la reproducibilidad de la citología fue limitada, con una kappa del 0,56. ⁸⁰ Por el contrario, la reproducibilidad de la tinción dual fue algo inferior a la de las pruebas ADN del VPH, que tienen una menor variabilidad inter- e intra-observador, con valores de kappa superiores a 0,9. ⁸¹ A pesar de esta menor variabilidad de la tinción dual, hay que tener en cuenta que el análisis manual de los resultados sigue implicando una valoración colorimé-

trica más o menos subjetiva.⁷⁸ En este sentido, algunos trabajos apuntan que su interpretación podría mejorarse con la automatización de la lectura basada en algoritmos de IA y bases de datos de imágenes siguiendo los principios del Deep-learning.^{69,82}

La tinción dual, a pesar de tener mejor reproducibilidad que la citología, presenta un porcentaje de resultados inadecuados que oscila entre un 10% y 34%.^{76,83} Diversos trabajos apuntan que la interpretación, y en consecuencia la tasa de resultados inadecuados de la tinción dual podría verse influida por diferentes variables asociadas a la toma de muestra, el rendimiento de la técnica y las características de la población cribada. El porcentaje de resultados inadecuados de la tinción dual se incrementa con la edad, especialmente en la menopausia, debido a la peor calidad de la muestra (por ejemplo, en citologías inadecuadas o con escasa celularidad).^{83,84} Así, esta técnica muestra mejor rendimiento para la detección de HSIL/CIN2+ en mujeres premenopáusicas.⁸⁴

3.3.1.1. Tinción dual en el triaje de las mujeres con prueba VPH positiva

Varios estudios han evaluado la tinción dual en el triaje en mujeres con infección VPH, comparando su rendimiento y exactitud diagnóstica con la citología o genotipado limitado (VPH16, VPH18 y el conjunto de otros genotipos de alto riesgo). Se halló mayor sensibilidad y VPN de la tinción dual frente a la citología para la detección de HSIL/CIN3+, lo que permite una mejor estratificación del riesgo, y plantea ampliar los intervalos de cribado en mujeres con infección VPH y tinción dual negativa sin perder exactitud diagnóstica^{76,85-92} (Tabla 9). En el estudio prospectivo IMPACT,⁹² con más de 35.000 mujeres, la tinción dual, mostró mayor sensibilidad y menor especificidad que la citología en el triaje, y resultó ser más sensible y específica que el genotipado limitado.

Algunos trabajos han evaluado la exactitud diagnóstica de estrategias de triaje combinando la tinción dual con otros marcadores moleculares como el genotipado limitado, reportando una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HSIL/CIN3+ del 90% y el 80% respectivamente.^{87,92} Algunos estudios han comparado estrategias de triaje con tinción dual de lectura automatizada. Un estudio reciente, con más de 4.000 pacientes comparó la citología conven-

cional, la tinción dual manual y la tinción dual automatizada en mujeres VPH positivas.⁶⁹ Se tomaron dos puntos de corte para la positividad en la tinción dual automatizada (una o más células positivas vs. dos o más células positivas). La tinción dual mostró una sensibilidad igual o superior a la citología para HSIL/CIN3+, reduciendo el número de colposcopias. La estrategia con mayor sensibilidad fue la tinción dual automatizada con punto de corte de una o más células, que mostró una mejor especificidad.

La tinción dual se plantea también como posible estrategia de triaje en mujeres vacunadas. A pesar de la falta de estudios, los datos existentes apuntan a que la tinción dual podría identificar a aquellas con mayor riesgo de HSIL/CIN3+ y reducir el número de colposcopias.⁶⁹

Desde el año 2020, la tinción dual está aprobada por la FDA como prueba de triaje en los programas de cribado del CCU basados en la prueba VPH. Ahora, con mayor evidencia científica, también la recomienda la ASCCP como una estrategia de triaje alternativa a la citología en la evaluación de mujeres positivas para VPH no 16/18.,⁹¹ aunque únicamente es aplicable al sistema CINtec PLUS Cytology (Roche Diagnostics). La OMS, en el año 2024, publicó sus recomendaciones en referencia al uso de la tinción dual, dando opción a utilizarla solo como prueba de triaje en mujeres VPH positivas siempre que la infraestructura sea la adecuada y asumiendo que los costes de la tinción dual son los de la citología de triaje.² Sugiere utilizarla solo en muestra recogidas por profesionales y dada la escasa evidencia existente en población que convive con el VIH no formula ninguna recomendación acerca de su uso en la esta población.

3.3.1.2. Tinción dual como prueba de triaje en las mujeres con citología ASC-US o LSIL

Un metaanálisis comparó el triaje de las mujeres con ASC-US o LSIL mediante tinción dual vs la prueba VPH. La tinción dual fue menos sensible para HSIL/CIN3+ que la prueba VPH (88% vs 98% en mujeres con citología ASC-US y 96% vs 100% en mujeres con LSIL), pero más específica (72% vs 47% en mujeres con ASC-US y 45% vs 22% en mujeres con LSIL)⁷⁷ (Tabla 10). Estos datos sugieren que en el triaje de mujeres con citología ASC-US/LSIL la tinción dual es una prueba eficiente con mayor especificidad y valor predictivo positivo (VPP) que la prueba VPH.⁹⁸

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad para HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ de la tinción dual en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva

Autor	N	Estrategia	Diagnóstico	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
Petry 2011 ⁸⁵	425	Triage VPH+/citología-	HSIL/CIN2+	91,9 (78,1-98,3)	82,1 (72,9-89,2)
			HSIL/CIN3+	96,4 (81,7-99,9)	76,9 (67,6-84,6)
Uijterwaal 2014 ⁸⁶	847	Triage VPH+/citología-	HSIL/CIN2+	68,8 (53,7-81,3)	72,8 (67,9-77,3)
			HSIL/CIN3+	73,3 (44,9-92,2)	70,0 (65,2-74,6)
Wentzensen 2015 ⁹⁰	1.509	Triage VPH+/citología-	HSIL/CIN2+	70,7 (54,3-83,4)	70,8 (67,2-74,3)
			HSIL/CIN3+	81,3 (53,7-95)	69,6 (66,0-73,0)
Wright 2017 ⁷⁶	7.727	Triage VPH+	HSIL/CIN2+	70,3 (65,3-74,9)	75,6 (74,0-77,1)
			HSIL/CIN3+	74,9 (69,0-80,2)	74,1 (72,5-75,7)
		Triage VPH+ no 16/18	HSIL/CIN2+	82,8 (78,6-86,5)	58,8 (57,0-60,5)
			HSIL/CIN3+	86,8 (81,9-90,8)	57,4 (55,7-59,2)
Wentzensen 2019 ⁹³	3.225	Triage VPH+	HSIL/CIN2+	82,8 (79,4-86,2)	55,7 (53,9-57,6)
			HSIL/CIN3+	88,6 (84,5-92,6)	53,1 (51,3-54,9)
El-Zein 2021 ⁹⁴	1.158	Triage VPH+	HSIL/CIN2+	85,0 (77,7-90,6)	41,0 (30,0-52,8)
			HSIL/CIN3+	86,4 (77,0-93,0)	31,5 (23,7-40,3)
Giorgi Rossi 2021 ⁹⁵	3.147	Triage VPH+	HSIL/CIN2+	78,0 (70,9-84,0)	74,7 (72,9-76,5)
			HSIL/CIN3+	85,1 (76,3-91,6)	--
Gustinucci 2022 ⁹⁶	4.757	Triage VPH+	HSIL/CIN2+	75,8 (72,1-79,2)	80,2 (78,9-81,5)
			HSIL/CIN3+	85,0 (80,5-88,7)	--
Stanczuk 2022 ⁹⁷	385	Triage VPH+	HSIL/CIN2+	77,7 (63,1-83,7)	74,2 (68,6-79,1)
			HSIL/CIN3+	81,8 (66,8-91,3)	70,3 (64,8-75,3)
		Triage VPH+ no 16/18	HSIL/CIN2+	89,3 (79,5-95,0)	56,6 (50,6-62,5)
			HSIL/CIN3+	93,2 (80,3-98,2)	52,6 (46,9-58,2)
Wright 2022 ⁹²	5.250	Triage VPH+	HSIL/CIN2+	86,5 (83,3-89,1)	57,5 (55,8-59,1)
			HSIL/CIN3+	89,5 (84,9-92,9)	54,0 (52,4-55,6)
		Triage VPH+ no 16/18	HSIL/CIN2+	83,0 (78,4-86,8)	56,8 (54,8-58,8)
			HSIL/CIN3+	86,0 (77,5-91,6)	53,7 (51,8-55,6)
Ovestad 2023 ⁹⁷	1.763	Triage VPH+	HSIL/CIN2+	82,7 (78,7-86,1)	65,9 (62,9-68,7)
			HSIL/CIN3+	84,4 (80,1-87,8)	63,5 (60,6-66,3)
		Triage VPH+ no 16/18	HSIL/CIN2+	76,7 (70,5-81,9)	67,0 (63,7-70,1)
			HSIL/CIN3+	79,7 (73,0-85,0)	65,7 (62,4-68,8)

HSIL/CIN2+: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor; HSIL/CIN3+: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o peor; IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo.

Tabla 10. Sensibilidad y especificidad diagnóstica de la tinción dual y la prueba del ADN del VPH en el triaje de ASC-US/LSIL para la detección de HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+

Test	Citología	Diagnóstico	N.º estudios	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
Tinción dual	ASC-US	HSIL/CIN2+	13	84 (77-89)	77 (70-82)
		HSIL/CIN3+	5	88 (58-98)	72 (67-76)
	LSIL	HSIL/CIN2+	18	86 (82-89)	66 (59-72)
		HSIL/CIN3+	6	96 (88-98)	47 (36-58)
Prueba VPH (ADN) ^a	ASC-US	HSIL/CIN2+	25	93 (91-95)	45 (38-53)
		HSIL/CIN3+	14	98 (85-100)	47 (39-56)
	LSIL	HSIL/CIN2+	25	95 (94-96)	27 (23-33)
		HSIL/CIN3+	13	100 (95-100)	22 (19-25)

^aExactitud agrupada para 6 pruebas VPH (Abbott RealTime hrHPV, BD Onclarity, Cervista, Cobas 4800, HC2 y Linear Array). ASC-US: Atipia de células escamosas de significado indeterminado; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL/CIN2+: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor; HSIL/CIN3+: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o peor; IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo. Tabla adaptada de Peeters et al. 2019.⁷⁷

3.3.1.3. Fortalezas y limitaciones de la tinción dual

La tinción dual se recomienda por la OMS como opción en los algoritmos de triaje.² La evidencia de su buen rendimiento en el triaje primario (en mujeres con prueba VPH positiva) o secundario (combinada con el genotipado limitado y/o la citología) proviene de estudios en EE. UU. donde su aplicación es más extensa. La tinción dual permite estratificar el riesgo de HSIL/CIN3+ subyacente y/o a medio plazo dentro de estrategias de cribado basadas tanto en la detección del VPH como en la citología.⁹¹ Existe poca evidencia del coste-efectividad para su uso en el triaje de VPH. Los costes de la prueba pueden variar y ser muy dependientes según la infraestructura disponible. Tantitamit et al. en 2020⁹⁹ reportaron un coste-efectividad favorable, aunque el modelo fue sensible al coste de la prueba. Los modelos de coste-efectividad publicados en la guía de la OMS asumieron un coste de la tinción dual equiparable al de la citología cervical lo que posiblemente es una infraestimación del coste real. En España, faltan estudios de coste-efectividad para el uso de la tinción dual.

Aunque la reproducibilidad de la tinción dual es superior a la de la citología, su aplicación en la práctica clínica ha sido limitada en Europa. La interpretación manual, el incremento de costes y la falta de estándares de calidad para su evaluación han dificultado la inclusión en los programas de cribado. La

lectura automatizada de alta sensibilidad está en proceso de validación y requiere un equipamiento y una formación específica. Esta técnica podría ser útil para el seguimiento de recurrencias, aunque la evidencia en este punto es muy limitada.

Finalmente, el porcentaje de resultados inadecuados entre un 10% y 34%^{76,83} especialmente en mujeres menopaúsicas, podría representar una objeción para su uso en esta población.

Recomendaciones

- La tinción dual puede utilizarse, como opción aceptable, en el triaje de mujeres con una prueba VPH positiva.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
- Es importante considerar estudios de coste-efectividad para el uso de la tinción dual en nuestro entorno.
Criterios de buena práctica clínica.
- Se recomienda su uso en muestras recogidas por el profesional.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
- Actualmente, no se recomienda su uso en mujeres que conviven con el VIH por falta de evidencia.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.



3.3.2. Metilación de promotores

La metilación del ADN es un proceso por el cual se añaden grupos metilo al ADN modificando su función cuando se encuentra en el gen promotor. La metilación de promotores génicos es un mecanismo epigenético, no mutagénico y reversible, fundamental en el control de la expresión de genes implicados en el crecimiento, la diferenciación, y la muerte celular. La ausencia de metilación del ADN en un promotor génico permite la plena expresión del gen, mientras que su metilación se correlaciona con su silenciamiento.^{100,101} En muchos tumores malignos se observa una hipermetilación en los nucleótidos de los promotores, lo cual se asocia a una represión de la transcripción de los genes que están bajo su control. La metilación del promotor es uno de los mecanismos más importantes de pérdida de función de determinados genes supresores de tumores y es una de las alteraciones epigenéticas más precoces en la transformación oncogénica, por lo que también puede constituir un marcador temprano de transformación maligna.¹⁰¹

En el CCU determinados patrones de metilación de varios promotores génicos (tanto de genes humanos como del genoma del VPH) se han asociado con la persistencia de la infección, el riesgo de HSIL/CIN3+ y la progresión de las lesiones cervicales.^{102,103}

3.3.2.1. Detección de la metilación del ADN

La detección de la metilación de promotores puede realizarse mediante métodos moleculares en diferentes tipos de muestras (tejido cervical, citología en medio líquido, muestra de autotoma vaginal e incluso orina).^{104–107}

La mayoría de los métodos requieren un paso de conversión de bisulfito, una reacción química de bisulfito de sodio con el ADN que convierte las citosinas no metiladas en uracilo, mientras que las citosinas metiladas permanecen sin cambios. La PCR cuantitativa específica de metilación (MS-PCR) es la prueba más comúnmente utilizada para detectar la metilación de secuencias específicas, ya que requiere una cantidad mínima de ADN, es adecuada para entornos de alto rendimiento y es altamente reproducible.¹⁰⁸

Otro método sensible pero menos extendido para aplicaciones clínicas es la pirosecuenciación, que proporciona un nivel absoluto de metilación.

3.3.2.2. Metilación en HSIL/CIN3+

El perfil de metilación del ADN de determinados genes en muestras cervicales es una herramienta prometedora para identificar a mujeres con lesiones clínicamente relevantes. Los niveles de metilación de las regiones promotoras de genes específicos aumentan con el aumento del grado de lesión y son extremadamente altos en el CCU.^{109,110}

Los estudios observan que a medida que progresa la lesión, las alteraciones genéticas y epigenéticas se acumulan, de forma que es probable que niveles altos de metilación estén asociados con lesiones cervicales avanzadas asociadas a infecciones más persistentes y, por lo tanto, con mayor riesgo de progresión a CCU¹⁰⁵ (Figura 3).

El rendimiento clínico de los perfiles de metilación de algunos genes para la detección de HSIL/CIN3+ también se ha evaluado en mujeres que conviven con el VIH. Estudios con los genes FAM19A4/miR124-2,¹¹¹ EPB41L3¹¹² y CADM1/MAL/miR124-2^{111,113} han obtenido resultados acordes a los encontrados en mujeres no infectadas con VIH, sugiriendo que elevados niveles de metilación están asociados con lesiones cervicales premalignas y a un mayor riesgo de progresión a CCU.^{111–114}

3.3.2.3. Metilación como prueba de triaje en mujeres con prueba VPH positiva

Una de las aplicaciones más evaluadas de la metilación es en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva. En la Tabla 11 se muestra el análisis de sensibilidad y especificidad global de los estudios publicados sobre metilación del ADN como herramienta de triaje para la detección de HSIL/CIN3+ en mujeres con prueba VPH positiva.¹⁰²

Los genes más frecuentemente estudiados en el triaje son CADM1, FAM19A4, MAL y miR124-2^{113,115–117} y los resultados en general encuentran una sensibilidad y una especificidad aceptable para la identificación de HSIL/CIN3+.

Los perfiles de metilación se han evaluado como triaje en autotomas, tanto vaginales como de orina. El rendimiento es ligeramente inferior para HSIL/CIN3+ en autotomas en comparación con las muestras tomadas por el profesional sanitario (Tabla 12).

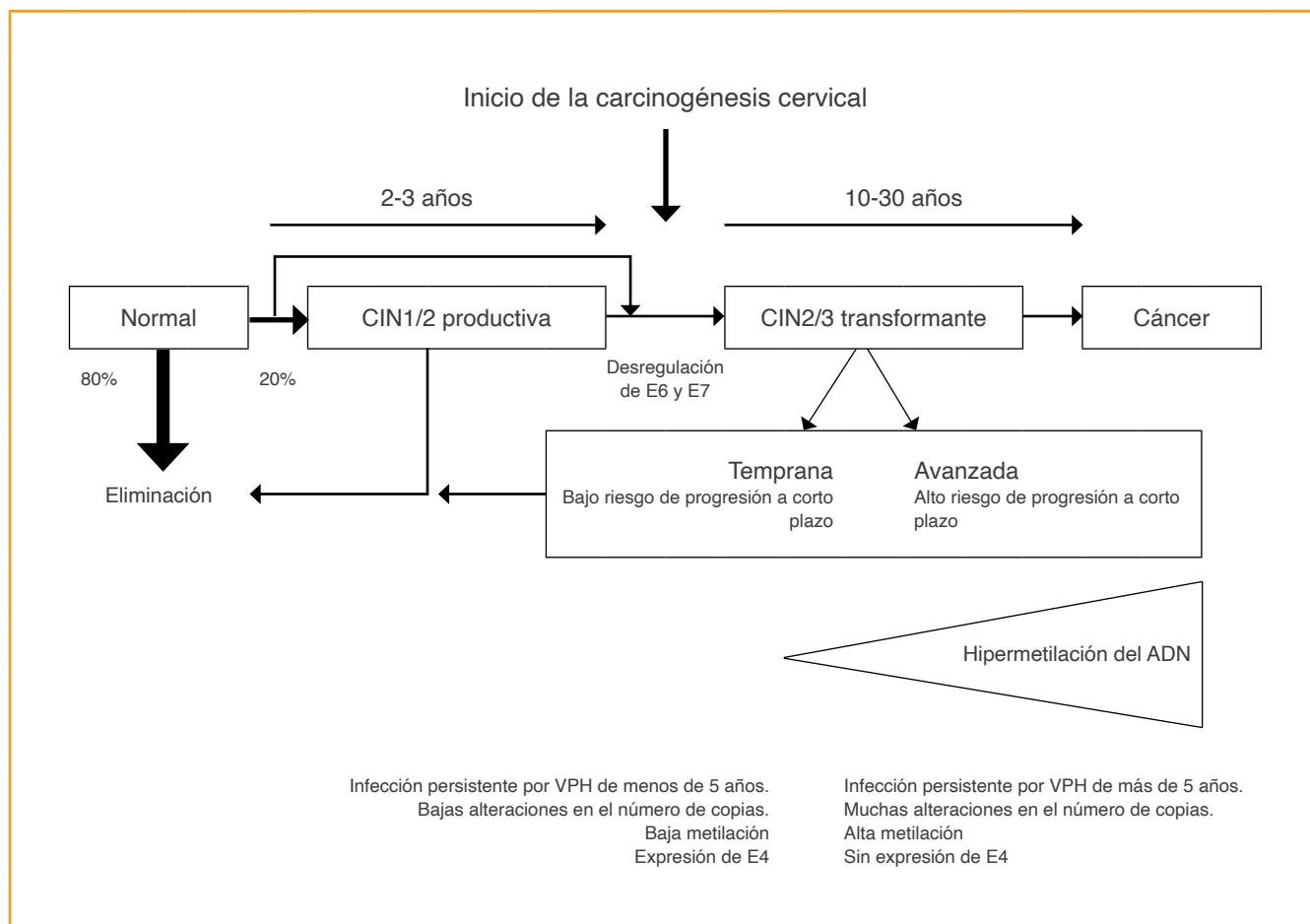


Figura 3. Acumulación de alteraciones génicas y epigenéticas asociadas a la progresión de las lesiones secundarias a la infección por VPH

Se estima que un 80% de las infecciones VPH de alto riesgo son eliminadas mediante una respuesta inmune efectiva sin causar anomalías celulares, son las infecciones transitorias. El otro 20% pueden progresar y dar una neoplasia intraepitelial cervical (CIN) productiva (principalmente LSIL/CIN1 y un subgrupo de HSIL/CIN2), que en su mayoría regresan espontáneamente en 1 o 2 años. Sin embargo, las infecciones que progresan se caracterizan por la expresión desregulada de E6 y E7 y están asociadas con HSIL/CIN2/3 transformante que tiene una duración variable e incluye tanto lesiones progresivas como regresivas. Los datos actuales apoyan la división de las lesiones de CIN2/3 transformante en lesiones transformantes tempranas, caracterizadas por una infección por VPH de menos de 5 años, con pocas alteraciones en el número de copias, bajos niveles de metilación y con expresión de E4. Las lesiones transformantes avanzadas son infecciones de 5 años o más, con muchas alteraciones en el número de copias similares al cáncer, altos niveles de metilación y sin expresión de E4 y un mayor riesgo de progresión. Figura y textos adaptados de Kremer et al. 2020.¹⁰³

Tabla 11. Sensibilidad y especificidad de la metilación para la detección de HSIL/CIN3+ en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva

Tipo de estudio	N	Prevalencia agrupada	Sensibilidad agrupada	95% IC	Especificidad agrupada	95% IC
Todos los estudios	16.669	24%	78%	(75–81)	77%	(73–80)
Estudios que incluyen CADM1, MAL, FAM19A4, miR124-2a	7.202	14%	72%	(68–76)	72%	(67–76)
Estudios con una especificidad reportada superior a 70%	3.655	17%	69%	(63-74)	74%	(70-77)

Los datos se resumen agrupando los valores de los distintos indicadores. Tabla adaptada de Salta et al. 2023.¹⁰²

Tabla 12. Sensibilidad y especificidad de la metilación para la detección de HSIL/CIN3+ en el triaje de mujeres con prueba VPH positiva según método de recogida de muestra

Método recogida muestra	N	Prevalencia agrupada	Sensibilidad agrupada	IC95%	Especificidad agrupada	IC95%
Muestra tomada por profesional	6.676	18%	81%	(76–85)	75%	(70–79)
Autotoma	3.006	19%	72%	(63–80)	70%	(60–78)

Tabla adaptada de Salta et al. 2023.¹⁰²

3.3.2.4. La metilación como prueba de salida del programa de cribado del cáncer de cuello del útero

Una proporción significativa de mujeres con CCU incidentes están fuera de la edad de cribado (más allá de los 65 años), donde algunas lesiones cervicales pueden no ser detectadas por la prueba VPH o por la citología, debido a una mayor frecuencia de lesiones negativas para VPH y a una menor sensibilidad de la citología en edades avanzadas.^{118,119} Se ha reportado, por ejemplo, que el 90% de los CCU negativos para VPH eran positivos para la metilación FAM19A4/miR124-2.¹²⁰ Por ello, algunos trabajos sugieren que podría ser una opción combinar la prueba VPH con el análisis de metilación en la última ronda de cribado, refiriendo a colposcopia a todas las mujeres positivas en cualquiera de las pruebas.¹⁰³

3.3.2.5. Fortalezas y limitaciones de las pruebas de metilación

A pesar de que el análisis del rendimiento de las pruebas de metilación como parte de las estrategias de cribado (en el triaje, como prueba de seguimiento o finalización del cribado...) muestran buena sensibilidad y especificidad (en torno al 80%), su aplicación en la práctica clínica no se ha establecido todavía. Los motivos son:

1. Diferentes pruebas analizadas evalúan la metilación de genes diferentes (CADM1, MAL y miRNA124-2, FAM19A4, ASTN1, DLX1, ITG4, RXFP3, SOX17 y ZNF671, EPB41L3, HPV16L1, HPV16L2, HPV18L2, HPV31L1 y HPV33L2...), sea de forma individual o agrupada, dificultando en gran manera la valoración del riesgo asignado a cada resultado y por lo tanto su aplicación dentro de un “programa de cribado basado en el riesgo”.

2. Algunas pruebas valoran la metilación de genes virales, otras de genes humanos y otras la combinación de ambos.
3. No se han establecido criterios de validación o estandarización, y ello es fundamental dentro de un programa de cribado, cuyos criterios de calidad para los diferentes procesos, incluyendo las pruebas utilizadas, deben estar bien definidos, ser medibles y disponer de análisis de costo-efectividad favorables.

La falta de acuerdo sobre los genes a analizar, la no estandarización de las diferentes pruebas de metilación, y el escaso conocimiento del riesgo asignado al resultado (tanto riesgo inmediato de HSIL/CIN3, como el riesgo a largo plazo), plantea serias dificultades para introducir las pruebas de metilación en los programas de cribado.

Recomendaciones

Las pruebas de metilación en el cribado del CCU (triaje, prueba de seguimiento o finalización del cribado, etc.) no están establecidas en la práctica clínica. Faltan estudios de coste-efectividad para su valoración como prueba de uso poblacional.

4. La autotoma vaginal como método de recogida de muestra para la prueba VPH

4.1. LA AUTOTOMA VAGINAL

En un cribado con autotoma, es la participante quien realiza su propia toma de células cérvico-vaginales usando un hisopo o cepillo, permitiendo un cribado del CCU de alta calidad sin necesidad de una inspección ginecológica. Esta toma permite el estudio molecular del VPH, pero no es adecuada para la evaluación de la morfología celular.

Inicialmente, su introducción en el cribado del CCU fue considerada para aumentar la participación de mujeres que no se cribaban de manera habitual siguiendo las recomendaciones establecidas.¹²¹ Posteriormente y, tras múltiples estudios comparativos que demostraron una buena concordancia con las muestras tomadas por el profesional, se amplió su uso para el cribado habitual (ver “[Validez de la autotoma](#)”).

La OMS recomienda la autotoma como una opción viable a nivel global y, sobre todo, como una opción para mejorar la cobertura del cribado a nivel mundial.³ En países de bajos recursos, la autotoma, es en muchos casos, la única posibilidad de hacer un cribado masivo en un periodo limi-

tado de tiempo.¹²¹ También se considera una opción que da más autonomía a las mujeres. La experiencia en varios países ha demostrado que la incorporación de la autotoma en los programas de cribado puede aumentar la participación. Esta estrategia permite superar diversas barreras, incluidas aquellas relacionadas con el sistema de salud (como la falta de profesionales disponibles o la dificultad para acceder a atención ginecológica), con los profesionales sanitarios (por ejemplo, la falta de tiempo en consulta o la no realización de exámenes pélvicos) y con los propios pacientes (como movilidad reducida, vaginismo, antecedentes de trauma sexual, disforia de género, incomodidad con el profesional sanitario o preferencia por la autotoma). Por tanto, la autotoma se presenta como una herramienta clave para mejorar la cobertura del cribado y garantizar un acceso más equitativo.⁶ Actualmente, su uso se está expandiendo en múltiples países, independientemente de su nivel económico^{122,123} (Figura 4).

Hay diferentes modalidades para introducir la autotoma en una población.¹²⁴ En Europa es frecuente que los dispositivos se envíen por correo o se recojan en centros médicos o

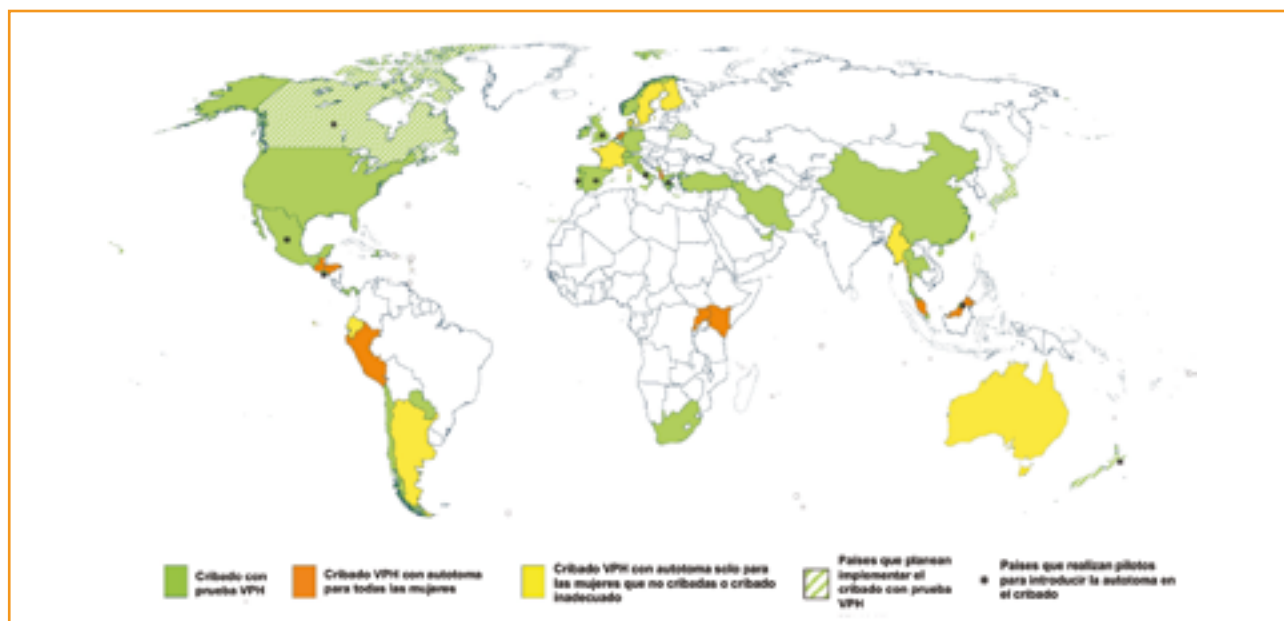


Figura 4. Implementación de la autotoma en países que recomiendan oficialmente el cribado basado en la prueba VPH

El mapa presenta la situación en relación con la implementación de la prueba VPH como prueba primaria de cribado y la autotoma en el año 2021.¹²² El patrón de color sólido indica que el país recomienda el cribado basado en VPH (ya sea solo o combinado con citología y/o VIA). El patrón a rayas indica que el país planea la introducción del cribado basado en la prueba VPH en los próximos años. Las fronteras mostradas y las designaciones utilizadas en este mapa no implican la expresión de ninguna opinión sobre el estatus legal de ningún país, territorio, ciudad o área ni de sus autoridades, ni sobre la delimitación de sus fronteras o límites. Figura adaptada de Serrano et al. 2022.²²

farmacias. Si se envían por correo, las muestras se devuelven al centro médico o farmacia más próxima. Existen diferentes dispositivos para la recogida de la muestra por la propia mujer: torundas, cepillos, hisopos, etc.¹²⁴ Algunos son en seco y otros vienen con un medio conservante. Los dispositivos tienen una confortabilidad y aceptación diferente por las pacientes y se observan resultados variables en diferentes núcleos de población, incluso se reporta una preferencia por el uso en orina,¹²⁵ aunque este uso en programas de cribado no está validado.

4.2. VALIDEZ DE LA AUTOTOMA

Existe evidencia científica robusta sobre la validez de la autotoma, en términos de sensibilidad y especificidad, para detectar lesiones precancerosas de cuello del útero en comparación con las muestras realizadas por el profesional.⁴³ Por esto, la OMS recomienda la autotoma en programas de cribado en los que se utilicen técnicas de alta sensibilidad (como la PCR o amplificación isotérmica).³ Recientemente la FDA también ha aprobado el uso de autotoma en dos técnicas basadas en PCR.⁵¹

En 2014 un metaanálisis sentó las bases sobre la eficacia de la autotoma en la detección de HSIL/CIN2+¹²⁶ y su actualización en 2018⁴³ corroboró los resultados. Se analizó la validez de la autotoma comparada con la toma del profesional, teniendo en cuenta la técnica de detección del VPH utilizada: basada en PCR o en amplificación de señal. La concordancia global entre la autotoma y la toma del profesional fue del 90,4% si la detección del VPH estaba basada en PCR frente a una concordancia del 86,7% si se utilizaban pruebas de amplificación de señal o del 82,3% cuando la prueba detectaba ARNm viral.⁴³ Por otro lado, la sensibilidad de la prueba VPH para HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+, cuando se realiza PCR, no era significativamente inferior en comparación con las muestras recogidas por el profesional (sensibilidad relativa entre las dos tomas para HSIL/CIN2+ de 0,99, IC95%: 0,97 a 1,02). La sensibilidad, en la detección con amplificación de señal, fue menor en la autotoma frente a la muestra del profesional (sensibilidad relativa para HSIL/CIN2+ de 0,85, IC95%: 0,80-0,89) (Figura 5). La especificidad fue un poco más baja en la autotoma para ambas tecnologías de detección (PCR y amplificación de señal) (especificidad relativa para HSIL/CIN2+ de 0,98, IC95%: 0,97 a 0,99 y de 0,96, IC95%: 0,93 a 0,98 para PCR y amplificación de señal respectivamente).⁴³

La OMS actualizó dicho metaanálisis llegando a estas mismas conclusiones.³

Un estudio reciente en Holanda sugiere que la autotoma con ADN del VPH podría requerir un punto de corte distinto, para paliar la ligera reducción en la sensibilidad en la detección de HSIL/CIN3+ observada al comparar muestras no apareadas tomadas por el profesional o por autotoma.¹²⁷ Sin embargo, estos resultados no han impedido que la autotoma sea una opción en el cribado de este país. En febrero de 2025, la ASCCP publicó las recomendaciones sobre el uso de la autotoma para la prueba de VPH en el cribado CCU en EE.UU.⁶ En ellas se recomienda utilizar únicamente pruebas de VPH y dispositivos de autotoma aprobados por la FDA. Aunque la guía reconoce que la prueba VPH, tanto en autotoma como en muestras recogidas por clínicos, es sustancialmente más sensible que la citología, la ASCCP recomienda un intervalo de cribado de 3 años tras un resultado negativo en autotoma. Esta medida busca garantizar la seguridad mientras se recopilan más datos que permitan evaluar con precisión los riesgos a 5 años y, ampliar el intervalo de cribado en un futuro.⁶

El impacto de un mínimo descenso en la sensibilidad para HSIL/CIN3+ en un programa poblacional, no puede ser desestimado. Dada la amplia implementación de la autotoma en programas poblacionales de cribado a nivel mundial, es muy importante que los programas incluyan mecanismos de control, tanto en la fase preanalítica (medio de transporte, almacén, resuspensión si se recoge en medio seco, etc.), como en la fase analítica (control de las mujeres con resultados VPH negativos), para asegurar una buena validez del programa en todas sus formas de intervención.¹²⁸

4.3. VALIDACIÓN DEL DISPOSITIVO DE AUTOTOMA

Es imprescindible que el dispositivo elegido este validado con capacidad de recoger suficiente celularidad y sea seguro. Esta información la debe proporcionar el fabricante del dispositivo.

El proceso de detección de VPH por autotoma debe de estar validado. Uno de los protocolos de validación más utilizado en Europa es el “Validation of Human Papillomavirus Assays and Collection Devices for Self-samples and Urine Samples” que tiene el acrónimo VALHUDES.⁵³

4.4. IMPLEMENTACIÓN

Aunque la autotoma tiene unos índices de aceptabilidad muy buenos, se observan diferencias entre poblaciones,

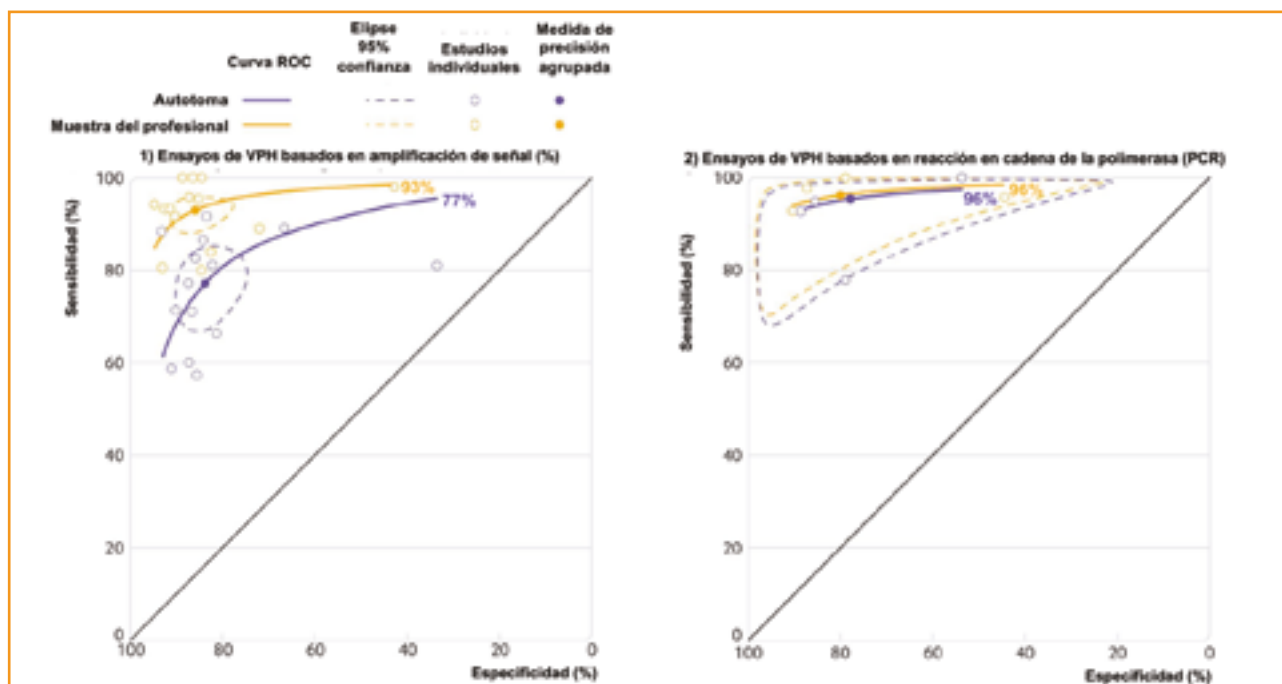


Figura 5. Metaanálisis de la precisión de la autotoma en comparación con la muestra recogida por el profesional sanitario para la detección de HSIL/CIN2+ en el cribado primario según ensayo de detección de VPH

Se incluyeron con muestras apareadas: 56 estudios de precisión y 25 ensayos aleatorizados en mujeres mal cribadas. En la gráfica 1) se muestran los estudios que utilizaron ensayos de detección de VPH basados en PCR y en la 2) se muestran los estudios que utilizaron ensayos de detección de VPH basados en amplificación de señal. Los resultados muestran que la sensibilidad de los ensayos basados en amplificación de señal fue sustancialmente más baja en la autotoma que en las muestras recogidas por el profesional sanitario. Sin embargo, la sensibilidad para la detección de HSIL/CIN2+ de la autotoma no es inferior a la de las muestras recogidas por el profesional para los ensayos basados en PCR.

VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo. Figura adaptada de Arbyn et al. 2018.⁴³

incluso dentro del mismo país y con diferentes dispositivos.¹²⁹ Por tanto, es necesario evaluar la aceptabilidad de la autotoma en la población diana, sin obviar la importancia de la información que se da a las pacientes, para fomentar su participación en todas las etapas del cribado.¹³⁰

Diversos estudios en España muestran una alta aceptabilidad de la autotoma en el cribado.¹³⁰⁻¹³² Además, estos estudios han reportado un alto retorno de muestras cuando las mujeres las recogieron en su domicilio.¹³⁰

Es importante cuantificar las muestras que obtienen resultados inválidos, ya sea porque la muestra no se toma adecuadamente,¹³³ por la presencia de inhibidores (sangre, geles vaginales) o procesamiento inadecuado de las muestras. Estos aspectos pueden aumentar los FN cuya cuantificación es difícil de estimar. No obstante, el número de muestras insatisfactorias suele ser bajo, no superando el 2%.¹³⁴

Se recomienda que la toma de muestra se realice fuera del periodo menstrual y las técnicas de detección de VPH tengan un control interno de celularidad humana (por ejemplo, β -globina) que permite validar la idoneidad de la muestra.¹²⁸

4.5. CIRCUITOS DE ENTREGA Y DEVOLUCIÓN DE DISPOSITIVOS

La autotoma debe ser fácilmente accesible y antes de su implementación se deben considerar aspectos sobre cómo se realizará la invitación, dónde se recogerá y entregará el dispositivo, que tiempo de estabilidad tiene la muestra a temperatura ambiental, etc.

El proceso de recogida de muestra debe ser simple y fácil de entender para que las mujeres puedan realizarlo en casa o en el lugar que ellas deseen. Para ello, las instrucciones sobre la recogida de muestra, almacenamiento y envío deben ser claras y detalladas.

Existen diferentes estrategias para este fin, pero las habituales en Europa son:

OPT-IN

Consiste en enviar una carta, SMS o llamada telefónica a la paciente informándole de todo el proceso: se indica el lugar para recoger el dispositivo, las instrucciones sobre la



recogida de la muestra y su devolución, y los tiempos que dispone para entregar la muestra una vez recogida.⁴³

OPT-OUT

Consiste en enviar el dispositivo directamente a todas las pacientes, junto con las instrucciones de recogida de la muestra y de devolución del dispositivo.⁴³

Si se elige un dispositivo de autotoma en seco, se deberá de ser escrupulosos con el tiempo de entrega y devolución de la muestra y evitar temperaturas altas (ej. >35°C) para garantizar una buena preservación del ADN.¹³⁵

4.6. INTERVALO ENTRE PRUEBAS

Cuando el resultado de una prueba de autotoma basada en PCR es negativo, la OMS no distingue su recomendación de la muestra tomada por el profesional y acepta un intervalo de 5 a 10 años.³ Sin embargo, en Europa la introducción de la autotoma en programas poblacionales suele ser más conservadora y se establecen intervalos de 3 a 5 años si el resultado del VPH es negativo.¹³⁶ Hoy en día, no disponemos de datos poblacionales robustos sobre el mejor intervalo entre pruebas negativas de autotoma.

4.7. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS POSITIVOS EN AUTOTOMA

La conducta clínica ante el resultado de la autotoma será el mismo que si la toma fue realizada por un profesional.¹ Ahora bien, dado que la autotoma no permite la evaluación morfológica de las células cervicales,¹³⁷⁻¹³⁹ ni, por lo tanto, realizar una citología réflex, la mujer con una prueba positiva debe acudir al centro de salud para proceder con el seguimiento apropiado por el profesional. Se están valorando

biomarcadores (por ejemplo, la tinción dual o pruebas de metilación de genes) que se puedan realizar en la muestra de autotoma de manera réflex. Sin embargo, aún no existen datos robustos de una prueba adicional que pueda evitar una visita de triaje/confirmación de patología.

Por otro lado, algunas publicaciones indican mayor pérdida de seguimiento en mujeres con autotoma, sugiriendo que la falta de contacto con el profesional en la recogida de la muestra no facilita el seguimiento adecuado de los resultados positivos.¹⁴⁰ Para evitar pérdida de seguimiento debe existir un sistema de registro activo de los casos con resultados positivos, un sistema de alertas con citaciones personalizadas de estos casos y dotar a las mujeres participantes de la información suficiente sobre todo el proceso de cribado.

Recomendaciones

- La autotoma vaginal es una opción de recogida de muestra en el cribado del CCU, siempre que se base en la detección del ADN del VPH con un ensayo basado en PCR o de mayor sensibilidad. Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
- La detección basada en ARNm en autotoma no está validada. Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación moderado.
- La toma por parte del profesional debería ser también accesible frente a dificultades para realizar autotoma. Criterios de buena práctica clínica.
- Es importante considerar la aceptabilidad de la prueba y la manera de gestionarla en la población, y realizar controles de calidad del proceso para garantizar la buena implementación de esta estrategia. Criterios de buena práctica clínica.

5. Cribado en mujeres con antecedentes de HSIL/CIN2+ o adenocarcinoma in situ

5.1. CRIBADO EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE HSIL/CIN2+

Las pacientes diagnosticadas de HSIL/CIN2+ presentan un riesgo entre 3 y 7 veces mayor que el de la población

general de padecer un CCU.¹⁴¹ Por tanto, en las pacientes diagnosticadas de HSIL/CIN2+ tanto si están tratadas como si no han recibido tratamiento, porque cumplen criterios de manejo conservador o la paciente lo rechaza, tras seguimiento, una vez vuelven al cribado primario, este debe mantenerse al menos durante 25 años, incluso si eso im-

plica superar la edad de finalización del cribado establecida.^{1,26} Si el cribado se completa durante los 25 años y aún no se ha alcanzado la edad de finalización del cribado, este debe continuar hasta alcanzar dicha edad.

5.2. CRIBADO EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)

Después del diagnóstico de un AIS, tanto si se ha realizado una histerectomía, como si se ha realizado un manejo conservador, tras volver al cribado primario después del seguimiento establecido, este se debe mantener al menos durante 25 años,^{1,26} incluso si eso implica superar la edad

de finalización del cribado establecida.^{1,26} Si el cribado se completa durante los 25 años y aún no se ha alcanzado la edad de finalización del cribado, este debe continuar hasta alcanzar dicha edad.

Recomendación

En mujeres con antecedentes de HSIL/CIN2+ tratada o con resolución espontánea o AIS, el cribado se ha de mantener durante al menos 25 años incluso si eso implica superar la edad de finalización del cribado establecida.

Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.

6. Cribado en mujeres con histerectomía

6.1. MUJERES CON HISTERECTOMÍA TOTAL QUE NO REQUIEREN CONTINUAR EL CRIBADO

Continuar con el cribado después de una histerectomía total en mujeres a las que no se les había diagnosticado previamente HSIL/CIN2+ o no se encuentra un HSIL/CIN2+ en la pieza de histerectomía no está justificado, ya que el diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) vaginal es extremadamente infrecuente en este grupo de población¹⁴² y el cáncer primario de vagina uno de los menos frecuentes del tracto genital (0,69 casos por 100.000 mujeres).^{1,13,143} Diversos estudios han evaluado el rendimiento del cribado en este grupo de mujeres, tras un seguimiento de hasta 20 años, y la tasa de alteraciones citológicas fue inferior al 1% y no se diagnosticó ningún caso de cáncer de vagina.^{1,13}

En mujeres con histerectomía total por patología benigna o por neoplasias malignas no vinculadas al VPH (ovario, endometrio, intestino, mama, etc.), sin hallazgo de HSIL/CIN2+ o AIS en la pieza quirúrgica, se recomienda finalizar el cribado del CCU independientemente de la edad o del cribado previo.

6.2. MUJERES CON HISTERECTOMÍA TOTAL QUE REQUIEREN CONTINUAR EL CRIBADO

El diagnóstico de HSIL/CIN2+ previo o en el momento de la histerectomía total, es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de HSIL/VAIN, con cifras que oscilan entre el 0,9-7,4% en función de la serie consultada.¹³ Datos de un trabajo publicado recientemente ponen de manifiesto que las pacientes con HSIL/CIN3 para quienes la histerectomía es el tratamiento definitivo, el HSIL/VAIN3 puede desarrollarse en un 2,6% muy poco tiempo después de la intervención, incluso si el margen quirúrgico fue negativo. A mayor edad, el riesgo de recurrencia temprana puede ser mayor.¹⁴⁴

Hasta disponer de más datos sobre el seguimiento a largo plazo de estas pacientes con prueba de VPH en lugar de citología vaginal, en mujeres histerectomizadas por HSIL/CIN2+ se recomienda un seguimiento a largo plazo.¹³

Por tanto, las mujeres con histerectomía por HSIL/CIN2+ o AIS o diagnóstico incidental de HSIL/CIN2+ o AIS en la pieza de histerectomía realizada por otros motivos deberán continuar cribándose al menos, durante 25 años con independencia de la edad de la paciente, dado el alto riesgo de aparición de lesiones precancerosas vaginales. Este cribado debe estar basado en la prueba de VPH como prueba primaria.^{1,13,145}



6.3. MUJERES CON HISTERECTOMÍA SUBTOTAL

Dado que estas mujeres conservan el cuello del útero, siguen teniendo el mismo riesgo de padecer CCU que la población general, por lo tanto, deberán seguir el mismo cribado establecido para las mujeres no hysterectomizadas.

Recomendaciones

- Mujeres con hysterectomía total por patología benigna sin hallazgo de HSIL/CIN2+ o AIS en la pieza quirúrgica se debe finalizar el cribado del CCU independientemente de la edad, la existencia o no de cribado previo adecuado negativo, o de factores de riesgo sexual.
Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
- Mujeres con hysterectomía total por neoplasias malignas no vinculadas al VPH deberán finalizar el cribado del CCU independientemente de la edad o el cribado previo.
Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.

- Mujeres con hysterectomía total por HSIL/CIN2+ o AIS deben continuar con el cribado durante un periodo mínimo de 25 años incluso si eso implica superar la edad de finalización del cribado establecida.
Nivel de evidencia alto. Grado de recomendación fuerte.
- Mujeres con diagnóstico incidental de HSIL/CIN2+ o AIS en la pieza de hysterectomía total realizada por otros motivos deberán seguir los mismos controles recomendados para las mujeres hysterectomizadas por HSIL/CIN2+.
Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.
- Mujeres con hysterectomía subtotal, dado que conservan el cuello del útero, deberán seguir el mismo cribado establecido para las mujeres no hysterectomizadas.
Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.

7. Cribado en mujeres gestantes

La gestación es un momento excelente para revisar y actualizar la historia de cribado de la mujer aprovechando la toma de contacto con el sistema sanitario.

Se recomienda realizar citología o prueba VPH (según el grupo de edad que corresponda) durante la gestación en los casos en los que no se ha realizado un cribado regular previo, y por tanto no se han seguido las recomendaciones de cribado establecidas.¹ Sin embargo, aunque el cribado es seguro en cualquier momento de la gestación, siempre que sea posible, se recomienda realizarlo durante el primer trimestre.

La toma y tipo de muestra en esta población no difiere de la que se realiza en la población general, aunque la toma endocervical con escobillón debe hacerse con suavidad y sin penetrar excesivamente en el canal. El cepillado y legado endocervical están contraindicados durante la gestación.^{1,13}

La utilización de citología en medio líquido y la autotoma no están contraindicadas durante la gestación y pueden utilizarse con las mismas indicaciones que en mujeres no gestantes.¹³

Recomendaciones

- En mujeres gestantes se aplicarán los mismos criterios de cribado del CCU que las mujeres de la población general, aunque preferiblemente el cribado se realizará si es necesario en el primer trimestre.
Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.
- La citología en medio líquido y la autotoma se pueden utilizar durante la gestación.
Nivel de evidencia moderada. Grado de recomendación fuerte.

8. Cribado en mujeres vacunadas

8.1. PROGRAMA DE VACUNACIÓN SISTEMÁTICA EN ESPAÑA

En España, se aprobó la vacunación sistemática contra el VPH para niñas adolescentes en 2007, y se implementó en todas las CC.AA. en 2008.

Inicialmente, había variaciones entre CC.AA. en cuanto a la edad de administración (entre los 11 y los 14 años), el tipo de vacuna utilizada y si se administraba en las escuelas o en centros de salud. En 2015, se estableció una pauta de dos dosis y se uniformizó la edad de vacunación a los 12 años en todas CC.AA. En 2018, se amplió la recomendación para ciertas condiciones con un mayor riesgo de desarrollar cáncer anogenital por VPH, como las mujeres tratadas por HSIL/CIN2-3. En 2022, se extendió la vacunación sistemática a adolescentes varones de 11 a 12 años en toda España.^{146,147} En julio de 2024 se aprobó la pauta de dosis única hasta los 25 años de edad y de dos dosis a partir de los 26 años, excepto para personas en situación de inmunocompromiso o en tratamiento por HSIL/CIN2+ que se mantiene la pauta de tres dosis.¹⁴⁷

Desde el inicio del programa la cobertura global de vacunación VPH en España ha oscilado entre el 70-80%. En el año 2023 la cobertura a nivel nacional de pauta completa a los 15 años fue del 86% y la cobertura de una dosis del 91%.¹⁴⁸

Se define como cohorte de mujeres vacunadas aquellas cohortes de nacimiento que fueron elegibles para la vacunación sistemática. En España varía según CC.AA., pero las primeras cohortes vacunadas corresponden a las nacidas entre 1992 y 1997, siendo en la mayoría de CC.AA. las nacidas en 1994. Estas cohortes están compuestas tanto por mujeres vacunadas como no vacunadas, en función de la cobertura vacunal alcanzada. Es este grupo de mujeres, con una epidemiología totalmente distinta de VPH a nivel poblacional, es el que está llegando a la edad de inicio del cribado (25 años) y representa a la mayoría de las mujeres más jóvenes que se someten al cribado.

8.2. PERTINENCIA DEL CRIBADO EN MUJERES VACUNADAS

Las mujeres vacunadas en la preadolescencia o antes del inicio de la actividad sexual tienen un menor riesgo de desarrollar HSIL/CIN2+.¹⁴⁹ Seguir con las recomendaciones de cribado actuales, diseñadas para poblaciones no vacunadas, puede resultar en un exceso de cribado y, por tanto, en un aumento de los posibles perjuicios.⁵ No obstante, también les puede aportar un beneficio. Las vacunas disponibles no cubren todos los VPH oncogénicos, y se estima que un 10% de los casos de CCU todavía no son prevenibles mediante la vacunación.¹⁵⁰

En programas de vacunación sistemática, las vacunas han demostrado una efectividad del 86-88% frente CCU invasor antes de los 30 años en mujeres vacunadas antes de los 17 años.¹⁵¹⁻¹⁵³ Por lo que suele haber consenso entre los países con programas de cribado consolidados y con los recursos necesarios de mantener el cribado en mujeres vacunadas. Aunque también hay consenso en que sus necesidades de cribado serán mucho menores y las características del cribado deben adaptarse puesto que el desempeño de las pruebas es también distinto.¹⁵⁴

8.3. IMPACTO DE LA VACUNACIÓN EN LAS PRUEBAS DE CRIBADO

Desde que se introdujeron las vacunas frente al VPH, los expertos han debatido el impacto que la vacunación tendría en el rendimiento de las pruebas de cribado.^{155,156} En las mujeres vacunadas, se espera que el VPP de las pruebas disminuya ya que éste depende de la prevalencia de infección de los diferentes genotipos de VPH (vacunales y no-vacunales), de la probabilidad de progresión de las infecciones a HSIL/CIN2+, y de la consiguiente prevalencia de HSIL/CIN2+. En las mujeres no vacunadas, una alta positividad para VPH se correlaciona con una alta prevalencia de HSIL/CIN2+. En las vacunadas en cambio, es más probable que un resultado VPH positivo esté relacionado con genotipos de VPH no vacunales con menor potencial oncogénico (no VPH16/18) y, por lo tanto, se espera una



menor prevalencia de HSIL/CIN2+. ¹⁵⁷

La disminución del VPP de la citología como prueba primaria de cribado en las mujeres vacunadas ya se ha confirmado en varios países, principalmente en Australia y Europa, que fueron los primeros en establecer programas de vacunación VPH con alta cobertura. ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Se ha observado una disminución entre 14-18% del VPP de la citología (ya sea líquida o convencional) para detectar lesiones HSIL/CIN2+ en las mujeres vacunadas. Este descenso es más pronunciado cuanto más temprana es la edad de vacunación. ¹⁵⁸⁻¹⁶¹

En mujeres vacunadas, se considera que las pruebas VPH son más adecuadas que la citología para el cribado cervical. ⁵ Datos del ensayo clínico COMPASS demostraron mayor detección de HSIL/CIN2+ utilizando la prueba VPH en comparación con la citología líquida en una cohorte de mujeres jóvenes con alta cobertura vacunal. ¹⁶² Las pruebas de detección VPH no están influenciadas por la subjetividad presente en la citología y detectan directamente la causa de las lesiones cervicales, lo que se espera que afecte menos su rendimiento. Este dependerá de su capacidad analítica (capacidad para detectar la infección por los VPH incluidos, el objetivo de la prueba) combinado con la capacidad de esta infección por VPH (el objetivo de la prueba) para predecir HSIL/CIN2+ (la enfermedad). ^{163,164} Aunque la evidencia es más limitada que para la citología, también se han observado algunos descensos en el VPP de las pruebas VPH sin genotipado para el cribado primario en mujeres vacunadas. Por ejemplo, en Inglaterra han observado tendencias decrecientes del VPP del cribado primario con VPH combinado con triaje citológico. ¹⁶³ En Escocia, el VPP de pruebas de VPH en cohortes vacunadas ya se sitúa diez puntos por debajo de los estándares recomendados para HSIL/CIN2-3, que en Escocia se sitúa en más del 76% de VPP. ¹⁶⁴ En Costa Rica, en un estudio aleatorizado de vacunación a los 18-25 años, no se observaron diferencias en el VPP de las pruebas VPH para la detección de HSIL/CIN3+ entre vacunadas y no vacunadas, pero la distribución de genotipos de VPH en las lesiones fue diferente entre ambos grupos, con predominio de genotipos vacunales en las no vacunadas y de otros genotipos en las vacunadas. ¹⁶⁵ En las mujeres vacunadas, un resultado positivo en la prueba de cribado, a pesar de predecir un HSIL/CIN3 confirmado histológicamente, podría asociarse a un menor riesgo de cáncer que en las mujeres no vacunadas, dados los diferentes riesgos de progresión asociados a los distintos ge-

notipos de VPH. ¹⁶⁵

Por ello, el uso de la prueba de VPH con genotipado extendido o completo aumentaría la capacidad de identificar las infecciones con mayor probabilidad de progresión. Los estudios de coste-efectividad indican que la mayoría de las estrategias con genotipado limitado como prueba primaria son más efectivas y menos costosas o más coste-efectivas que las estrategias con citología o VPH sin genotipado. ^{166,167}

Estudios que han evaluado el genotipado extendido muestran que podría ser más coste-efectivo e incluso ahorrar costes que el genotipado limitado ¹⁶⁸ (ver “Estrategias de cribado y coste-efectividad”). El genotipado extendido también permitiría una mejor estratificación del riesgo y optimizar la derivación a colposcopia, concentrando los casos para mantener la prevalencia de enfermedad y garantizar así el rendimiento de la evaluación colposcópica. Si disminuye la prevalencia de lesiones y del riesgo de enfermedad, el VPP de la impresión colposcópica también se puede ver afectado. Datos de Escocia mostraron un descenso del 79% al 67% del VPP de la impresión colposcópica para detectar HSIL/CIN2+ en 5 años al entrar las cohortes vacunadas en la población de cribado. ¹⁶⁹ Aunque en Suecia, otra evaluación más reciente no encontró un impacto. ¹⁷⁰

8.4. ADAPTACIÓN DEL CRIBADO A LAS MUJERES VACUNADAS

Los estudios de coste-efectividad señalan la necesidad de desintensificar el cribado para que siga siendo coste-efectivo en mujeres vacunadas contra el VPH. ¹⁷¹⁻¹⁷³ Esto implica, además de utilizar las pruebas de cribado adecuadas, extender los intervalos entre los cribados. Los análisis coinciden en que los cribados más coste-efectivos implican una menor frecuencia o menor número de rondas en las cohortes vacunadas en comparación con las cohortes no vacunadas, aunque difieren sobre la frecuencia específica. Los estudios de coste-efectividad coinciden en que la vacunación con la vacuna nonavalente (9vVPH), en comparación con la vacuna bivalente o tetravalente (2/4vVPH), permitiría iniciar el cribado a una edad mayor y espaciaría aún más los intervalos de cribado (o reduciría el número de cribados de por vida). ^{172,174} En general, estos estudios reportan que la edad óptima para iniciar el cribado con VPH en cohortes vacunadas es mayor que en las no vacuna-

das, recomendando iniciar a los 25 o 30 años para las no vacunadas y al menos 5 años más tarde en las vacunadas y según la vacuna administrada. Los resultados de los estudios de coste-efectividad muestran una disparidad en el intervalo óptimo o el número total de cribados a lo largo de la vida entre países,¹⁷⁵ lo que impide establecer un criterio universal por el momento (ver “[estrategias de cribado y coste-efectividad](#)”).

El diseño de un protocolo de cribado óptimo para cohortes de mujeres vacunadas requiere tener en cuenta otros múltiples factores propios de la población objetivo, como la incidencia del CCU, la prevalencia de los genotipos de VPH oncogénicos, la cobertura y edad de vacunación, los recursos disponibles (materiales y humanos) y el balance beneficio-riesgos del cribado. Por lo tanto, las recomendaciones de cribado para cohortes vacunadas en estos próximos años de transición, caracterizado por el aumento progresivo del número de mujeres vacunadas y el cambio de la epidemiología del VPH según estado vacunal, serán específicos a las características y contexto de la población. Para este fin, es crucial el establecimiento de sistemas de información robustos que vinculen a nivel individual los registros de vacunación, cribado y cáncer. No sólo permitiría ofrecer a la población un protocolo de cribado personalizado según el estado individual de vacunación, sino que además facilitaría la monitorización de la prevalencia de los distintos genotipos de VPH y la incidencia de lesiones precancerosas. Todo ello posibilitaría la evaluación conjunta del impacto de los programas de cribado y de vacunación, poder realizar análisis periódicos de coste-efectividad para valorar el balance beneficio-riesgo del cribado en las mujeres vacunadas y la adaptación continua de las recomendaciones en función de todos estos aspectos y el corpus de evidencia científica que se vaya generando tanto a nivel nacional como internacional.

Disponer del estado individual de vacunación es clave. Se recomienda que los protocolos de cribado inicialmente varíen según el estado de vacunación, estableciendo protocolos distintos para mujeres vacunadas y no vacunadas. Con el tiempo, estos podrían ser reemplazados por protocolos de cribado universales para poblaciones mayoritariamente vacunadas, una vez que la cobertura de vacunación y la protección de grupo reduzcan la prevalencia y transmisión del VPH a niveles insignificantes.¹⁵⁴ Mientras se acumula más evidencia y rigiéndose por el principio de precaución,

se sugiere que las mujeres que hayan recibido la primera dosis de vacuna VPH a partir de los 15 años mantengan el mismo protocolo que las no vacunadas.¹⁵⁴

Recomendaciones

Para mujeres vacunadas antes de los 15 años con al menos una dosis de vacuna:

- Inicio de cribado: a los 30 años.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
- Prueba de cribado: la prueba de detección de VPH con genotipado.
Nivel de evidencia moderado. Grado de recomendación fuerte.
- Finalización del cribado: 65 años, el mismo que el establecido para mujeres no vacunadas hasta que se reúna más evidencia.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
- Intervalo de cribado entre pruebas VPH negativas: 5 años, el mismo que el establecido para mujeres no vacunadas hasta que se reúna más evidencia.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.

Mujeres que hayan recibido la primera dosis de vacuna VPH a partir de los 15 años:

- Se recomienda mantener el mismo protocolo de cribado que en las cohortes de mujeres no vacunadas.
Criterios de buena práctica clínica.

Programas de cribado:

- Establecer sistemas de información robustos que vinculen a nivel individual los registros de vacunación y cribado.
Criterios de buena práctica clínica.
- Revisar periódicamente la evidencia del cribado en mujeres vacunadas y la situación epidemiológica para actualizar las recomendaciones en caso necesario.
Criterios de buena práctica clínica.

9. Cribado en mujeres con algún grado de inmunosupresión

9.1. MUJERES QUE CONVIVEN CON EL VIH

No se han encontrado ensayos clínicos controlados aleatorizados o pseudo aleatorizados que evalúen la seguridad y la efectividad del cribado del CCU en mujeres con VIH mediante estrategias distintas de las recomendadas para la población general. Por ello, las recomendaciones de cribado en estas mujeres están basadas en estudios retrospectivos y prospectivos.

En comparación con las mujeres VIH negativas, las mujeres con VIH tienen más probabilidades de contraer infecciones por VPH (RR ajustado, 2,18; IC 95%: 1,58-3,01) y menos probabilidades de eliminarlas (RR ajustado, 0,71; IC 95%: 0,58-0,91).¹⁷⁶ Además, la incidencia de HSIL/CIN2-3 es 2-5 veces mayor, y la de CCU cuatro veces mayor en comparación con las mujeres VIH-negativas.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

En cuanto a la edad de inicio del cribado, la escasa evidencia disponible muestra que iniciar el cribado a partir de los 20 años reduce las muertes por CCU hasta en un 4,3%. Sin embargo, condiciona un aumento en el número de pruebas a realizar a lo largo de la vida y los tratamientos por HSIL/CIN2-3 entre un 4,2% y un 12,8%, con el consiguiente incremento del riesgo de sobrediagnósticos y sobretratamientos.^{4,180}

Datos de un ensayo clínico controlado y aleatorizado y de estudios longitudinales muestran que es probable que el uso de pruebas del ADN del VPH puede dar lugar a reducciones de HSIL/CIN2+ similares a las conseguidas con el uso de citología (seguida de colposcopia), pero los costes de esta última estrategia pueden ser mayores.⁴

Por otro lado, la sensibilidad y especificidad de las pruebas de ADN del VPH basadas en PCR y validadas clínicamente para su uso en el cribado, en muestras vaginales obtenidas por autotoma frente a muestras cervicales tomadas por profesionales sanitarios, pueden ser similares para las mujeres con VIH (nivel de evidencia bajo).⁴

No existe evidencia científica suficiente para recomendar pruebas de ARNm del VPH como prueba de cribado primario en mujeres con VIH.³ El cotest ofrece pocos beneficios adicionales, en comparación con la prueba VPH sola, por lo que no se recomienda en esta población.¹³

Dado que la evidencia actual no permite alargar con seguridad el intervalo de cribado a cinco años en estas mujeres y dos directrices internacionales recomiendan un intervalo de tres años en el contexto de las pruebas del VPH en esta población, se considera más seguro mantener un intervalo de tres años.¹³

En las mujeres mayores de 65 años con VIH, se recomienda continuar con el cribado del CCU, dado el incremento del riesgo en este grupo de población.¹⁸¹

Las mujeres con VIH que participaron en un seguimiento clínico a largo plazo en EE.UU. con pruebas rutinarias de cribado del CCU y utilizaron un régimen de terapia antirretroviral (TAR) eficaz, con un estado inmunológico de moderado a bueno (evidenciado por una carga viral del VIH suprimida y un recuento alto de CD4+) fueron seguidas durante cinco años después de un resultado negativo en la prueba de ADN del VPH. Se informó que la incidencia de HSIL/CIN2-3 fue del 1% (IC 95 %: 0-3), 3% (IC 95 %: 0-7) y 4% (IC 95 %: 0-7) en mujeres con VIH con recuento alto de CD4+ (>500 células/ μ l), recuento bajo de CD4+ (<350 células/ μ l) y mujeres VIH negativas, respectivamente.¹⁸²

Otro estudio realizado en EE. UU. en mujeres con prueba de ADN del VPH negativo seguidas durante cinco años informó de una incidencia de HSIL/CIN2-3 del 0,4% por 100.000 mujeres (IC del 95%: 0,0-0,9) en mujeres con VIH y del 0,5% por 100.000 (IC del 95%: 0,4-0,6) en mujeres sin VIH.¹⁸³ Ambos estudios sugieren que en entornos con seguimiento rutinario tanto para la atención del VIH como para la detección y el tratamiento del CCU, el riesgo de HSIL/CIN2-3 entre las mujeres con prueba de ADN del VPH negativo es similar independientemente del estado serológico del VIH.

Se dispone de pocos datos sobre el impacto de la TAR y la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la

reducción de la incidencia de lesiones precancerosas asociadas al VPH,⁴ y la incidencia de CCU, si bien, no parecen reducirla.^{184–186}

Recomendaciones

- El cribado del CCU en mujeres que conviven con el VIH debe iniciarse a la edad de 25 años y mantenerse de por vida.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.
- El cribado del CCU en mujeres que conviven con el VIH debe realizarse mediante la prueba del ADN del VPH cada tres años.
Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.

9.2. MUJERES CON ALGÚN GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN POR CAUSAS DIFERENTES A VIH

En mujeres inmunodeprimidas por causas diferentes al VIH se ha documentado un incremento del riesgo de infecciones por VPH, lesiones precancerosas cervicales y CCU.¹⁸⁷ Este riesgo está modulado por el genotipo y grado de inmunosupresión.¹⁸⁸

La evidencia científica disponible para el cribado del CCU en estas mujeres es limitada^{13,180,188} dado el reducido número de estudios disponibles que comparan estrategias de cribado en estas mujeres, la heterogeneidad de patologías, terapias utilizadas y grados de inmunosupresión, que dificultan definir directrices de cribado del CCU en este grupo de población.

La guía de cribado del CCU en mujeres inmunodeprimidas por causas diferentes al VIH de la ASCCP de 2019, distingue para su evaluación tres grupos de población: 1) mujeres con trasplante de órgano sólido, 2) mujeres con trasplante de progenitores hematopoyéticos y 3) enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal crónica, artritis reumatoide, y diabetes mellitus. En 2025, se ha publicado la actualización de estas recomendaciones basada en la evidencia científica acumulada desde 2019.³²⁵ En esta guía, se recoge la actualización de estas recomendaciones.

9.2.1. Mujeres con trasplante de órganos sólidos

Estas mujeres requieren terapia inmunosupresora de por vida, lo cual supone un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la infección persistente por VPH.¹⁸⁹ Este riesgo es particularmente alto en mujeres jóvenes y en los primeros años post-trasplante.^{188,190} Madeleine et al. analizaron los datos de 17.000 mujeres pertenecientes al Registro de Receptores de Trasplantes de EE.UU. encontrando un incremento en el riesgo de lesiones precancerosas cervicales, con una razón de incidencia estandarizada de 3.3 (IC 95% = 2,6-4,2) en comparación con la población general. Cuando los datos se estratificaron por edad, se observó una mayor incidencia de HSIL en citología cervical en las mujeres de 18 a 34 años en comparación con las mujeres mayores de 50 años.¹⁹¹

Vajdic et al.¹⁹² evaluaron el riesgo de CCU a 5 años de 28.855 mujeres de Australia y Nueva Zelanda con trasplante renal: antes y durante la diálisis, y después del trasplante. La tasa de CCU aumentó tres veces durante la diálisis y después del trasplante en comparación con la población general. Este incremento en la incidencia no se observó antes del diagnóstico de insuficiencia renal.^{188,192}

9.2.2. Mujeres con trasplante de progenitores hematopoyéticos

Estas pacientes presentan mayor riesgo de CCU, especialmente aquellas con enfermedad de injerto contra el huésped, en las que se incrementa hasta en cinco veces el riesgo de carcinoma.¹⁸⁸

Un estudio retrospectivo examinó la incidencia de displasia cervical en 89 mujeres tras más de 5 años de un trasplante alogénico de células madre.¹⁹³ El 61% de las mujeres presentaron anomalías citológicas: 31,5% ASC-US, 10,1% LSIL y 27% HSIL. En las 69 mujeres con citología normal pre-trasplante, la incidencia de HSIL postrasplante fue de 23,2%. Rizzo et al.¹⁹⁴ encontraron una razón de incidencia estandarizada de 1.65 (95% CI = 0,54-3,85) para CCU en esta población, si bien los datos en este sentido son controvertidos y hay autores que no objetivan un incremento del riesgo de CCU en este grupo de población.^{188,194}

Un nuevo diagnóstico de enfermedad de injerto contra el huésped genital o crónica en una paciente con un trasplante de progenitores hematopoyéticos previo supone de nuevo un mayor riesgo de CCU que la población general,¹⁸⁸ así como un incremento en la incidencia de cánceres de vulva y vagina, lo que condiciona la necesidad de realizar un seguimiento estricto en estas pacientes, con exploración metódica de todo el tracto genital inferior.^{188,195}

9.2.3. Mujeres con enfermedades autoinmunes

9.2.3.1. Lupus eritematoso sistémico (LES)

Estas mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar lesiones por el VPH, tanto si reciben tratamiento inmunosupresor, como si no lo reciben, siendo un grupo de población especialmente vulnerable.^{188,196–201} Datos de un metaanálisis en el que se analizaron los resultados de 51 estudios, ponen de manifiesto un incremento del riesgo de padecer cáncer en diferentes localizaciones, incluido CCU, vulva y vagina en este grupo de población.²⁰¹ La alteración en la respuesta inmune innata y adaptativa de los pacientes con LES podría explicar un retraso en el aclaramiento del VPH y una mayor persistencia de la infección y de lesiones asociadas.^{200,202} Un estudio, que incluyó 595 pacientes con LES con un seguimiento durante 32 años, reportó una razón de incidencia estandarizada para CCU de 4.0 (IC 95% = 3,5–4,5) en estas mujeres.²⁰³

9.2.3.2. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII)

Las mujeres con EII, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, que reciben tratamiento inmunosupresor, presentan un riesgo mayor de infecciones por VPH, lesiones precancerosas cervicales y CCU.²⁰⁴ Este riesgo se incrementa en pacientes que reciben tratamiento con Azatioprina, especialmente en aquellas que lo reciben a largo plazo (Hazard ratio (HR) = 2,2 [95%CI = 1,2–3,9]).²⁰⁵ Sin embargo, no se dispone de evidencia científica sólida que demuestre un incremento del riesgo de CCU en pacientes que no reciben tratamiento.¹⁸⁸

Las pacientes con EII en tratamiento inmunosupresor reflejan un mayor riesgo de CCU que la población general. Las

recomendaciones de cribado en mujeres que conviven con el VIH son un enfoque razonable para este grupo de población. En comparación, las pacientes con EII que no reciben tratamiento inmunosupresor no presentan un mayor riesgo, por lo que las recomendaciones de cribado deben ser las mismas que las de la población general.^{188,206–209}

9.2.3.3. Artritis reumatoide (AR)

Las mujeres con AR que reciben tratamiento inmunosupresor presentan un mayor riesgo de infecciones por VPH, lesiones precancerosas cervicales y CCU. Sin embargo, no se dispone de evidencia científica sólida que demuestre un incremento del riesgo de CCU en pacientes que no reciben tratamiento.¹⁸⁸ Wadström et al.²¹⁰ encontraron que las mujeres con AR, en tratamiento con inmunosupresores, tienen una prevalencia más alta de lesiones HSIL/CIN2-3 en comparación con la población general [HR = 1,39 (95% CI = 1,16–1,66)]. Otro estudio demostró que el uso de agentes biológicos en el tratamiento de AR se asoció con un riesgo mayor de infecciones persistentes por VPH y el desarrollo de SIL/CIN y CCU.²¹¹

Las mujeres con AR en tratamiento inmunosupresor tienen un mayor riesgo de CCU que la población general y las directrices para mujeres que conviven con el VIH son un enfoque razonable para la recomendación de cribado. En comparación, los pacientes con AR que no reciben tratamiento inmunosupresor no presentan un mayor riesgo, y se recomienda un cribado similar al de la población general.^{188,212}

9.2.3.4. Esclerosis múltiple (EM)

No disponemos de datos que justifiquen que la EM por sí sola aumente el riesgo de CCU, por lo que las recomendaciones de cribado deben ser las mismas que las de la población general. Aunque los datos publicados hasta la fecha son contradictorios, el tratamiento inmunosupresor o modificador de la enfermedad en pacientes con EM parece incrementar el riesgo de infección por VPH y patología asociada, por lo que las recomendaciones de cribado en mujeres que conviven con el VIH son un enfoque razonable para este grupo de población.^{213–218}

9.2.3.5. Diabetes mellitus

No hay evidencia suficiente que relacione la diabetes tipo

1 con un aumento significativo del riesgo de lesiones precancerosas o CCU. Por lo tanto, estas pacientes deben seguir las recomendaciones de cribado de la población general.^{188,190}

9.2.4. Otras patologías que cursan con inmunosupresión

Las mujeres con síndrome de insuficiencia medular congénita, con inmunodeficiencias primarias, supervivientes de neoplasias infantiles, neuromielitis óptica o sarcoidosis y, en general, todas aquellas mujeres que reciben tratamiento inmunosupresor y/o agentes biológicos, tienen mayor susceptibilidad a la infección por el VPH y patología asociada.^{13,187}

Los fármacos biológicos, al actuar como modificadores de la respuesta inmune por diferentes vías, se asocian a un incremento de riesgo de infecciones. La existencia de múltiples patologías junto con la existencia de diferentes tratamientos con mecanismos de acción variables condiciona una gran limitación a la hora de evaluar el riesgo real de infección por el VPH, lesiones precancerosas y CCU.^{187,189}

9.2.5. Otras consideraciones

Para la realización de la prueba VPH se acepta tanto la toma de muestra por parte del profesional sanitario como la autotoma. En caso de autotoma, actualmente, solo se recomienda la utilización de pruebas basadas en ADN.⁴

Es crucial que las guías clínicas de seguimiento de mujeres con patologías que cursan con inmunosupresión congénita o adquirida incluyan recomendaciones específicas de cribado del CCU para estas poblaciones.^{13,188,198,219} La educación y concienciación de las pacientes por parte de los profesionales sanitarios encargados del control de estas patologías sobre el riesgo aumentado de lesiones precancerosas y CCU, y la importancia de participar en los programas de cribado, pueden mejorar significativamente los resultados en la prevención secundaria del CCU en estas mujeres.

La alta carga de enfermedad relacionada con la infección por VPH en este grupo de población condiciona: por un lado, la necesidad de evaluar periódicamente y de forma exhaustiva todo el tracto anogenital inferior, y por otro, aunque la evidencia científica en algunas patologías que

cursan con inmunosupresión es escasa, la administración de la vacuna frente al VPH de acuerdo con las recomendaciones de las guías nacionales vigentes, especialmente previo al inicio del tratamiento inmunosupresor. En todos los casos que cursen con inmunosupresión, el esquema de vacunación estará basado en una pauta de 3 dosis.^{188,189,201}

Recomendaciones

Mismas recomendaciones de cribado que en mujeres que conviven con el VIH para las mujeres con:

- Trasplante de órganos sólidos.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos. La prueba de cribado, idealmente, debe realizarse previo al trasplante e inicio del tratamiento inmunosupresor.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica con tratamiento inmunosupresor.
- Artritis reumatoide con tratamiento inmunosupresor.
- Esclerosis múltiple con tratamiento inmunosupresor.
- Otras patologías que cursen con tratamiento inmunosupresor y/o agentes biológicos como síndrome de insuficiencia medular congénita, inmunodeficiencias primarias, supervivientes de neoplasias infantiles, neuromielitis óptica o sarcoidosis dado el alto grado de inmunosupresión asociado

Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.

Mismas recomendaciones de cribado que la población general en mujeres con:

- Enfermedad inflamatoria crónica Intestinal sin tratamiento inmunosupresor.
- Artritis reumatoide sin tratamiento inmunosupresor.
- Esclerosis múltiple sin tratamiento inmunosupresor.
- Diabetes mellitus.

Nivel de evidencia bajo. Grado de recomendación fuerte.

10. Cribado poblacional del cáncer de cuello del útero: evaluación y control de calidad

10.1. CAMBIO EN EL MODELO DE CRIBADO: LOS PROGRAMAS DE CRIBADO ORGANIZADOS POBLACIONALES

Los programas de detección precoz del CCU han reducido su incidencia y mortalidad, pero su éxito varía considerablemente entre países en función de la organización de los programas de cribado.²²⁰

La ausencia de cribado o el cribado inadecuado son los principales factores de riesgo para desarrollar un CCU en nuestro entorno. Concretamente, en España hasta un 70%

de las mujeres diagnosticadas de CCU no se habían realizado ninguna prueba de cribado en los 10 años previos.^{20,221}

Este hecho refuerza la importancia y la necesidad de implementar programas de cribado organizados y poblacionales, con una amplia cobertura, que garanticen un adecuado seguimiento y que cuenten con sistemas de control de calidad.^{25,220,222-225} Este tipo de programas son más eficaces, coste-efectivos²²⁶⁻²²⁹ y más equitativos.²³⁰ En la Tabla 13 se comparan las características de los programas de cribado oportunistas y poblacionales.

Actualmente, España se encuentra en un proceso de transición hacia un modelo de cribado poblacional organizado

Tabla 13. Comparación de las características de un programa de cribado oportunista y poblacional

Cribado oportunista	Cribado poblacional
Falta de estructura propia, aprovecha las consultas realizadas por la persona al sistema sanitario para ofrecer el cribado. No garantiza la equidad dado que las personas que no consultan no son cribadas.	Tiene estructura propia, utiliza una base censal para la captación de la población diana, con sistemas de rellamada/ recordatorios a las mujeres que no asistieron. Garantizan la equidad.
Coberturas generalmente bajas e inadecuadas.	Coberturas generalmente elevadas.
Tendencia a repetir innecesariamente las pruebas de cribado (riesgo de morbilidad asociado al sobrediagnóstico y costes elevados).	Adecuación de los intervalos de aplicación de la prueba de cribado.
Falta de homogeneidad de las pruebas de cribado utilizadas.	Ofrece técnicas de cribado validadas que suelen estar estandarizadas en el territorio.
No hay control de calidad de las pruebas de cribado.	Asegura el control de calidad de las pruebas de cribado.
Los protocolos de actuación ante un caso pueden variar entre diferentes centros sanitarios.	Cuenta con circuitos de derivación, tratamiento y seguimiento de los casos detectados uniformizados. Los circuitos se suelen organizar en dos niveles: 1) prueba de cribado realizada en la asistencia primaria. 2) diagnóstico y tratamiento de los casos detectados en unidades especializadas.
Falta de monitorización y registro del proceso o variabilidad entre centros, que dificulta la evaluación y monitorización del cribado.	Monitorización y registro del proceso, evaluación y monitorización del programa.

Tabla adaptada de la Guía de cribado de 2014.³²

con la implementación de la prueba VPH como prueba primaria en mujeres con edades superiores a los 30 o 35 años, que es variable entre las CC.AA. y ciudades autónomas.¹⁶

Para establecer un programa de cribado poblacional se necesita: 1) tener una población diana definida; 2) intervalos de edad y prueba(s) de detección a utilizar definidos; 3) sistema sanitario con capacidad para realizar las pruebas de detección y seguimiento o tratamiento adecuado de los casos positivos; y 4) sistemas de control de calidad,^{223,225,231} tal y como se detalla en la Figura 6.

Para maximizar los beneficios del cribado, es muy importante garantizar que todos los pasos del proceso de cribado estén bien engranados y que el nivel de calidad sea alto. Para ello es fundamental el establecimiento de controles de calidad de todos los procesos que comprenden el cribado, así como la monitorización y evaluación periódicas del programa de cribado.^{5,225,231,233}

10.2. GESTIÓN DEL CRIBADO (OFICINAS DE CRIBADO)

El cribado poblacional es un proceso complejo con muchos subprocesos que deben ir engranados para garantizar la óptima calidad del programa. Las oficinas de cribado son las entidades que deben garantizar el óptimo funcionamiento a nivel local/regional velando por el cumplimiento de los estándares establecidos de todo el proceso. El rol de las oficinas de cribado incluye: 1) invitación personalizada, 2) envío de recordatorios de participación, 3) seguimiento de la participación, 4) entrega de los resultados, 5) seguimiento de los casos positivos durante el proceso de triaje y diagnóstico, y 6) comunicación e información a la población diana para garantizar una amplia participación.

Es importante garantizar la existencia y funcionamiento de sistemas de información óptimos para el monitoreo, evaluación y control de calidad del programa. Además, cabe des-

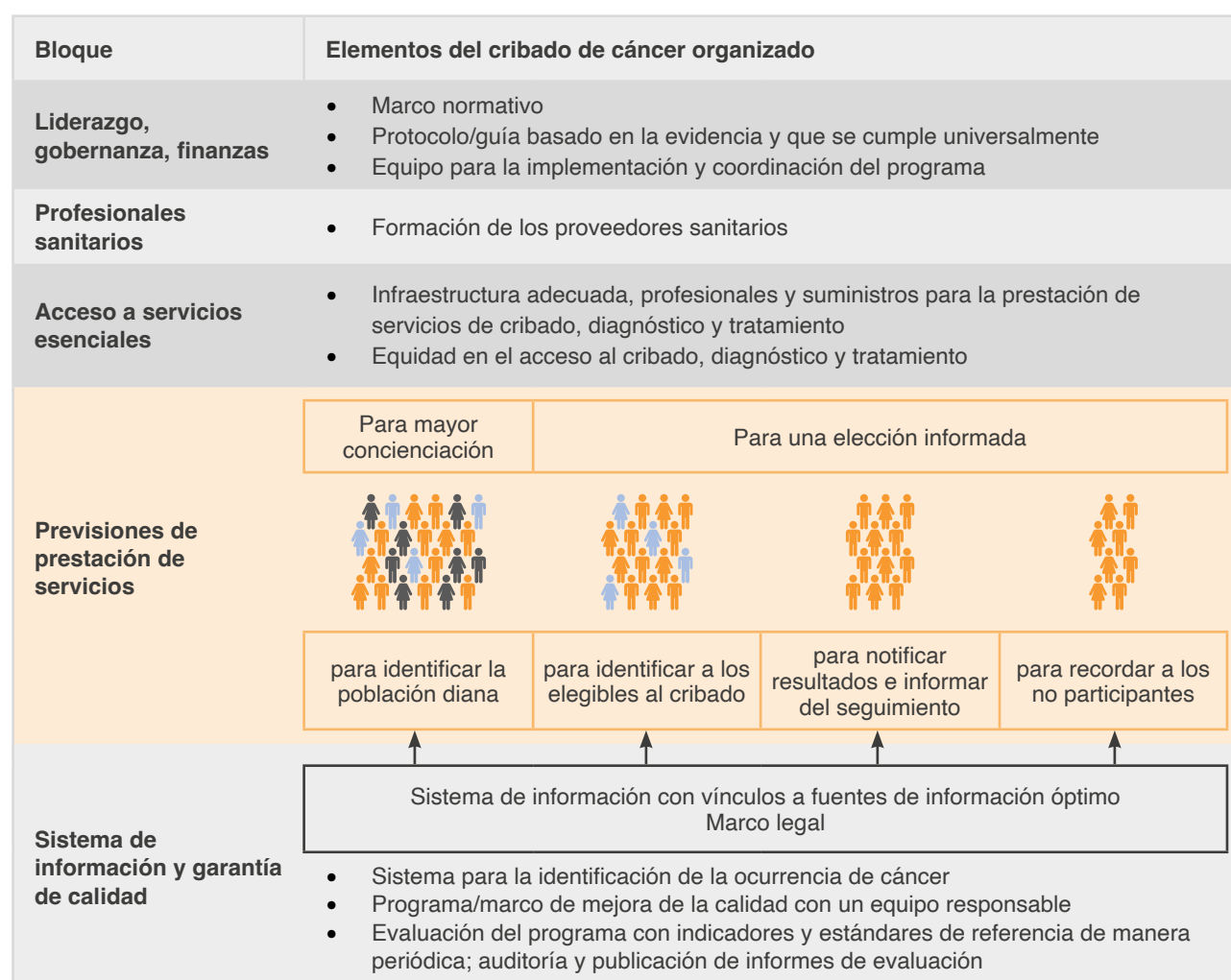


Figura 6. Elementos del cribado organizado categorizados según los cinco bloques de los sistemas de salud de la OMS
Figura adaptada de Zhang et al. 2022²³² (publicada bajo <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

tacar que el control de calidad dependerá de los sistemas de regulación y aseguramiento de los distintos aspectos del programa que se establezcan en cada región o país.²²³ Otro aspecto fundamental es asegurar que los profesionales implicados en el programa cuenten con la capacitación y competencia requerida, tarea que también puede recaer en las oficinas técnicas.²²³

A nivel europeo se han evaluado los diferentes modelos de organización del cribado que cuentan con cribados del CCU organizados, ya sean oportunistas o poblacionales. A pesar de que se han observado importantes diferencias entre países, existe una tendencia hacia al establecimiento de modelos de organización que tienden a la centralización ya sea regional o nacional.²³³ En estos modelos existe una estructura (Oficina técnica) nacional/regional encargada de la gestión de todas las invitaciones, recordatorios, seguimiento y coordinación, laboratorios centralizados que integran tanto biología como patología, y un sistema de información unificado integrado con herramientas rutinarias de gestión de salud utilizadas por los profesionales sanitarios.²³³

10.3. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO Y CONTROL DE CALIDAD

Evaluar un programa de cribado es crucial para garantizar su efectividad y eficiencia, identificar áreas de mejora, optimizar recursos, asegurar que los objetivos del programa se están cumpliendo y adaptar el programa a nuevas evidencias, tecnologías y necesidades, mejorando así los resultados para la población.^{5,223} Un programa de cribado que no alcance los estándares establecidos de calidad tiene importantes repercusiones, como la pérdida de confianza de la población en el programa de manera que la participación disminuye y el programa deja de ser rentable.²²³ Así pues, los sistemas de evaluación y de control de calidad permiten mantener los estándares del programa, verifican el cumplimiento de los procedimientos y la adherencia a las guías, así como los procedimientos operativos y establecen los mecanismos de seguridad para garantizar la calidad de las pruebas y de los procesos de cribado.^{223,225,231}

El objetivo de la evaluación de un programa de cribado del CCU es identificar discrepancias entre la práctica real y los estándares recomendados para evaluar cualquier cambio

necesario en el proceso o el sistema y así mejorar la calidad. Se deberá asumir que no es posible lograr un cribado sin errores en la práctica real, por muy elevada que sea la calidad del cribado.²³¹ Se espera que los hallazgos de la auditoría/evaluación conlleven acciones adicionales con el objetivo de implementar mejoras en lugar de culpabilizar de manera específica a un proveedor por supuestas deficiencias.²³¹ La planificación de la evaluación y la participación de los interesados son clave para el éxito de todo el proceso.

A nivel ético, hay que remarcar que el bien público y la responsabilidad de proporcionar un programa de cribado de alta calidad superan los posibles riesgos individuales de participar en una evaluación/monitoreo del programa. Por lo tanto, no obtener el consentimiento informado individual en el momento de una evaluación de un programa de cribado está justificado. Sin embargo, esto significa que las mujeres que se someten al cribado deben ser informadas en el momento del cribado sobre la evaluación del programa.²³¹

Existen recomendaciones para garantizar el control de calidad del cribado del CCU en Europa desde 1993.²³⁴ A pesar de que se han definido indicadores clave para el monitoreo de los programas de cribado del CCU,²²⁵ la mayoría de los diferentes países de Europa no cuentan con una misma estimación de los indicadores clave.²²⁰ Así pues, una evaluación comparable/uniforme no siempre es posible ni lo es para todos los indicadores y este hecho dificulta la comparativa entre programas de cribado, así como el intercambio de experiencias entre países.²²⁰

Para evaluar correctamente los programas de cribado, es crucial contar con múltiples fuentes de información²²³ tal y como se muestra en la Figura 7 y que éstas sean de alta calidad. En este modelo integrativo no consta el registro de lesiones precancerosas que es una herramienta muy potente para monitorizar los cambios temporales.

Los sistemas de control de calidad cuentan con diferentes componentes del cribado:²²³

- Estándares basados en los parámetros del programa.
- Un sistema para verificar que se cumplan los estándares.
- Guías y políticas operativas que describan con detalle el proceso de cribado, incluyendo todas las consideraciones necesarias.
- Mecanismos para garantizar la calidad de las pruebas de cribado.



Figura 7. Modelo integrativo de fuentes de información para la evaluación y monitorización de los programas de cribado

Figura adaptada del IARC handbook 2005.²³⁵

- Sistemas de seguridad que permitan el seguimiento de las personas de cribado a lo largo del proceso con verificaciones simples, como que todas las personas con un resultado positivo sean referidas para una prueba adicional.
- Iniciativas de mejora de la calidad para apoyar a los proveedores en el proceso de mejora de la calidad incluyendo la formación periódica de los profesionales, así como auditorías y análisis comparativos periódicos.

Los términos auditoría, control de calidad y mejora de la calidad se utilizan a muchas veces de manera indistinta, pero, sin embargo, no son sinónimos. El control de calidad es un proceso sistemático que describe las metas y los niveles deseables de calidad y evalúa en qué medida estos se alcanzan (mide el cumplimiento de los estándares de calidad). La mejora de la calidad es un enfoque más proactivo que busca mejorar los sistemas y los resultados basándose en un análisis sistemático del rendimiento actual. La auditoría es parte del proceso de control de calidad y se centra en

problemas específicos de la atención sanitaria y la práctica clínica. Una auditoría constituye un componente de la evaluación general del cribado, pero, por sí solo, no garantiza la calidad ni conduce a la mejora de la calidad a menos que el resultado de la auditoría aporte recomendaciones específicas para mejorar cualquier brecha de calidad identificada y se tomen acciones basadas en esas recomendaciones para mejorar la calidad. Por lo tanto, la auditoría de cánceres es parte de un ejercicio más amplio de control de calidad o mejora de la calidad en cualquier programa de cribado del CCU.²³¹

10.3.1. Establecimiento de los estándares de calidad de un programa de cribado

Diferentes organismos han desarrollado tanto requerimientos como estándares de calidad para programas de cribado del CCU. Hay que diferenciar entre estándares de calidad y requerimientos o normas de calidad²³⁶ y reconocer que



garantizar la calidad en la prestación de servicios implica cumplir tanto con los requerimientos o normas de calidad como con los estándares de calidad.

Los estándares de calidad son aquellos con un nivel de rendimiento medible y un objetivo asociado (aceptable y deseable) para su logro. Por ejemplo, son estándares de calidad que el 100% de las personas elegibles para el cribado hayan sido invitadas en cada ronda de cribado o que un laboratorio realice un mínimo de 10.000 determinaciones de VPH en un año.²⁵ Los estándares de calidad se pueden establecer tanto a nivel estructural como en relación a los procesos y a los resultados.²²³

Los **requerimientos o normas de calidad** son requisitos que el proveedor debe cumplir para garantizar la calidad de manera constante a lo largo de un proceso.

Es fundamental establecer rangos aceptables para cada uno de los indicadores establecidos e investigar cualquier desviación que se produzca de una manera temprana para poderla corregir.^{231,235}

La mayoría de los programas establecen indicadores de calidad que tienen en cuenta:²⁵

1. La intensidad del programa de cribado y cobertura.
2. El rendimiento de las pruebas de laboratorio (citología y prueba VPH) e histopatología.
3. El seguimiento de los casos identificados con el cribado, los procesos asistenciales y la capacidad del sistema.
4. El resultado del cribado.

1. La intensidad del programa de cribado y cobertura

El efecto de la participación en la reducción de la mortalidad y la incidencia se ha demostrado en múltiples países y el impacto de los programas de cribado del CCU es mayor cuanto mayor sea la cobertura, siendo la tasa de participación al cribado el determinante programático más importante de la efectividad.

La tasa de participación es la proporción de mujeres elegibles en la población objetivo que participan en el cribado dentro del intervalo de tiempo especificado según la política de cribado establecida. Su estimación requiere, como mínimo, el recuento de mujeres evaluadas en el rango de edad

objetivo y de la población objetivo. La participación debe evaluarse según el grupo de edad, la geografía y otros indicadores que pudieran ser relevantes.²³⁵

Serían indicadores de esta categoría, por ejemplo, la cobertura de invitación en la población diana, la cobertura de participación o el uso de la prueba de cribado entre la población diana, entre otros.²³⁵

2. El rendimiento de las pruebas de laboratorio (citología y prueba VPH) e histopatología

Se deberán realizar controles de calidad, no sólo de las pruebas diagnósticas utilizadas en el programa de cribado, sino también del laboratorio y otros procedimientos asociados. Se recomienda que los laboratorios de cribado cuenten con la acreditación según la norma UNE-EN ISO 15189. Esta norma regula todos los aspectos del servicio de diagnóstico clínico, desde los procedimientos hasta el personal y el equipamiento, asegurando estándares internacionales y facilitando la toma de decisiones clínicas basadas en resultados de laboratorio.^{1,56,57,237}

El diagnóstico histopatológico es relevante para determinar el tratamiento de lesiones precancerosas y malignas de cuello uterino, siendo el gold-standard para evaluar la precisión de las pruebas de cribado y colposcopia. La precisión depende de la adecuada recolección de muestras y del procesamiento técnico. Garantizar la calidad de las biopsias es fundamental para el cribado del CCU ya que los programas de calidad se basan en este diagnóstico como referencia.^{1,57,238}

Para los controles de calidad a nivel de laboratorio, tanto intra- como inter-laboratorio, es fundamental el almacenaje de imágenes de citología y de histología.

3. Seguimiento de los casos identificados con el cribado, los procesos asistenciales y la capacidad del sistema

Es importante establecer indicadores de calidad para todo el proceso de atención médica que clarifiquen los requisitos mínimos y los niveles óptimos de atención.²³⁸

En el contexto de un programa de cribado es fundamental que toda mujer sea informada del resultado de la prueba

de cribado, independientemente del diagnóstico, pero especialmente en caso de un resultado positivo para garantizar una correcta adherencia y el seguimiento según el protocolo y la conducta clínica recomendada.²³⁵ Además, es importante que este seguimiento se realice dentro del periodo establecido para evitar impactos negativos en el pronóstico, especialmente en situaciones de mayor riesgo o sospecha de CCU.

Así pues, todo programa de cribado debe tener una política para el seguimiento de pruebas insatisfactorias y resultados positivos. Esta política debe especificar la acción requerida y el tiempo dentro del cual esta acción debe realizarse según el resultado de la prueba, el tipo de prueba y los antecedentes de la paciente. También se ha de considerar el manejo de las pruebas insatisfactorias, es decir, aquellas pruebas en que una mujer no ha sido evaluada adecuadamente y dónde la recomendación de seguimiento apropiada es una repetición de la prueba.²³⁵

Los fallos de seguimiento deben de ser documentados.²³⁵ Las lesiones precancerosas identificadas en el cribado deben tratarse para evitar una posible progresión a cáncer. Es crucial referir y presentar resultados positivos de las pruebas, además de seguir de cerca las lesiones confirmadas precancerosas según la política de tratamiento. También es vital comunicar los resultados y la necesidad de seguir el curso clínico de la mujer y a su proveedor de atención médica de manera oportuna.²³⁵ En este contexto, en 2024, la AEPCC ha publicado el programa de acreditación de calidad para las Unidades de Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Este programa tiene como objetivo garantizar que las Unidades acreditadas o centros de referencia de colposcopia sigan los estándares de calidad propuestos en las guías clínicas nacionales e internacionales y dispongan de procedimientos de evaluación de la actividad asistencial y también de formación e investigación.³²⁷

La EFC y la AEPCC han establecido indicadores y estándares de calidad, y han desarrollado guías para promover una práctica colposcópica adecuada.^{238,239} Se recomienda realizar la colposcopia en centros de referencia por profesionales acreditados y con formación continua, para asegurar la excelencia clínica.²³⁸ Es crucial auditar las colposcopias realizadas para verificar que cumplan con los estándares internacionales acordados. Además, se aconseja que los colposcopistas se sometan a un control de calidad interno de forma regular por lo que es necesario el almacenaje de imágenes para facilitar los controles de calidad y la formación profesional.^{1,238}

Un indicador crucial para evaluar la relación entre los beneficios y riesgos de un programa de cribado es el número de colposcopias necesarias para detectar un caso de HSIL/CIN2+. Cada programa deberá determinar cuántas colposcopias son razonables para detectar un caso que necesite tratamiento, lo cual es crítico para asegurar el equilibrio en la provisión de servicios especializados, así como para minimizar el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento en las mujeres.²³⁸

Por otro lado, los programas de cribado también deben tener políticas establecidas sobre el tratamiento de las anomalías confirmadas, especificando tanto la acción como el periodo de tiempo en que se debe llevar a cabo.^{1,235} Así pues, también se han establecido estándares de calidad para el tratamiento escisional de las lesiones, como por ejemplo que la mayoría se realicen de manera ambulatoria y en una única pieza o que las complicaciones sean inferiores al 2%.²³⁸

Finalmente, otro aspecto importante es el sobrecibado, o proporción de mujeres con un resultado negativo que se someten a una prueba adicional antes de que finalice el intervalo de cribado.²³⁵

4. El resultado del cribado

Dado que el cribado del CCU puede detectar casos de cáncer asintomáticos, se espera que un programa efectivo contribuya a la detección de más casos de enfermedad microinvasiva y en estadios precoces.²³⁵

La valoración del resultado del cribado incluye la tasa de detección de lesiones precancerosas y de CCU, el estadiaje de los tumores detectados, los tumores de intervalo y los antecedentes de cribado en caso de diagnóstico de CCU.²²³

La distribución de todos los CCU debe calcularse anualmente.²³⁵ Esto requiere disponer de registros poblacionales de cáncer que incluya información estandarizada sobre el estadio de todos o al menos de una alta proporción de los casos diagnosticados. Si este registro no estuviera disponible, sería necesario realizar estudios especiales periódicos.²³⁵ En este sentido hay que destacar la importancia de la creación de sistemas de registro de lesiones precancerosas, que junto con los registros poblacionales de cáncer permitan obtener una visión completa para el óptimo monitoreo y evaluación del programa.¹ Este hecho permitirá identificar los cánceres de intervalo o cánceres diagnosticados tras una prueba negativa y antes del siguiente cribado.^{231,235}



10.3.2. Evaluación de los cánceres de cuello del útero en un programa de cribado poblacional

Dado que el objetivo del cribado del CCU es reducir la mortalidad y la incidencia del CCU, es de gran importancia analizar los cánceres diagnosticados y conocer su distribución.²⁵

Actualmente, el grupo de la Red de programas de cribado de cáncer junto con la AEPCC ha diseñado una clasificación para evaluar estos CCU en un entorno con cribado poblacional, la cual permite conocer dos puntos cruciales en la evaluación de un programa de cribado: aporta información sobre el éxito o efectividad del programa y detectar áreas de mejora en las que se puede incidir para conseguir mejorar su objetivo. El uso unificado de un sistema de clasificación permite la monitorización y comparación de resultados para poder adoptar estrategias de mejora.

Uno de los principales retos de las oficinas de cribado es detectar todos los CCU que se diagnostican en su área de influencia, y conocer el estadio de éstos. El análisis de estos datos es fundamental en la evaluación y control de calidad de los programas.²³¹ Se pueden utilizar diferentes fuentes de información: registro poblacional de cáncer, registro de tumores hospitalarios, CMBD-H (conjunto mínimo básico de datos-Hospitalario), registro de los laboratorios de anatomía patológica, registros de los propios programas, registro de mortalidad u otros sistemas de información en cáncer.

Un punto fundamental de esta clasificación es la homogenización de los criterios que definen el cáncer de intervalo y su detección, imprescindible en la evaluación del programa. Además, permite diferenciar los cánceres de intervalo tras una prueba de cribado negativa de los casos que debutan con clínica durante el seguimiento establecido en los protocolos actuales tras una prueba anormal.

En definitiva, este sistema de evaluación permite seguir las directrices europeas, investigando sistemáticamente todos los casos de CCU,²²⁵ analizando cuál ha sido la vía de diagnóstico (ya sea desde el cribado o no) y el estadio.²³¹

Entendiendo que actualmente las distintas CC.AA. y ciudades autónomas tienen una situación muy variable con respecto a la implantación del cribado poblacional, se propone una clasificación ideal de evaluación de los CCU, y se establecen los mínimos que deberían aportar todas las regiones con el objetivo de llegar a la opción más idónea ([ver anexo](#)

[4 “Evaluación de los cánceres de cuello del útero en un marco de cribado poblacional”](#)).

10.3.3. Biobancos

Otro aspecto relevante es la importancia del establecimiento de biobancos para poder monitorear y evaluar los programas de cribado.^{1,220} En este sentido, disponer de biobancos que preservan muestras tanto para la realización de controles de calidad como para investigaciones futuras ha sido ampliamente respaldada y ya se encuentra en funcionamiento en algunos países europeos.²⁴⁰

10.3.4. Cumplimiento de los estándares: la evaluación de los programas de cribado

Una vez establecidos estos estándares, es importante verificar su cumplimiento mediante evaluaciones periódicas de la información generada, así como a través de cuestionarios de autoevaluación por parte de los proveedores y/o visitas de inspección si fuera requerido. La globalidad de los indicadores establecidos se deberá analizar, diseminar y publicar con cierta periodicidad para poder realizar comparativas y corregir todos aquellos aspectos que requieran una mejora.

Es, pues, fundamental tener capacidad analítica para valorar si las acciones de los programas de cribado cervical tienen impacto en la reducción de la incidencia y mortalidad del CCU. A medida que evolucionan las estrategias de cribado y se introducen nuevas tecnologías diagnósticas, así como nuevos métodos de invitación y seguimiento la evaluación es un aspecto imprescindible para la buena dinámica del proceso de cribado.

Recomendaciones

- El programa de cribado deberá aportar evaluaciones periódicas con indicadores preestablecidos que informen sobre la obtención y optimización de los objetivos.
- Identificar los CCU de intervalo y sus modalidades permite aportar un elemento clave en la evaluación de un programa de cribado del CCU.

Parte II: Guía en contexto

11. Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España

11.1. METODOLOGÍA

En España, en 2024 aún no se dispone de datos a nivel nacional de la mayoría de los indicadores de carga de enfermedad cervical asociada a la infección por genotipos de alto riesgo carcinogénico del VPH. Por tanto, para realizar las estimaciones de la carga de enfermedad se han utilizado datos regionales, que se han extrapolado a la población española, aplicando la misma metodología descrita en la edición previa de esta guía.³² Las estimaciones tienen en cuenta el número de mujeres sexualmente activas y las coberturas de cribado por edad.

Las fuentes de los datos utilizadas se describen a continuación:

- Población de mujeres en España mayores de 18 años: se ha utilizado la población de mujeres residentes a 1 de enero de 2023 del Instituto Nacional de Estadística.²⁴¹
- Número de mujeres sexualmente activas: cálculo a partir de la aplicación de las tasas específicas por edad obtenidas del estudio AFRODITA²⁴² a la población española de mujeres.
- Número de mujeres que se han realizado un cribado cervical: aplicación de las tasas específicas por edad obtenidas de la Encuesta Europea de Salud realizada en España en 2020 (EHIS2020-España)²⁴³ a la población española de mujeres sexualmente activas.
- Número de mujeres con infección VPH: aplicación de las tasas específicas por edad obtenidas del estudio CLEOPATRE 2007⁵⁹ a la población española de mujeres sexualmente activas.
- Número de mujeres con citología anormal y por resultado citológico: aplicación de las tasas específicas por edad de la población catalana atendida en el SNS durante el periodo 2013-2016 a la población española de mujeres sexualmente activas y a la que se realiza cribado cervical.²⁴⁴
- Número de mujeres con lesión escamosa intraepitelial / neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (HSIL/CIN3) / carcinoma in situ: combinación de incidencia de los registros de Castellón, Girona, La Rioja, Murcia, Navarra y Tarragona para el periodo 2013-2017.²⁴⁵ Aplicación de la tasa de incidencia específica por edad de la población conjunta de todos los registros a la población española de mujeres.
- Número de casos nuevos de CCU: estimaciones de

la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) para España en 2023,²⁴⁶ y número de muertes anuales por CCU: estimaciones de la IARC para España en 2022.⁸

11.2. RESULTADOS

Las estimaciones de los indicadores relacionados con la carga de enfermedad cervical asociada al VPH en España se resumen en la Tabla 14 y la Figura 8.

11.2.1. Cobertura y carga de enfermedad en el cribado cervical en España

En la Tabla 14 y la Figura 8 se presentan las estimaciones detalladas de carga de enfermedad cervical según edad y cobertura del cribado. La cobertura de cribado cervical varía según la edad siendo más elevada entre los 25 y los 65 años, que es la edad objetivo del programa de cribado del CCU ([ver “programas de cribado de cáncer de cuello del útero en España”](#)). Según la Encuesta de Salud Europea para España, en 2020 el 72% de mujeres de 25 a 65 años se habían realizado una citología cervical en los últimos tres años, y el 80% en los últimos cinco años, frente al 27% y el 29%, respectivamente, en mujeres de 18 a 24 años, y al 21% y 29%, respectivamente, en mujeres mayores de 65 años. Estos dos grupos de edad normalmente no están dentro de las recomendaciones de cribado de ahí la menor proporción de mujeres que se hayan realizado una citología.

Combinando ambos indicadores, en España se estima que 10.749.436 mujeres sexualmente activas mayores de 18 años se realizarán una citología cervical en un periodo de tres años (9.380.239 entre 25 y 65 años, lo que supone 3.583.145 mujeres cribadas anualmente). No obstante, es destacable que, en 2020, fecha de realización de la encuesta, la recomendación de cribado del CCU predominante en España era realizar una citología cada tres años de forma oportunista. En la actualidad, tras la modificación del cribado del CCU dentro de la cartera común de Servicios del SNS (Orden SCB/480/2019) la mayoría de las CC.AA. están en transición (y algunas ya lo han completado) hacia un programa de cribado poblacional basado en la citología

desde los 25 a 29/34 años, y detección del VPH cada cinco años a partir de los 30/35 años, con triaje citológico de los resultados anormales.

11.2.2. Virus del papiloma humano, lesiones precancerosas y cáncer de cuello del útero

Entre los 19 millones de mujeres españolas que se estima son sexualmente activas mayores de 18 años, alrededor de 1 millón y medio estarían infectadas por un genotipo de VPH de alto riesgo en un momento dado y que cerca de 600,000 presentan una citología anormal (450.994 entre los 25 y 65 años) (Tabla 14).

Específicamente y en base a las coberturas estimadas de cribado cervical, 364.566 mujeres mayores de 18 años tendrían una citología anormal en un periodo de tres años: 199.385 con ASC-US/ACG, 11.083 con atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H), 120.173 con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y 33.925 con lesiones

escamosas intraepiteliales de alto grado o sospecha de carcinoma (HSIL+). En un contexto de cribado oportunista se detectarían 6.368 casos de HSIL/CIN3 al año (Tabla 14). A pesar de los programas de cribado en España, se estima que cada año se siguen diagnosticando unos 2.326 nuevos casos de CCU y 802 muertes por esta causa.

No obstante, en los próximos años se prevé un descenso de patología cervical asociada al VPH debido a la total implementación del cribado poblacional basado en la prueba del VPH, así como por la incorporación paulatina al cribado de las mujeres vacunadas en los programas de vacunación sistemática contra el VPH, la cual ha demostrado su efectividad e impacto en la reducción de HSIL/CIN2+. ^{151-153,248}

En España, los registros de incidencia de CCU muestran un ligero descenso anual (Porcentaje Anual de Cambio -1.1%%) desde el año 2010,²⁴⁹ con una tasa de incidencia ajustada por edad de 6.1 casos por 100.000 mujeres (o incidencia bruta de 9,5 por 100.000), cifra discretamente superior al umbral de eliminación de la OMS de 4 casos por 100 000 mujeres.¹²³

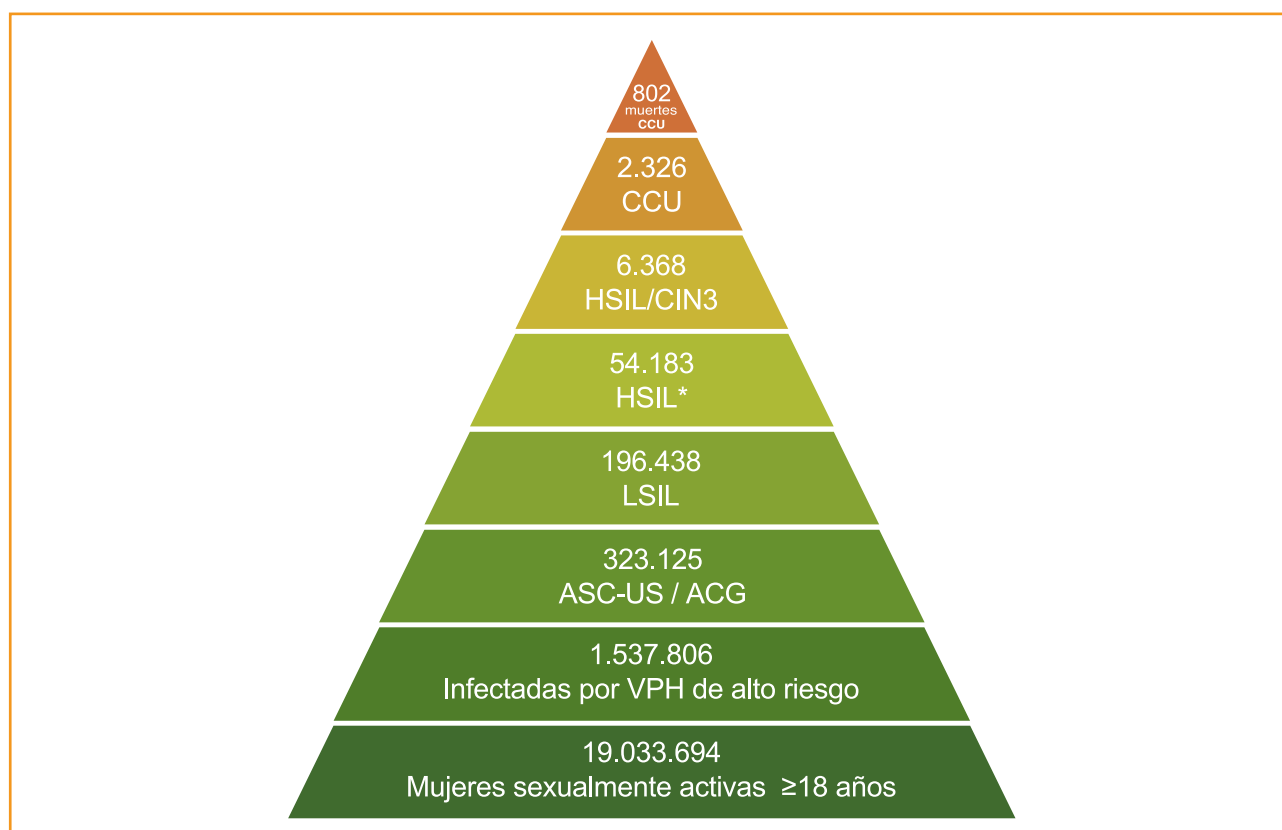


Figura 8. Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España

* Incluye sospecha de carcinoma.

Datos de prevalencia de lesiones de citología basados en cribado oportunista con uso de citología como prueba primaria.

ASC-H: atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado; ASC-US/ACG: atipia en células escamosas de significado incierto / atipia de células glandulares.; HSIL/CIN3: lesión escamosa intraepitelial/ neoplasia intraepitelial cervical grado 3; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano; CCU: cáncer de cuello del útero. Figura de elaboración propia.

Tabla 14. Carga de enfermedad cervical asociada al VPH en España

Indicador	Tasas reportadas ^a	Número estimado de mujeres sexualmente activas ^b					
		≥18 años			25-65 años		
		Total	Cribadas últimos 3 años	Cribadas últimos 5 años	Total	Cribadas últimos 3 años	Cribadas últimos 5 años
Mujeres sexualmente activas	92.2%	19.033.694	10.749.436	12.214.419	13.027.309	9.380.239	10.396.976
Infección por VPH de alto riesgo	12.2%	1.537.806	921.229	1.020.901	1.135.198	813.440	896.292
Lesiones precancerosas							
Citología:							
Anormal	3.8%	592.336	364.566	402.972	450.994	326.970	359.210
ASC-US/ACG	2.1%	323.125	199.385	220.779	247.127	179.477	197.306
ASC-H	0.1%	18.590	11.083	12.460	13.775	9.960	10.999
LSIL	1.3%	196.438	120.173	131.886	147.086	106.225	116.454
HSIL*	0.4%	54.183	33.925	37.847	43.006	31.309	34.452
Histología:							
HSIL/CIN3	23,0-70,1 por 100.00 mujeres	6.368			5.961		
CCU: Incidencia	9,5 por 100.000 mujeres	2.326					
CCU: Mortalidad	3,4 por 100.000 mujeres	802					

^a Tasas globales proporcionadas para los siguientes rangos de edad: mujeres sexualmente activas de 18 a 70 años, infección por VPH en mujeres de 18 a 65 años, resultados de citología en mujeres de 25 a 65 años, resultados de histología en mujeres de 25 a 64 años, incidencia y mortalidad por CCU en mujeres de cualquier edad.^{8,241-247}

^b Estimaciones según elaboración propia. Véase la metodología.

* Incluye sospecha de carcinoma.

ASC-H: atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado; ASC-US/ACG: atipia en células escamosas de significado incierto / atipia de células glandulares; CCU: cáncer de cuello del útero, HSIL/CIN3: lesión escamosa intraepitelial/ neoplasia intraepitelial cervical grado 3; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano. Tabla de elaboración propia.

12. Programas de cribado del cáncer de cuello del útero en España

12.1. CARTERA DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

El Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización, regula el contenido de cada una de las carteras de servicios del mismo, entre ellas la de salud pública. En abril de 2019 se publicó la Orden de modificación de la cartera básica común de servicios del SNS (SCB/480/2019),¹⁶ que da un plazo de cinco años para que todas las CC.AA. inicien un programa poblacional de cribado del CCU aplicando los siguientes criterios de carácter general:

- a. **Población objetivo:** mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- b. **Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:**
 1. Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: citología cada tres años.
 2. Mujeres con edades comprendidas entre 35 y 65 años: determinación del VPH:
 - Si VPH es negativo, repetir prueba VPH a los cinco años.
 - Si VPH es positivo, triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir VPH al año.

El Real Decreto 1030/2006 establece que, por orden del Ministerio competente en materia de sanidad, previo acuerdo del Consejo Interterritorial (CI) del SNS, se podrá actualizar o modificar la cartera de servicios comunes recogidos en sus anexos. En el ámbito de los programas poblacionales de cribado de enfermedades, los acuerdos del CI del SNS son aprobados previamente en la Comisión de Salud Pública (CSP) a propuesta de la Ponencia de Cribados, en las cuales están representadas todas las CC.AA. y ciudades autónomas, y son coordinadas por el Ministerio de Sanidad. En este marco, tras realizar una revisión de las recomendaciones actuales y de la evidencia científica disponible, se revisó la adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y la opción de contemplar

el estatus vacunal frente al VPH dentro del programa de cribado del CCU. Además, también se consideraron los aspectos económicos, así como el impacto en el SNS.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, a propuesta de la Ponencia de Cribados, la Comisión de Salud Pública aprobó a finales del año 2023 la recomendación de adelantar la edad de inicio de cribado primario con prueba VPH de los 35 a los 30 años, así como tener en cuenta el estatus vacunal frente al VPH de las mujeres que se criban.²⁵⁰ La propuesta es la siguiente: La política de cribado se concreta en los siguientes términos:

- a. **Población objetivo:** mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- b. **Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:**
 1. Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 29 años:
 - Mujeres sin pauta de vacunación completa frente al VPH*: citología cada tres años.
 - Mujeres con pauta de vacunación completa frente a VPH*: en función del estado de implementación del programa de cribado, se realizará citología cada tres años o se iniciará el cribado a los 30 años con prueba VPH.
 2. Mujeres con edades comprendidas entre 30 y 65 años: Determinación del VPH:
 - Si VPH es negativo: repetir prueba VPH a los cinco años.
 - Si VPH es positivo: triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir VPH al año.

**Pauta de vacunación completa: pauta definida acorde a los criterios y recomendaciones vigentes en cada momento según la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de la CSP del SNS.*

La propuesta establece que, en el plazo de 3 años desde que se publique la orden de modificación de la cartera de servicios comunes del SNS, todos los territorios habrán iniciado el programa en los términos acordados y en 6 años la

cobertura, entendida como invitación a participar, se aproximará al 100%.

Esta propuesta deberá ser aprobada por el CI del SNS y publicada en el BOE mediante una Orden ministerial, la cual actualizará la cartera de servicios comunes del SNS. En particular, esta Orden modificará el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, que regula la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización. A 21 de febrero de 2025, aun está pendiente de su publicación en el BOE.

A finales del año 2024 el Ministerio de Sanidad publica el “Documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix en el SNS”.³²⁶ El objetivo de este documento es establecer una serie de requisitos y recomendaciones para el desarrollo de actuaciones dirigidas a cada una de las etapas del programa, basados en la evidencia y en el consenso de las personas expertas del grupo de trabajo. Con

estos requisitos y recomendaciones se pretende conseguir un abordaje homogéneo y de acuerdo a criterios de calidad del programa de cribado de cáncer de cérvix en todo el territorio nacional.

12.2. SITUACIÓN DEL CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO EN LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

12.2.1. Metodología

Para actualizar la información sobre el estado de implementación del cribado poblacional del CCU en 2024 a nivel nacional, se envió un breve cuestionario, a los puntos de contacto de la Red de Programas de Cribado de Cáncer (<https://cribadocancer.es/>) de cada Comunidad y ciudad autónoma. Se obtuvo respuesta de todas ellas, excepto de la ciudad autónoma de Melilla.

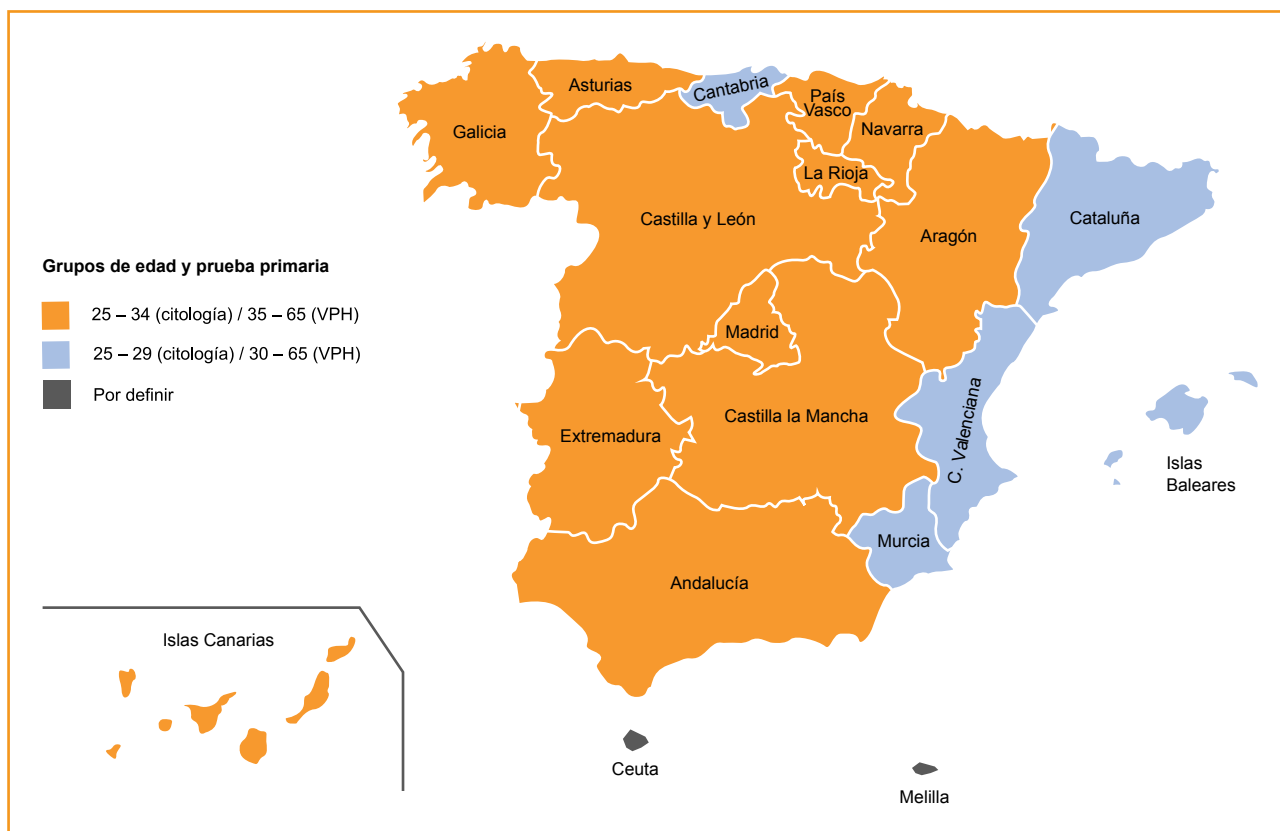


Figura 9. Grupos de edad incluidos en el cribado (oportunisto o poblacional) de cáncer de cuello del útero según prueba de cribado primaria

**Datos extraídos de la web del Servicio Andaluz de Salud.²⁵¹*

Los datos corresponden al año 2024 durante el proceso de implementación del cribado poblacional en las diferentes Comunidades Autónomas. VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo. Figura de elaboración propia.

12.2.2. Resumen de situación del cribado poblacional del cáncer de cuello del útero en las Comunidades Autónomas

La mayoría de CC.AA. han iniciado la introducción de la prueba VPH en sustitución a la citología como prueba primaria en sus programas de cribado del CCU, a partir de los 30-35 años. La mayoría contempla iniciar la prueba VPH a partir de los 35 años, manteniendo la citología en las poblaciones más jóvenes. Solo seis CC.AA. indican la prueba VPH a partir de los 30 años. Los intervalos de las pruebas de cribado con resultados negativos se han establecido en cinco años para la prueba VPH y de tres años para la citología en todas las CC.AA. (Figura 9).

En España dos CC.AA. (10,5%) iniciaron la transición del cribado oportunista hacia el poblacional en el año 2018, otras dos CC.AA. (10,5%) en el año 2020 y cinco CC.AA. (26%) entre 2022 y 2023, el resto (42,1%) ha comenzado en el año 2024. De esta forma, los distintos programas alcanzarán la cobertura total por invitación (toda la población elegible invitada al menos una vez) entre los años 2023 y 2029 (Tabla 15).

En cuanto a la modalidad de invitación, dos CC.AA. usan únicamente el SMS, siete la carta postal y las restantes ambas modalidades. En las ciudades autónomas aún está por definir. Respecto al inicio del cribado poblacional la estrategia es diferente según la comunidad autónoma: una invita para citología a las mujeres entre 25-34 años, tres invitan para prueba VPH a mujeres de 35-65 años y siete invitan a ambas cohortes de edad. Cinco CC.AA. ya se están adaptando a la propuesta de modificación de cartera, comenzando con la prueba VPH a partir de los 30 años: dos de ellas invitando ambos grupos de edad y las otras tres invitando al grupo de 30-65 años (Tabla 15).

Entre todas las CC.AA., solo cuatro envían automáticamente la cita para una visita con el profesional o el kit de autotoma (en caso de que sea el método preferente de cribado) directamente a todas las personas de la población elegible (Tabla 15). En cambio, en el resto de CC.AA., primero envían una invitación, y si la persona acepta, envían la cita o el kit de autotoma, según su preferencia.

La mayoría de las CC.AA. declaran que la población diana la componen personas que tengan cobertura sanitaria del

sistema público, por lo que no están incluidas las personas con cobertura exclusivamente de una mutua sanitaria, mientras que Cantabria y Navarra incluyen como población diana a todas las residentes según censo/padrón.

Por lo que respecta al uso de dispositivos de autotoma, nueve CC.AA., por el momento, no prevén su utilización, tres permitirán que las usuarias puedan elegir entre toma por profesional sanitario y autotoma, en dos CC.AA. la autotoma será la única forma de participación y en otras dos se usará de forma prioritaria, reservando la cita con el profesional sanitario para las situaciones especiales (Tabla 16). De las siete CC.AA. que optan por la autotoma, en tres la recogida se realizará en la oficina de farmacia o centro de salud y las otras cuatro enviarán el dispositivo a domicilio por correo postal.

De los 17 programas con prueba primaria basada en la detección del VPH, el 70,6% comienzan a la edad de 35 años, mientras que el 29,4% lo hace a los 30 años. Todas las CC.AA. disponen de métodos basados en ADN para la prueba VPH, en cuatro de ellas con genotipado completo y en el resto genotipado limitado (distinguiendo entre genotipos 16/18 y el conjunto de otros genotipos de alto riesgo) (Tabla 16).

12.2.3. Conclusión

Las CC.AA. están implementando progresivamente las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, extendiendo el uso del cribado primario con prueba VPH en la población diana. Los datos de este capítulo reflejan la situación de los programas de cribado del CCU hasta julio de 2024. La mayoría de las CC.AA. y ciudades autónomas. están en proceso de implementación o en fase de despliegue de sus programas de cribado poblacionales, por lo que se prevé que la situación cambie rápidamente en los próximos años.

Tabla 15. Cribado poblacional del cáncer de cuello del útero en España: año de inicio, métodos de invitación y grupos de edad

Comunidad Autónoma	Año de inicio o previsión de inicio del cribado	Invitación previa para que población diana acepte*	Método de envío invitación ronda inicial	Rangos de edad a los que se invita en 2024 según prueba de cribado	
				Citología	VPH
Andalucía	2024	SI	Carta	25-29**	60-65**
Aragón	2024	SI	Carta	25-34	35-65
Asturias	2022	SI	SMS / Carta	25-34	35-65
Baleares	2024	SI	Llamada	25-29	30-65
C. Valenciana	2024	NO	SMS / Carta	25-29	30-65
Canarias	2024	NO	SMS	-	35-65
Cantabria	2024	SI	SMS / Carta	-	30-65
Castilla la Mancha	2018	NO	Carta	25-34	35-65
Castilla y León	2020	SI	Carta	25-34	35-65
Cataluña	2024	NO	SMS / Carta	-	30-65
Extremadura	2023	SI	Carta	25-34	-
Galicia	2020	SI	SMS / Carta	-	35-65
La Rioja	2022	SI	SMS	25-34	35-65
Madrid	2023	SI	SMS / Carta	25-34	35-65
Murcia	2024	SI	Carta	-	30-65
Navarra	2022	SI	Carta	-	35-65
País Vasco	2018	SI	SMS / Carta	25-34	35-65
Ciudad autónoma de Ceuta	Por definir				
Ciudad autónoma de Melilla	Por definir				

*Se refiere cuando envían invitación y solo en caso de aceptar enviarán luego la cita o la autotoma

**Datos extraídos de la web del Servicio Andaluz de Salud.²⁵¹

- Grupos de población a los que aún no están invitando.

VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo.

SMS / Carta: normalmente, estas CC.AA. utilizan el SMS como método de invitación principal y solo envían carta a las personas que no tienen teléfono móvil registrado. Tabla de elaboración propia, adaptada del Documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix en el SNS del Ministerio de Sanidad, 2024.³²⁶



Tabla 16. Cribado poblacional del cáncer de cuello del útero en España: métodos de recogida de muestra y prueba VPH

Comunidad Autónoma	Edad inicio cribado con prueba VPH	Uso autotoma	Método recogida muestra	Genotipado de VPH
Andalucía	35	NO	Profesional sanitario	Limitado*
Aragón	35	NO	Profesional sanitario	Limitado
Asturias	35	NO	Profesional sanitario	Limitado***
Baleares	30	SI	Autotoma**	Completo
C. Valenciana	30	SI	Autotoma	Limitado
Canarias	35	NO	Profesional sanitario	Limitado
Cantabria	30	SI	Profesional sanitario o autotoma a elección	Completo
Castilla – La Mancha	35	NO	Profesional sanitario	Limitado
Castilla y León	35	NO	Profesional sanitario	Completo
Cataluña	30	SI	Autotoma**	Limitado
Extremadura	35	Estudio piloto#	Profesional sanitario	Datos no disponibles
Galicia	35	SI	Profesional sanitario o autotoma a elección	Limitado
La Rioja	35	NO	Profesional sanitario	Limitado
Madrid	35	NO	Profesional sanitario	Limitado
Murcia	30	SI	Autotoma	Completo
Navarra	35	SI	Profesional sanitario o autotoma a elección	Limitado
País Vasco	35	NO	Profesional sanitario	Limitado
Ciudad autónoma de Ceuta	Datos no disponibles			
Ciudad autónoma de Melilla	Datos no disponibles			

*Genotipado completo si prueba VPH positiva.

**Cita con profesional sanitario en situaciones especiales.

***Genotipado completo, aunque en el programa sólo se diferencia VPH16/18 y el conjunto de otros genotipos del VPH de alto riesgo.

#Dirección General de Salud Pública. Programa de cribado de cáncer de cérvix de Extremadura.²⁵²

VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo.

Se considera genotipado limitado cuando se proporciona el resultado de los genotipos VPH16 y VPH18 con o sin VPH45 de manera individual y el conjunto de los otros genotipos de alto riesgo.

Se considera genotipado completo cuando se proporciona el resultado de cada genotipo de alto riesgo de manera individual (VPH16, VPH18, VPH45, VPH31, VPH33, VPH35, VPH52, VPH58, VPH39, VPH51, VPH56, VPH59, VPH68). Se recomienda no testar para el VPH66. Tabla de elaboración propia, adaptada del Documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix en el SNS del Ministerio de Sanidad, 2024.³²⁶

13. Protocolos de cribado del cáncer de cuello del útero en países con un perfil socioeconómico alto

El CCU es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que se diagnostican unos 662.301 casos nuevos al año y se mueren más de la mitad de ellos (348.874 mujeres).⁸ Sin embargo, según el índice de desarrollo económico y social (HDI, por sus siglas en inglés), en los países con un muy alto HDI, entre los que se encuentra España, se estima que más del 80% de las mujeres se han cribado alguna vez en la vida y contribuyen a un 16,2% de todos los CCU y un 14% de las muertes debidas a este cáncer.⁸ En países con alto HDI, el 84% de las mujeres entre 30-49 años se han cribado alguna vez en la vida, en contraste con el 48% o el 9% observado en los países de HDI medio-alto o medio-bajo respectivamente.²⁵³

En este capítulo se describen los programas de cribado de algunos países con un HDI muy alto y con una sólida trayectoria preventiva del CCU. Existen diferencias en cuanto a la implementación y conducta clínica, aunque todos ellos siguen las recomendaciones de la OMS.³

13.1. PROGRAMAS DE CRIBADO EN PAÍSES CON ÍNDICE DE DESARROLLO ECONÓMICO Y SOCIAL MUY ALTO

13.1.1. Europa: el ejemplo de Holanda y Suecia

En 2017, varios países de la Unión Europea (UE) como Holanda, Suecia, Dinamarca, Finlandia, y Italia, comenzaron a implementar la prueba VPH gradualmente como prueba primaria de cribado, dejando a la citología como prueba de triaje.⁵ Actualmente la mayoría de los países de la Unión Europea han iniciado o implementado el cribado con prueba VPH.

Holanda

En el año 2017, Holanda inició el cribado con prueba VPH como única prueba primaria e introdujo la autotoma como alternativa a la toma del profesional para las mujeres que lo prefirieran. El intervalo de cribado era cada 5 años entre los 30 y 60 años.

Tras la evaluación de la actividad en el año 2022, se establecieron los siguientes cambios en el protocolo:

- Nuevo calendario de invitaciones según la edad y el resultado de la prueba VPH. Globalmente se estimaron cinco rondas de cribado para las mujeres con resultados negativos (30, 35, 40, 50 y 60 años). Las mujeres de 45 y 55 años únicamente se invitan si no participaron o tuvieron un resultado positivo en la ronda anterior, y las de 65 años solo se invitan si tuvieron un resultado VPH positivo en la ronda anterior y no fueron derivadas a colposcopia.
- Introducción del genotipado limitado (información individual para VPH16, VPH18 y el resultado agrupado para el conjunto del resto de genotipos de alto riesgo) lo que modifica la conducta clínica en función del resultado. A todas las mujeres con un resultado positivo en la prueba VPH se les realiza una citología de triaje (Figura 10):²⁵⁴
 - » Prueba VPH16 y/o VPH18 positiva con una citología negativa, así como prueba VPH con genotipos no VPH16/18 con citología $\leq$ LSIL: seguimiento a los 12 meses.
 - » Prueba VPH16 y/o VPH18 positiva con citología positiva (ASC-US+) y VPH positivo para otros genotipos no VPH16/18 con citología de HSIL+: colposcopia.

Cada año una organización externa proporciona un informe con los resultados más importantes del programa comparándolos con los obtenidos en años previos, para asegurar la calidad e identificar tendencias importantes. Por otro lado, también se realizan evaluaciones anuales con el objetivo de mostrar en qué medida el programa ha contribuido a la disminución observada en la mortalidad por este cáncer, pero también los efectos adversos del programa (por ejemplo, sobrediagnóstico, resultados falsos positivos [FP]), utilizando modelos de simulación.²⁵⁶

Suecia

En Suecia, en el año 2017 se inició la detección VPH como prueba primaria en mujeres entre 30 y 70 años, manteniendo la citología para las de 23 a 29 años.³⁸ Sin embargo,

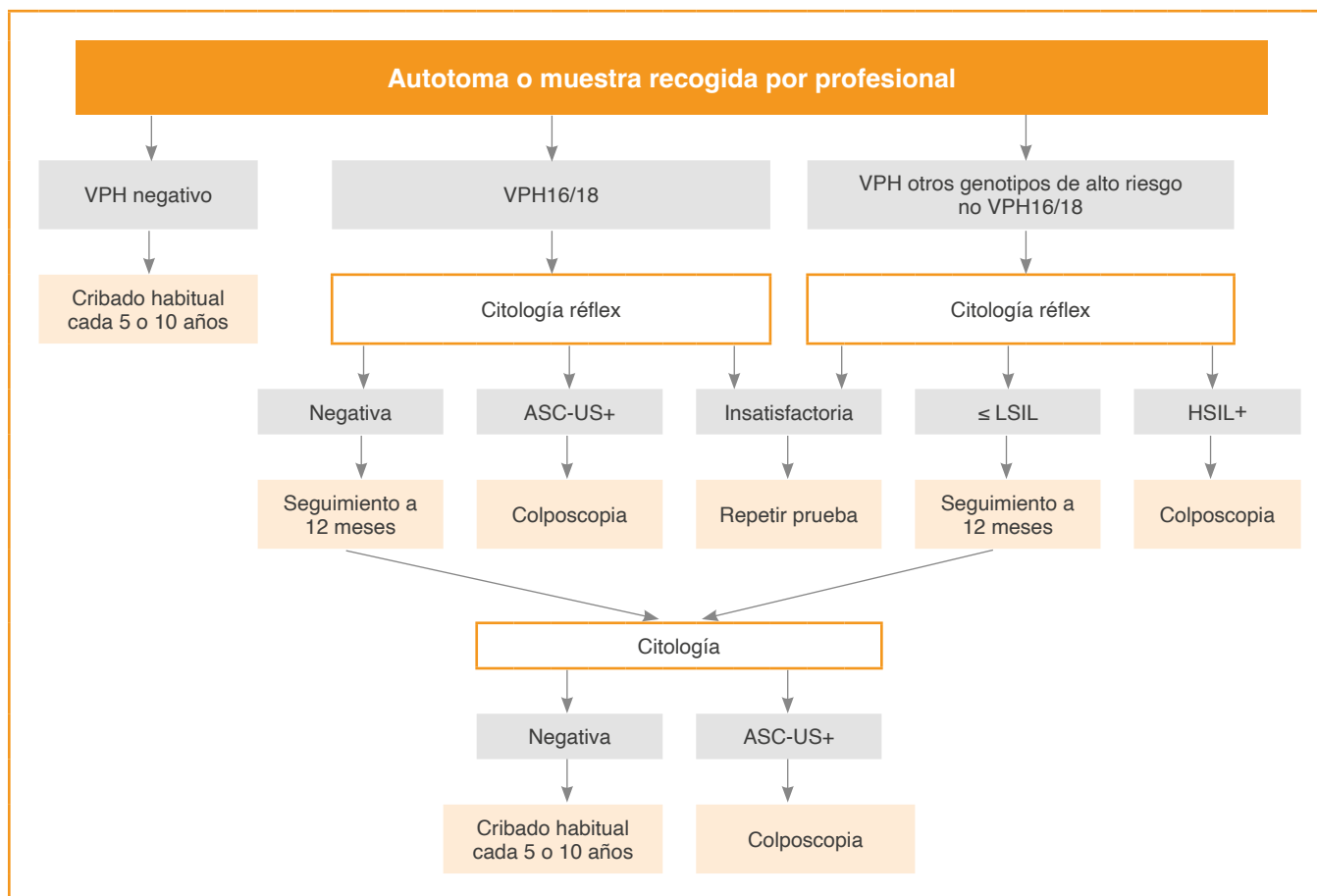


Figura 10. Algoritmo de conducta clínica establecida en el programa de cribado de cáncer de cuello del útero en Holanda.

Figura adaptada de National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Cervical cancer screening programme in The Netherlands.²⁵⁵

debido a la pandemia por COVID-19, se introdujo el cribado VPH con autotoma también en las mujeres a partir de los 23 años, eliminado por completo la citología como prueba primaria.²⁵⁷ Actualmente el programa se basa exclusivamente en la prueba VPH.³⁸ Las mujeres de 23 a 49 años que hayan obtenido resultado negativo en la prueba VPH repetirán la prueba cada 5 años. Mientras que las mujeres a partir de los 50 años hasta la finalización del cribado repetirán la prueba VPH cada 7 años. La invitación al cribado debe finalizar solo después de haber realizado una prueba VPH negativa tras los 64 años. La última prueba de cribado debe ser entre 64 y 70 años, dependiendo de cuándo se realizó la prueba anterior.

Desde entonces, Suecia ha sido pionera en la introducción del genotipado del VPH como método de triaje. Actualmente, los algoritmos de conducta clínica se basan en el genotipado extendido y la edad. La detección de los genotipos de alto riesgo (con la exclusión del VPH 66 que actualmente

está considerado de bajo riesgo), los clasifican en tres grupos: riesgo alto, medio y bajo, de la forma siguiente:

- Riesgo alto: VPH16, VPH18 y VPH45.
- Riesgo medio: VPH31, VPH33, VPH52 y VPH58.
- Riesgo bajo: VPH35, VPH39, VPH51, VPH56, VPH59, VPH66 y VPH68.

La conducta clínica tiene en cuenta el genotipo específico y la edad (Figura 11).³⁸ Por ejemplo, ante una infección por alguno de los genotipos VPH35, VPH39, VPH51, VPH56, VPH59, VPH66 y/o VPH68 en la autotoma, en mujeres entre 23 y 32 años no requiere ningún estudio adicional y únicamente se repite la prueba VPH a los cinco años. En cambio, en mujeres de 33 años o mayores, se repite la prueba VPH con la toma realizada por el profesional en cuatro semanas, la misma actitud que si se detecta un VPH16, VPH18 y/o VPH45 o VPH31, VPH33, VPH52 y/o VPH58 a cualquier edad. Si esa segunda prueba VPH es positiva, se realiza una citología de triaje. Si el resultado de la citología

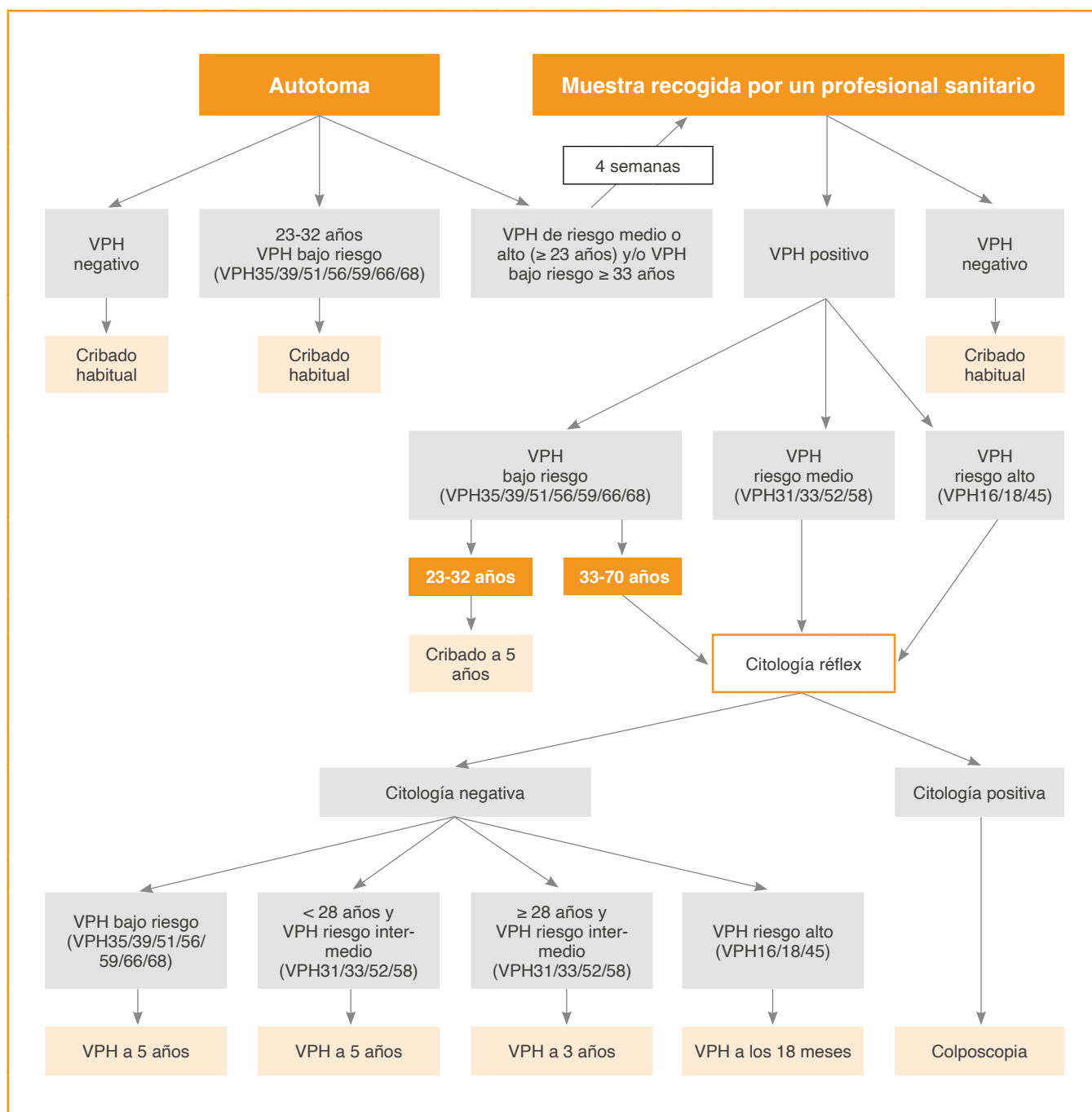


Figura 11. Algoritmo de cribado de cáncer de cuello del útero en Suecia para mujeres de 23 a 70 años con genotipado extendido como prueba de triaje

La detección del VPH se basa únicamente en los genotipos de alto riesgo carcinogénico. Por lo tanto, la clasificación de VPH bajo riesgo, riesgo medio o riesgo alto que los autores del protocolo de cribado en Suecia incluyen en el algoritmo, se refiere exclusivamente a la detección de genotipos de alto riesgo carcinogénico (con la exclusión del VPH 66 que actualmente está considerado de bajo riesgo). En ningún caso se refiere a los genotipos no oncogénicos de bajo riesgo donde se incluyen el VPH6 y VPH11. Así en Suecia definen como VPH bajo riesgo a las infecciones por los genotipos VPH35, VPH39, VPH51, VPH56, VPH59, VPH66 y VPH68, los VPH de riesgo medio a las infecciones por VPH31, VPH33, VPH52 y VPH58 y los VPH riesgo alto a los VPH16, VPH18 y VPH45. En el algoritmo el término “Cribado habitual” sin especificar el intervalo en años, se refiere a la recomendación general establecida: las mujeres de 23 a 49 años realizan la prueba VPH cada 5 años, mientras que las de 50 años o más la realizan cada 7 años, siempre que el resultado del VPH sea negativo. En los casos con infección previa por VPH, el algoritmo indica el intervalo específico en la que se debe repetir la prueba de cribado cuando la mujer es remitida al cribado habitual.

Figura adaptada de NKCx Steering and Expert committee. Swedish National Cervical Screening Registry_Analysis.³⁸

de triaje es positivo, se indica una colposcopia, mientras que, si es negativa, la actitud vuelve a variar según la edad y el grupo del VPH.³⁸

De manera anual se genera un informe de toda la actividad del cribado realizado por el Registro Nacional de Calidad para la prevención del CCU (NKCx, por sus siglas en sueco).³⁸

13.1.2. Australia

Australia inició el cribado con prueba VPH a finales de 2017 y lo actualizó en 2022. Actualmente, el cribado se realiza

con prueba VPH con genotipado limitado entre los 25 y 74 años, repitiendo la prueba en intervalos de cinco años cuando el resultado es negativo.¹³ Si la prueba VPH es positiva se realiza citología de triaje²⁵⁸ (Figura 12).

Se ofrece la autotoma a toda la población diana mediante información y supervisión por un profesional sanitario en el entorno clínico.

Existe un registro nacional de colposcopias para garantizar la calidad del proceso.

El Instituto australiano de salud y bienestar, genera cada

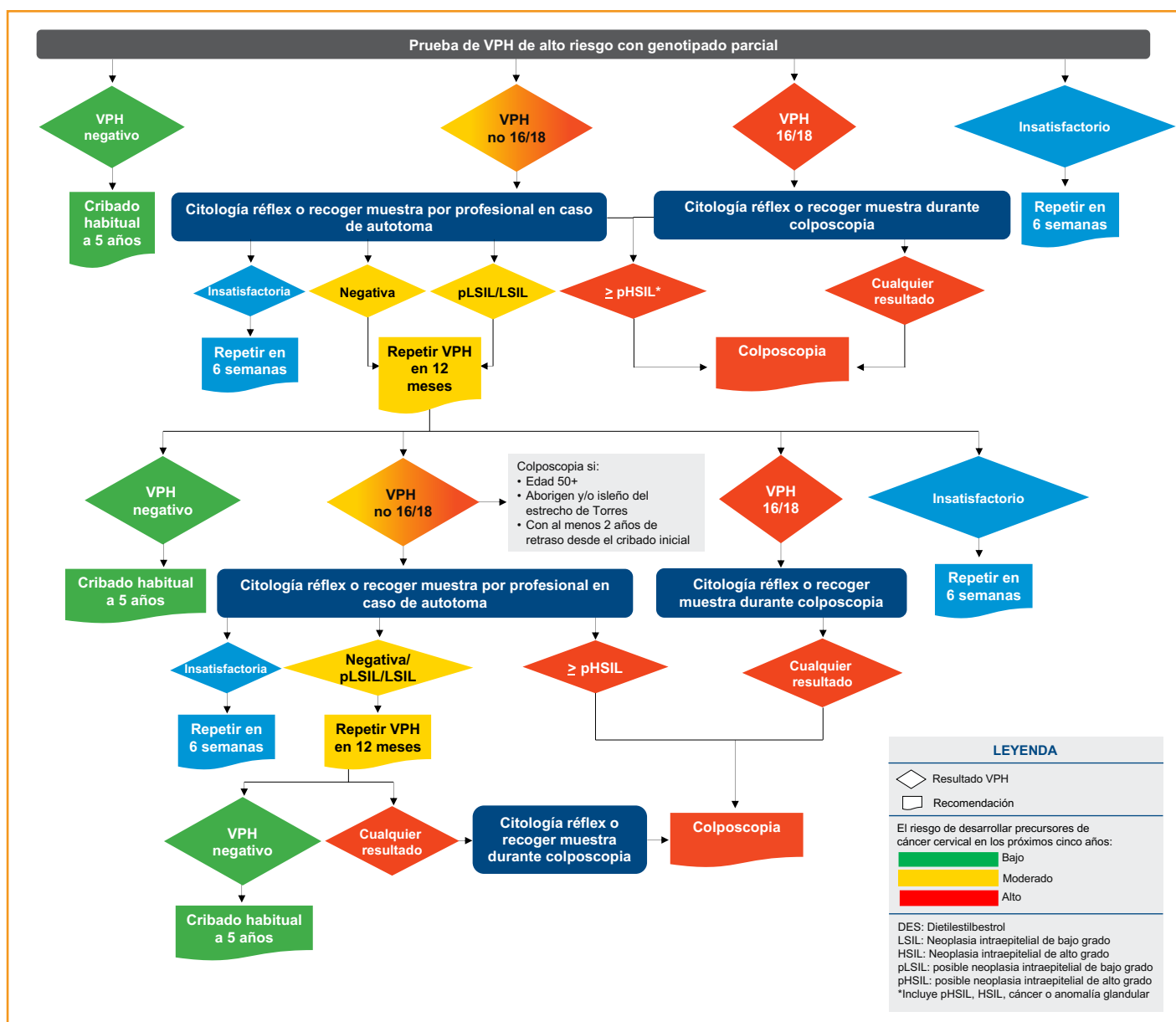


Figura 12. Algoritmo de manejo clínico del programa nacional de cribado del cáncer de cuello del útero en Australia
 Figura adaptada del National cervical screening program of Australia.¹³

año un informe de monitorización de la actividad de cribado donde se incluye anualmente la actividad desde el inicio del programa.²⁵⁹

13.1.3. Estados Unidos

EE. UU. no tiene un programa nacional de cribado poblacional. La detección es oportunista y en gran medida es responsabilidad de los profesionales privados que trabajan en el contexto de los planes de seguro de salud públicos/privados. Sin embargo, existen varias agencias que formulan guías de cribado y de manejo clínico con un alto grado de seguimiento por parte de los profesionales: American Cancer Society (ACS), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), American Society for Clinical Pathology (ASCP) y Society of Gynecologic Oncology (SGO).²⁶⁰

La edad de inicio y finalización del cribado, así como el tipo de prueba a seguir, varía según la autoridad que emite la recomendación.

Las guías de la ACS del 2020 recomiendan no realizar cribado entre los 21 y 24 años, iniciarlo a los 25 años y finalizarlo a los 65 años si se tiene un cribado previo con resultados negativos los últimos 10 años y no hay antecedente de HSIL/CIN2+. La prueba VPH cada cinco años es la opción preferible para el cribado primario. Se considera aceptable cribar mediante cotest cada 5 años o mediante citología cada 3 años,²⁹ aunque el objetivo es eliminar gradualmente las opciones de cribado basadas en citología en un futuro próximo.

Las recomendaciones de la USPSTF del 2018 sugieren la realización de una citología cada tres años para el grupo de edad de 21-29 años. Para el grupo de edad de 30-65 años, se recomienda una prueba VPH o un cotest, cada cinco años.²⁶¹ Estas recomendaciones están actualmente en proceso de actualización.²⁶²

La ACOG, y a la SGO respaldan las recomendaciones USPSTF sobre el cribado del CCU. La ASCCP respalda las recomendaciones de cribado del CCU de la USPSTF y apoya las pautas de cribado del CCU de la ACS, de hecho, respalda cualquier cribado del CCU y recomienda in-

tervenciones que mejoren el cribado de aquellos que están insuficientemente cribados o no cribados.²⁶³ Aunque, todas estas agencias aconsejan considerar la prueba VPH cada 5 años en pacientes de 25 a 29 años en lugar de realizar citologías. Esta recomendación se basa en la eficacia comprobada de la prueba VPH en mujeres a partir de los 25 años. Esta práctica está respaldada por la aprobación de la FDA para el Cobas HPV Test (Roche Molecular Systems, Inc.) y el Onclarity HPV Assay (Becton, Dickinson and Company) como prueba primaria. En mayo de 2024, la FDA aprobó el uso de estos dos ensayos, permitiendo su aplicación en la autotoma.⁵¹

13.2. PERSPECTIVAS FUTURAS DE CRIBADO EN PAÍSES CON ÍNDICE DE DESARROLLO ECONÓMICO Y SOCIAL MUY ALTO

Los países con un HDI muy alto cuentan mayoritariamente con programas de cribado basados en la prueba VPH con altos estándares de calidad, y con la eliminación de la citología como prueba primaria. Además, tienen capacidad para considerar e introducir nuevas tecnologías eficaces en el cribado del CCU.²⁶⁴

La mayoría de estos países persiguen consolidar un cribado poblacional y muchos consideran la autotoma como un método adicional de recogida de muestra con tal de aumentar la cobertura de cribado, especialmente en mujeres que no suelen acudir a realizarse la prueba.

Actualmente, una autotoma con prueba VPH positiva, requiere la realización de una citología de triaje. Sin embargo, no es posible realizar una citología réflex en la muestra de autotoma. Por ello, una de las prioridades actuales en el cribado es la búsqueda de marcadores biológicos que permitan realizar el triaje de manera réflex.

El análisis del impacto de estos programas en cuanto al coste-efectividad, volumen de casos referidos a colposcopia, y en la incidencia de CCU es aún provisional, dada la necesidad de disponer de datos de varios años para poder realizar una revisión más robusta.

Tabla 17. Principales características de los programas de cribado del cáncer de cuello del útero de Holanda, Suecia, Australia y Estados Unidos

	Holanda	Suecia	Australia	EE. UU. (ACS/ASCCP)
Año implementación	2017	2017	2017	2020
Edad inicio	30	23	25	25
Edad finalización	60 (si pruebas VPH previas negativas) o 65 (si previo positivo sin colposcopia o no cribado los últimos 5 años)	64-70 dependiendo de cuando se invitó la última vez	70-74 dependiendo de cuando se invitó la última vez	65
Prueba de cribado	VPH	VPH	VPH	VPH
Intervalo de cribado	- Cada 5 años entre 30-40 años. Cada 10 años entre 40-60 años. - Si VPH previo positivo o no cribado los últimos 5 años, se criba también a los 45, 55 y 65 años.	Cada 5 años entre 23-49 años, Cada 7 años entre 50-70 años.	Cada 5 años	Cada 5 años
Estrategia de triaje	Genotipado limitado y citología	Genotipado extendido, edad y citología	Genotipado limitado y citología	Tinción dual o genotipado extendido
Métodos recogida muestra	Medio líquido (recogida por el profesional sanitario) o autotoma	Medio líquido (recogida por el profesional sanitario) o autotoma	Medio líquido (recogida por el profesional sanitario) o autotoma	Medio líquido (recogida por el profesional sanitario) o autotoma
Tipo de cribado	Poblacional (invitación)	Poblacional (invitación)	Poblacional (invitación)	Oportunista
Otras características	- A las mujeres de 30 años se les envía una carta informativa sobre el cribado previa a su invitación. Posteriormente se le envía una carta de invitación acompañada de una autotoma. - Todas las mujeres invitadas que no se criban, reciben a las 12 semanas posteriores a la invitación, una autotoma	Ofrecer autotoma a las mujeres incluidas en el cribado en 2017, pero que salieron de él antes de que se implementara el VPH en su región.		Cribado basado en el riesgo de precancer

ACS: American Cancer Society, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Genotipado limitado: resultado individual para VPH16, VPH18 con o sin VPH45 y el resultado agrupado para el conjunto del resto de genotipos de alto riesgo. Datos obtenidos de los programas de cribado de cáncer de cuello del útero de Holanda, Suecia, Australia y las recomendaciones de la ACS y ASCCP. 6, 13, 29, 38, 255, 324

14. Beneficios, perjuicios y limitaciones potenciales del cribado

14.1. BENEFICIOS DEL CRIBADO

El objetivo principal del cribado cervical es la prevención del CCU mediante la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas.⁵

Hay múltiples estudios epidemiológicos que evalúan los beneficios del cribado del CCU.

14.1.1. Reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello del útero

La detección y tratamiento de lesiones precancerosas, debería conducir a la reducción de la incidencia y la mortalidad por CCU. Sin embargo, no hay, a día de hoy, marcadores que identifiquen con precisión y de forma individual que lesiones precancerosas progresarían a CCU sin tratamiento.²⁶⁵

El beneficio de una prueba de cribado consiste tanto en detectar HSIL/CIN3, verdadera lesión precursora de CCU, como aportar seguridad al descartar HSIL/CIN3 hasta la siguiente prueba de cribado recomendada.²⁴

En un estudio de modelización en Suecia²⁶⁶ con mujeres mayores de 25 años sin cribado previo, se mostró que todas las estrategias evaluadas (prueba VPH en autotoma seguida de colposcopia, prueba VPH en autotoma y triaje con citología, y citología y triaje con VPH) reducían la incidencia y mortalidad por CCU en comparación con la ausencia de cribado. La prueba VPH mediante autotoma mostró una menor incidencia y mortalidad de CCU a lo largo de la vida, tanto si se realizaba en intervalos de tres o cinco años, en comparación con la citología cada tres años. Esto puede ofrecer un equilibrio razonable entre daños y beneficios.²⁶⁶ Estos resultados también fueron confirmados en un estudio de modelización que evaluó los beneficios, daños y rentabilidad de siete escenarios de cribado en 78 países de ingresos bajos y medianos. Concluyeron que el cribado con prueba VPH optimizaba el equilibrio entre beneficios y daños, y era rentable en comparación con otros enfoques de cribado.²⁶⁷

En una revisión de la universidad de Rotterdam en 2020, se investigó el efecto del cribado organizado sobre la mortalidad

por CCU en Europa. La reducción de la mortalidad fue mayor entre las mujeres invitadas que acudieron al cribado.²⁶⁸

14.1.2. Mejora en la calidad de vida por tratamientos menos agresivos

Otros de los beneficios derivados del cribado y del diagnóstico precoz del CCU es la posibilidad de realizar tratamientos menos agresivos. Cuando se diagnostican y se tratan lesiones precursoras o CCU en estadios tempranos se consigue una mejora de la calidad y de la esperanza de vida.³²

14.1.3. Beneficios psicológicos

Es importante destacar el beneficio psicológico que supone conocer el resultado negativo de una prueba de cribado que aporta un intervalo de seguridad libre de enfermedad durante el cual el riesgo de desarrollar un CCU o una lesión precancerosa es muy bajo.²⁶⁹

14.2. PERJUICIOS POTENCIALES DEL CRIBADO

Todo programa de cribado de cáncer tiene potenciales efectos secundarios que deben ser valorados para que cada individuo los conozca y los valore junto con los beneficios.⁵ Los beneficios y riesgos asociados al cribado del CCU se han evaluado en múltiples estudios, incluyendo ensayos controlados aleatorizados.

Cuestionarios específicos, realizados durante o tras el cribado, aportan evaluaciones relevantes. Los detalles de los distintos estudios que han evaluado los perjuicios del cribado se pueden encontrar en el IARC Handbook.⁵

A continuación, se exponen los principales perjuicios:

14.2.1. Efectos secundarios físicos

La exploración ginecológica es un procedimiento que produce dolor o incomodidad hasta en el 35% de las mujeres.²⁷⁰ En un estudio con 789 mujeres que completaron un



cuestionario antes y después de realizarse la prueba de cribado, el 19% reportó molestia por vergüenza, dolor, inconveniencia o nerviosismo durante la toma de muestra. Además, el 8% y el 5% experimentaron dolor abdominal bajo, sangrado vaginal, secreción o problemas urinarios durante 2-3 días y 4-7 días, respectivamente, tras la citología.²⁶⁵

Las mujeres que han sufrido dolor durante la exploración tienden a acudir menos a futuros cribados.²⁷¹ La colposcopia es una técnica bien tolerada, el dolor se relaciona generalmente con la toma de biopsias o con la conización, aunque esta última se realiza con anestesia generalmente local.²⁷²

14.2.2. Efectos secundarios psicológicos

El impacto emocional se debe, por un lado, a la exploración ginecológica en sí misma, que genera miedo, ansiedad o vergüenza hasta en el 80% de las mujeres²⁷⁰; y, por otro lado, a la propia ansiedad asociada al hecho de realizarse una prueba de cribado que determina el riesgo de tener o desarrollar un cáncer.²⁶⁵

Un resultado anormal en la prueba de cribado se asocia con ansiedad en el 68,8% de las mujeres, aunque esta suele disminuir en el seguimiento a los 6-12 meses.²⁷³ La ansiedad está vinculada con la preocupación por: el estado de salud, el riesgo de desarrollar un cáncer, su vida sexual y su fertilidad.²⁷⁴ Según McBride et al.,²⁷⁵ recibir un resultado positivo de la prueba de cribado del CCU provoca respuestas emocionales, cognitivas, conductuales, fisiológicas; algunas de las cuales son más pronunciadas en mujeres con niveles de ansiedad elevada o intensa.²⁷⁵ Las respuestas psicológicas adversas pueden influir en la asistencia a las siguientes rondas de cribado.

Una prueba VPH positiva implica mayor impacto emocional que una citología anormal por ser una infección de transmisión sexual, lo que puede conllevar sentimiento de vergüenza, estigma social e influir en las relaciones sexuales.²⁷⁶ Experimentan más angustia psicosocial las menores de 50 años, solteras/divorciadas/viudas, o sexualmente activas.²⁷⁷

El grado de preocupación de las mujeres no depende tanto de la alteración de la citología²⁷⁸ como del conocimiento que tiene la mujer sobre lo que le sucede,²⁷⁹ por lo que la respuesta de la mujer dependerá mucho de la calidad y cantidad de información que reciben del profesional sanitario.²⁸⁰

El conocimiento de la alta prevalencia del VPH se asocia a menor sensación de estigma, vergüenza y ansiedad.²⁸¹

14.2.3. Sobrediagnóstico y sobretratamiento

El concepto de sobrediagnóstico y sobretratamiento hace referencia a la detección y eliminación de lesiones que nunca progresarían a CCU. La naturaleza generalmente transitoria de la infección VPH puede inducir a diagnósticos de lesiones precancerosas, sobre todo de bajo grado, que a menudo se resuelven espontáneamente, especialmente en mujeres jóvenes o en infecciones por determinados genotipos de VPH.⁵ Además, el riesgo de sobrediagnóstico aumenta si se realizan cribados excesivamente frecuentes (ej. Realización de pruebas VPH en intervalos cortos), lo que puede incrementar más del doble las probabilidades de diagnosticar lesiones de bajo grado.²⁸² De igual manera, la realización de colposcopias ante cualquier alteración de las pruebas de cribado aumenta también el riesgo de sobrediagnóstico.

La publicación de Perkins et al. en 2019,²⁶ introdujo el concepto *equal management for equal risk* que implica establecer un punto de corte de riesgo para HSIL/CIN3+, a partir del cual derivar a una mujer a colposcopia. Esto ha representado un cambio sustancial de las indicaciones de la colposcopia. En esta línea, la Guía del año 2022.¹ estableció el punto de corte para la indicación a colposcopia, tras una prueba de cribado anormal, en riesgo de HSIL/CIN3+ mayor o igual al 5%. No aplicar esta estratificación de riesgo ante los resultados anormales del cribado aumenta el número de colposcopias y el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento, sin disminución de la incidencia y mortalidad del CCU.

Aunque hay autores que consideran el diagnóstico del HSIL/CIN3 como un sobrediagnóstico, dado que muchos casos nunca llegarían a progresar a CCU,²⁸³ el elevado riesgo de progresión y la imposibilidad de identificar con certeza los casos que progresan se considera un dintel terapéutico del tratamiento de todas estas lesiones. Las pacientes con HSIL/CIN3 que no reciben tratamiento presentan un riesgo de progresión a CCU del 31,3% a largo plazo, en cambio, este riesgo en el grupo de mujeres correctamente tratadas es del 0,7%.²⁸⁴ Por lo tanto, existe evidencia de que el tratamiento de dichas lesiones reduce la incidencia y mortalidad por CCU.²⁸⁴

La conducta en pacientes con lesiones HSIL/CIN2 es más compleja. Su diagnóstico anatomopatológico tiene una importante variabilidad inter- e intra-observador.²⁸⁵ A pesar de tener menor riesgo de progresión a CCU que el HSIL/CIN3, la lesión HSIL/CIN2 confirmada histológicamente es el punto de corte a partir del cual se recomienda realizar un tratamiento como opción preferente.¹ No obstante, hay casos en que, como medida excepcional, se podría valorar una observación sin tratamiento durante un máximo de 2 años como opción aceptable. Esta excepcionalidad se da en caso de: 1) HSIL/CIN2 en mujer con deseo gestacional o lesión menor de dos cuadrantes o 2) HSIL/CIN3 en mujer menor de 30 años y lesión menor de un cuadrante, además de que la lesión ha de ser completamente visible y el estudio endocervical normal.¹

14.3. MEDIDAS PARA DISMINUIR LOS EFECTOS SECUNDARIOS

14.3.1. Información a las mujeres

La implementación de un cribado con VPH debe ir asociado a una estrategia de información y divulgación.^{5,286} Aumentar el conocimiento sobre los aspectos clave de la infección VPH, ayuda a entender el resultado positivo de la prueba de cribado, y disminuye el impacto psicosexual.²⁸⁷

Una buena comunicación con el profesional, con posibilidad de responder a las preguntas de las mujeres, mejora la experiencia del cribado y su adherencia.²⁸⁸ La calidad de la comunicación del profesional sanitario influye en la reacción psicológica de la mujer ante el diagnóstico de una infección por el VPH (20), mientras que la falta de respuesta a sus preocupaciones empeora la adherencia de la población al cribado.²⁸⁹

14.3.2. La autotoma como método de recogida de muestra

La autotoma puede ser una estrategia válida para intentar disminuir algunos efectos secundarios, ya que este método se percibe como no doloroso, fácil, que proporciona privacidad, conveniente y cómodo.²⁹⁰

Hay evidencia que avala que las mujeres expresan una actitud positiva ante el uso de autotoma para futuros cri-

bados, con una preferencia por su uso del 87% respecto a la toma con el profesional sanitario.^{130,291} La autotoma tiene una aceptabilidad de hasta el 90%,²⁹² aunque puede disminuir hasta el 59% en las mujeres de 60 o más años.²⁹³ La comunicación con la mujer sobre el uso y eficacia de este método es fundamental para mejorar la aceptación de la autotoma, ya que el problema más frecuentemente detectado sobre este método es la preocupación de las mujeres sobre si habían realizado correctamente la toma²⁹⁰ y es la razón más común por la que las mujeres no responden a la invitación de cribado con autotoma.²⁹⁴

14.4. LIMITACIONES DEL CRIBADO

Aunque el cribado del CCU ha disminuido progresivamente la incidencia y mortalidad en los países donde se ha implementado de forma sistemática, tener en cuenta sus limitaciones es un factor primordial para optimizar su rendimiento.

La principal limitación es la falta de participación en el cribado. Esto conlleva que el 70% de los casos de CCU se diagnostiquen en mujeres sin cribado previo o inadecuado.^{19,20} Por otro lado, el 45% de las mujeres realizan un cribado excesivo con pruebas más frecuentes de lo recomendado por las guías.²⁹⁵

Es importante considerar dos puntos clave en el buen funcionamiento de un programa de cribado:

14.4.1. Falsos negativos y falsos positivos

Las pruebas de cribado pueden no detectar todas las lesiones precancerosas o cancerosas (FN), lo que puede llevar a una falsa sensación de seguridad. Por el contrario, pueden indicar la presencia de una anomalía cuando en realidad no la hay (FP) y conllevar a un sobrediagnóstico y sobretratamiento.

14.4.2. Baja adherencia al seguimiento

La falta de seguimiento adecuado tras un resultado anormal en las pruebas de cribado puede disminuir la efectividad del programa.



La implementación de un cribado poblacional que invita e informa a la población diana de forma activa y que asegura unos estándares de calidad y evaluaciones periódicas de todo el proceso permite subsanar algunas de las limitaciones. Un programa organizado aporta un sistema de control que garantiza la comunicación de los resultados anormales en un período de tiempo adecuado, así como la derivación de las participantes a las consultas de colposcopia.

14.5. CONCLUSIONES

Claramente, los beneficios del cribado del CCU superan sus perjuicios. No obstante, es crucial identificar y minimizar los daños potenciales para asegurar el bienestar óptimo de la población y fomentar una participación más amplia en el programa de cribado.

15. Estrategias de cribado y coste-efectividad

15.1. INTRODUCCIÓN

Evaluar la efectividad de un programa de prevención del CCU es complejo, debido a la dificultad de combinar y analizar empíricamente estrategias de prevención primaria y secundaria. Para abordar esto, se utilizan modelos de simulación de enfermedades y análisis de coste-efectividad, que permiten prever el impacto a largo plazo de las intervenciones y optimizar la asignación de recursos, posibilitando ajustes que mantengan o mejoren los beneficios de forma eficiente (usando los recursos económicos de manera óptima).

Este capítulo examina estudios de coste-efectividad sobre distintas estrategias de cribado del CCU en países occidentales con programas consolidados. En particular, se analizan temas como el impacto de la vacunación en el cribado, el uso del genotipado extendido y la implementación de la autotoma en un programa poblacional. En el [anexo 3](#) remitimos al lector a los datos específicos del análisis de coste-efectividad del cribado poblacional realizado para España que facilitó la transición de un enfoque oportunista a uno poblacional.

con las estrategias que utilizan el cotest como prueba primaria, la mayoría de los estudios muestran que son más costosas que las estrategias que incorporan la citología o la prueba VPH de forma exclusiva o secuencial, y se asocian a un exceso de colposcopias.^{167,174}

Los análisis también sugieren que, tras la transición al cribado primario con la prueba VPH, las tasas de derivación a colposcopia podrían aumentar inicialmente en cohortes no vacunadas o en los primeros años de cohortes vacunadas. Sin embargo, se espera que estas tasas disminuyan con el tiempo, a medida que las cohortes vacunadas accedan a los programas de cribado con VPH.^{167,298}

15.2.2. Edad de inicio del cribado según el estado vacunal

Los estudios coinciden en señalar que iniciar el cribado a edad muy temprana no proporciona substanciales beneficios en salud, dado que el CCU es poco común entre mujeres jóvenes.^{171,172,174,229,296,299-301} Sin embargo, resulta en un sobrediagnóstico y sobretratamiento y, por consiguiente, costes adicionales.^{9,10}

Los estudios que evalúan diferentes edades de inicio se centran en si sería más apropiado comenzar directamente con la prueba VPH o si antes debería realizarse citología, y en caso afirmativo, a qué grupo de edad. En general, se reportan como óptimas aquellas estrategias que empiezan antes en cohortes no vacunadas que en vacunadas.^{171,172,174,229,296,297,299-301} Sin embargo, la edad concreta puede variar dependiendo de las estrategias evaluadas, de la vacuna administrada y de si contempla un protocolo de cribado único para todas las mujeres o diferenciado según

15.2. COSTE-EFECTIVIDAD DE ELEMENTOS CLAVE EN EL CRIBADO

15.2.1. Prueba de cribado primaria en relación con el estado vacunal

Los estudios de coste-efectividad son consistentes en indicar que la citología como prueba primaria es menos efectiva y más costosa que la prueba VPH a igual intervalo y/o frecuencia, independientemente del antecedente de vacunación contra el VPH ^{174,229,296-298} (Figura 13). En relación

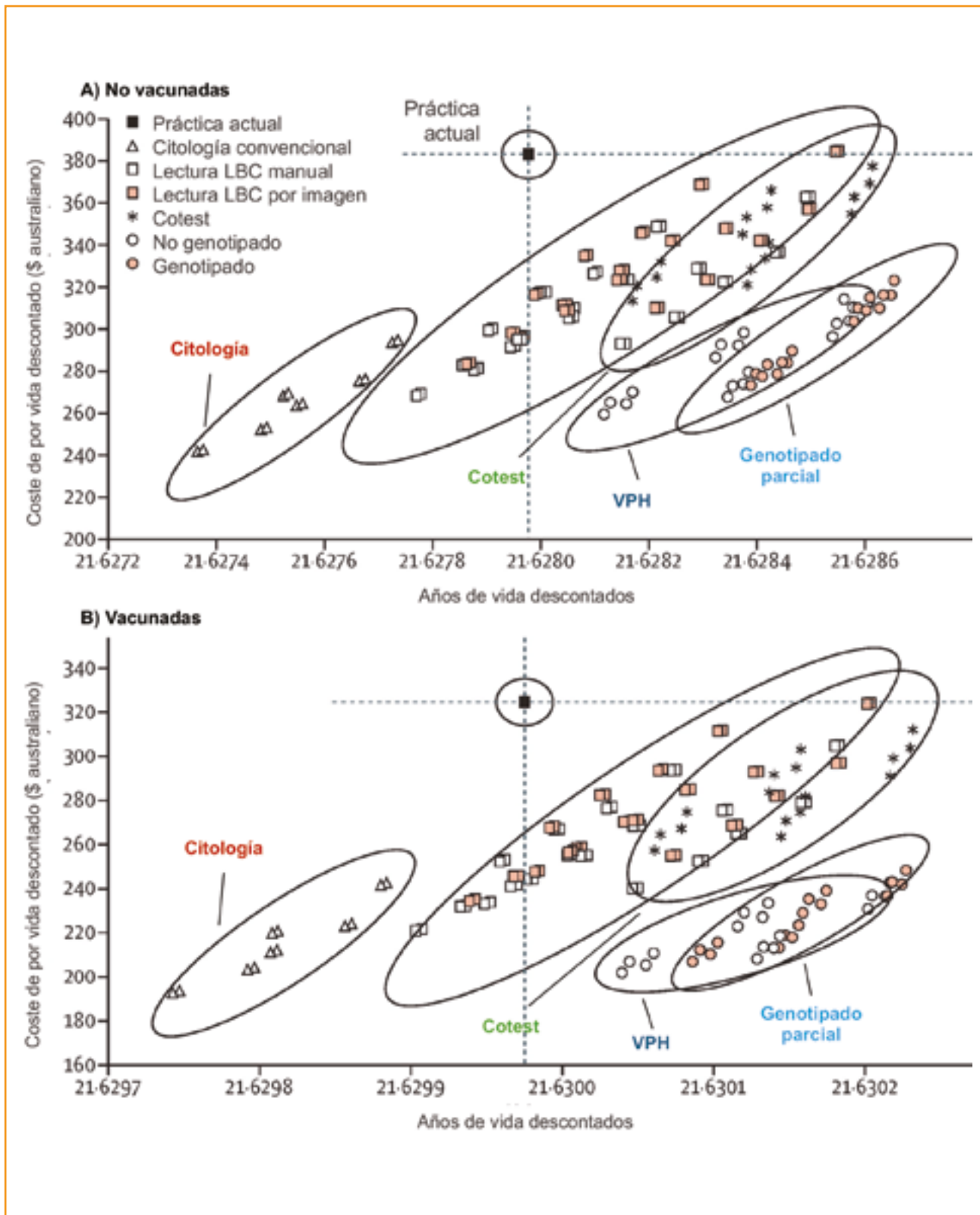


Figura 13. Resultados de coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado según estado de vacunación (A: no vacunadas, B: vacunadas) en Australia

Se muestran las estrategias evaluadas según la efectividad medida en años de vida (eje horizontal) y el coste en dólares australianos (eje vertical) en cohortes no vacunadas (A) y vacunadas (B). Las estrategias marcadas con letra en rojo corresponden al cribado con citología, en azul al cribado con la prueba VPH y en verde al cribado con cotest. El cuadro negro corresponde al cribado que se realizaba en el año 2017 en Australia: citología cada dos años para mujeres de 18 a 69 años. VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo. Figura adaptada de Lew et al. 2017.¹⁶⁷

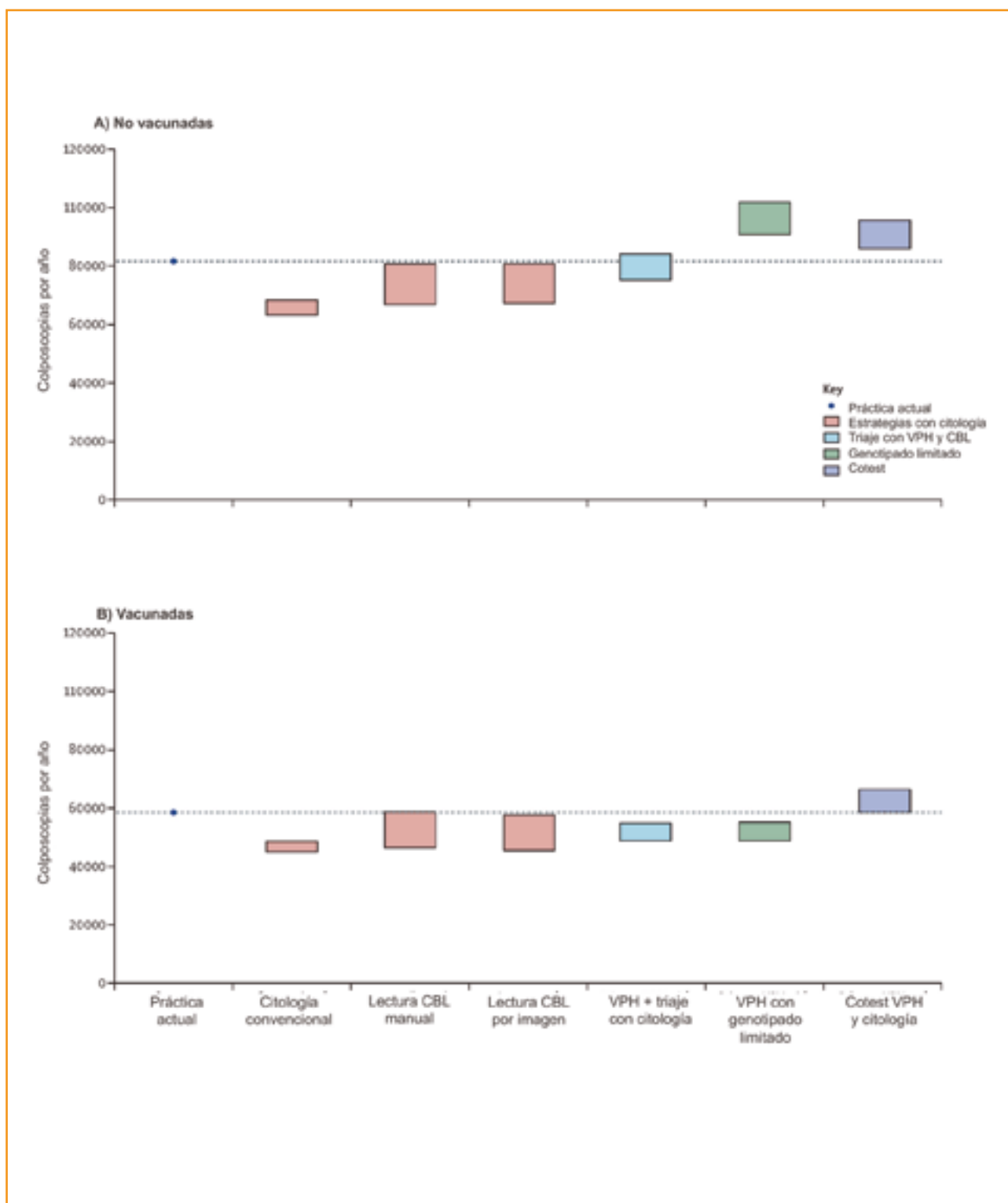


Figura 14. Número de colposcopias anuales a largo plazo según diferentes estrategias de cribado y estado de vacunación (A: no vacunadas, B: vacunadas) en Australia

El número estimado de colposcopias corresponde a un estado estable a lo largo del tiempo. Las barras representan el rango entre el valor mínimo y el valor máximo estimado para las diferentes variantes de cada enfoque de cribado primario. Los enfoques son la práctica actual en negro, 3 estrategias de citología en naranja, 2 estrategias de la prueba VPH en verde y el cotest en azul. La práctica actual que se incluye en la figura corresponde al cribado en Australia en el año 2017: citología cada dos años para mujeres de 18 a 69 años. En cohortes no vacunadas, las estrategias de VPH con genotipado limitado y cotest se asociaron con el mayor incremento en el número de colposcopias. En contraste, en las cohortes vacunadas, se predice que el número de colposcopias a largo plazo será menor para todas las estrategias basadas en citología en medio líquido y VPH (excepto el cotest) comparado con la práctica actual. CBL: citología líquida; VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo. Figura adaptada de Lew et al. 2017.¹⁶⁷

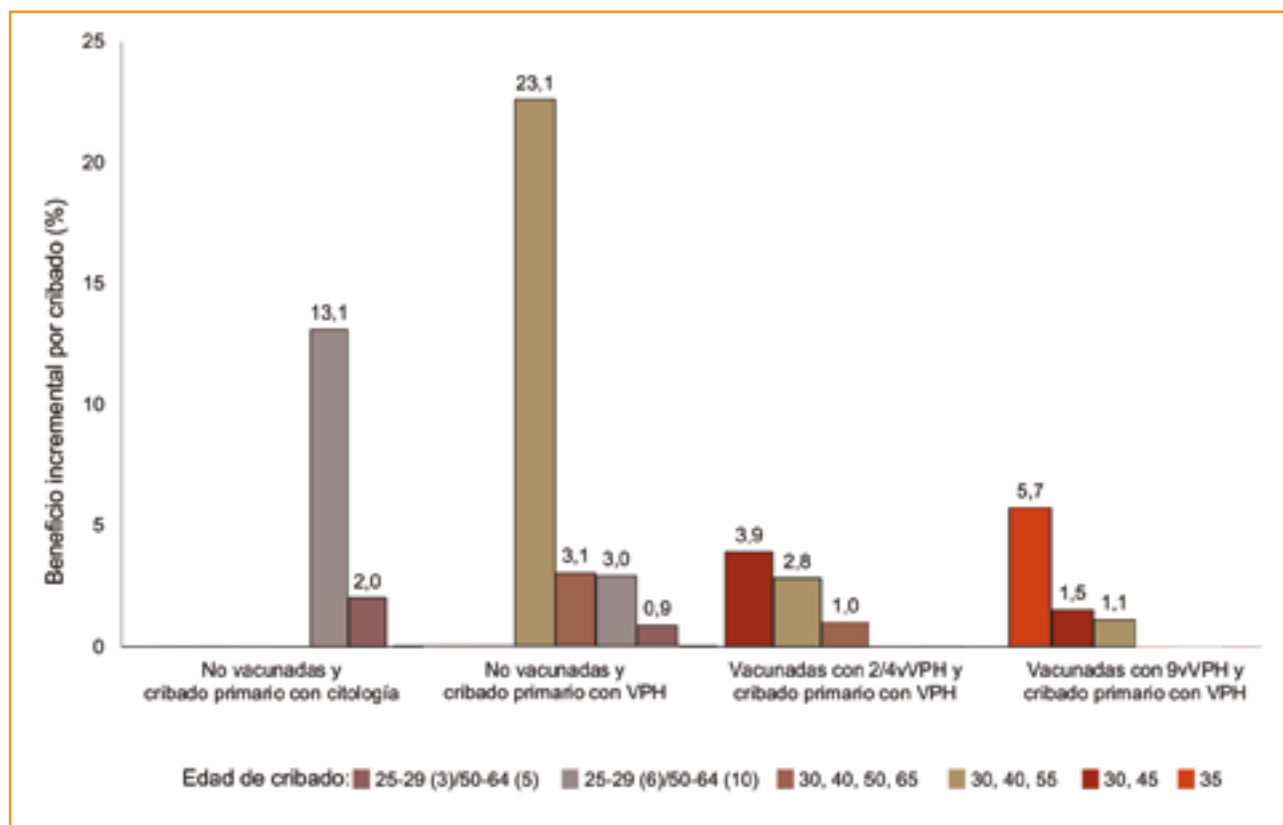


Figura 15. Reducción en la incidencia de CCU por cribado adicional (beneficio incremental) para diferentes estrategias según la edad de cribado y el estado de vacunación en Inglaterra

Se consideran tres grupos de cohortes según el estado de vacunación: no vacunadas, vacunadas con la vacuna bivalente o tetravalente (2/4vVPH) y con la nonavalente (9vVPH). En las cohortes no vacunadas, se propone el cribado con la prueba VPH. Las edades de cribado y frecuencias o número de cribados evaluados en el gráfico son una vez a los 35 años, dos veces a los 30 y 45 años, tres veces a los 30, 40 y 55 años, cuatro veces a los 30, 40, 50 y 65 años, cada 6 años de los 25 a los 49 años y cada 10 años de los 50 a los 64 ("25-49(6)/50-64(10)") y cada 3 años de los 25 a los 49 años y cada 5 años de los 50 a los 64 ("25-49(3)/50-64(5)"). Se define beneficio incremental como la diferencia en la proporción de cánceres prevenidos con un número determinado de cribados en comparación con la proporción de cánceres prevenidos con el escenario anterior y dividido por la diferencia en el número de cribados entre los dos escenarios. Los autores consideraron estrategias aceptables aquellas con beneficios incrementales $\geq 2.0\%$. Los números en negrita son las de mayor beneficio incremental aceptable en comparación con la anterior. Figura adaptada de Landy et al. 2018.²⁹⁷

la edad. En general, se indica iniciar el cribado a los 25 o 30 años para las no vacunadas y mínimo 5 años más tarde en las vacunadas (Figura 15).

15.2.3. Edad de finalización del cribado según estado vacunal

Los pocos artículos de coste-efectividad que analizan la edad de finalización del cribado sugieren que prolongarla proporciona mayores beneficios en salud que iniciar el cribado a edades más tempranas. Sin embargo, la edad de finalización parece ser anterior en cohortes vacunadas que en no vacunadas.^{171,229,301} Como ejemplo, un estudio de Holanda propone iniciar el cribado a los 35 años y finalizarlo a los 59 años en las cohortes vacunadas con la vacuna bivalente (2vVPH), mientras que en las no vacunadas se

propone un rango entre los 30 y los 72 años¹⁷¹ (Figura 16). Los modelos de coste-efectividad existentes para nuestro país que resultaron favorables para extender el cribado más allá de los 65 años, asumieron condiciones que difieren de las actuales. Con la implementación progresiva del protocolo de cribado poblacional en todo el territorio se espera captar a toda la población diana, lo que reducirá la cantidad de mujeres sin cribado hasta los 65 años. Como es a partir de esta edad donde los casos de CCU suelen ocurrir en mujeres no cribadas, se recomienda realizar una captación de estas mujeres de forma específica. Además, es importante actualizar los modelos de coste-efectividad para que, en una actualización de esta guía, se disponga de una evidencia actualizada y útil que permita valorar adecuadamente el beneficio de una extensión del cribado.

15.2.4. Intervalo, frecuencia o número de cribados y estado vacunal

Los estudios de coste-efectividad muestran que la periodicidad del cribado está muy interrelacionada con la prueba de cribado y el estado de vacunación. Para igualar la eficiencia en la reducción de la incidencia y la mortalidad de CCU, la citología requiere realizarse con mayor frecuencia que la prueba VPH.⁹ Las estrategias más coste-efectivas implican una menor frecuencia o número de rondas en las cohortes vacunadas que en las no vacunadas.^{171–174,297,299,301,302} Sin embargo, los estudios difieren en cuanto a la frecuencia específica. En general, se indican intervalos de cribado de cada 10 años o entre 1 a 5 cribados en la vida en las cohortes vacunadas en comparación con frecuencias de cada 5 o 6 años en las no vacunadas. Sin embargo, con niveles de inmunidad de grupo del 50% o más, los cribados tan intensos en las cohortes no vacunadas dejarían de ser coste-efectivos¹⁷¹ (Figura 16).

15.2.5. Genotipado limitado o extendido según estado vacunal

Los estudios que han comparado el cribado mediante citología y la prueba VPH primaria con y sin genotipado limitado (detección individual del VPH16 y VPH18 y el conjunto del resto de genotipos de alto riesgo) indican que la mayoría de las estrategias con genotipado limitado son más efectivas y menos costosas o más coste-efectivas que las estrategias con citología o la prueba VPH sin genotipado. Esto se observa tanto en cohortes vacunadas como en no vacunadas.^{167,298} Por otro lado, el genotipado extendido podría ser coste-efectivo e incluso ahorrar costes en comparación con estrategias de genotipado limitado.¹⁶⁸

15.2.6. Autotoma

La autotoma se considera una estrategia efectiva y coste-efectiva^{133,303} para aumentar la participación de mujeres

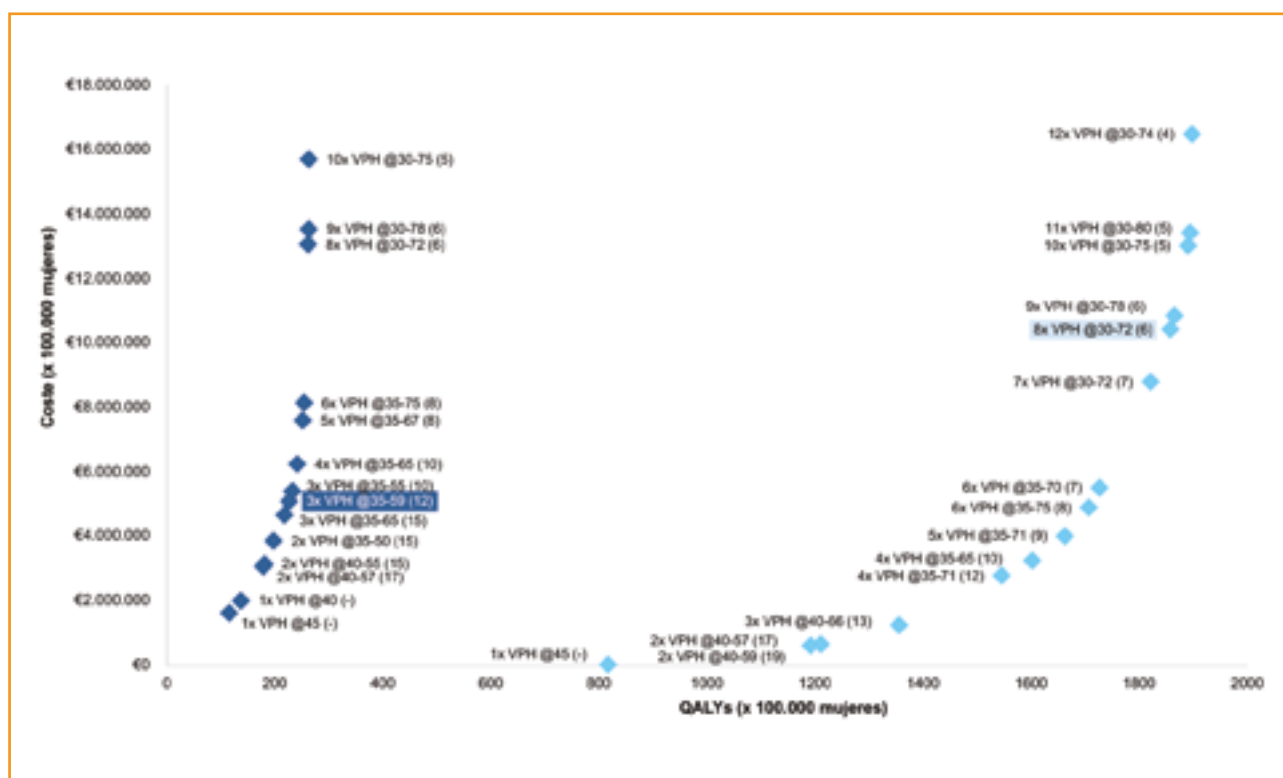


Figura 16. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado con VPH según edad y número de cribados para cohortes vacunadas y no vacunadas en Holanda

Se muestran las estrategias evaluadas según la efectividad medida en años de vida ajustados por calidad (QALYs) por 100.000 mujeres (eje horizontal) y el coste en € por 100.000 mujeres (eje vertical). Las estrategias con rombos en azul oscuro corresponden a las cohortes vacunadas con la bivalente (2vVPH) y en azul claro a las cohortes no vacunadas. Las estrategias se indican según el número de cribados, el rango de edad y, entre paréntesis, la correspondencia con la frecuencia de cribado (por ejemplo, “3x VPH 35-59 (12)” indica 3 cribados a lo largo de la vida de los 35 a los 59 años que corresponde a una frecuencia de cribado de cada 12 años). Las dos estrategias coloreadas son las más coste-efectivas en vacunadas y no vacunadas. Figura adaptada de Naber et al., 2016.¹⁷¹

que no siguen las pautas de cribado^{304–306} y como alternativa poblacional a la recogida de muestras por personal clínico.^{226,227} El grado de coste-efectividad se ve influenciado por varios factores, como el contexto socioeconómico, la cobertura de vacunación y la inmunidad de grupo, así como la estrategia de triaje, el enfoque específico de la implementación, o el perfil y el comportamiento de las usuarias.

Para optimizar sus beneficios económicos, es crucial reducir derivaciones excesivas a colposcopias y tratamientos, así como minimizar visitas innecesarias en mujeres con resultados negativos de VPH (autotoma en paralelo con visitas presenciales). El enfoque de “participación voluntaria” (opt-in) resultó más coste-efectivo que la “exclusión voluntaria” (opt-out) y “envío a todas” (send-to-all), pero todos ellos resultaron más efectivos y coste-efectivos que el envío de una carta recordatorio estándar.^{304–306} Sin embargo, una reducción en la participación voluntaria podría afectar su eficiencia.³⁰⁴

15.2.7. Prueba de triaje

El triaje o seguimiento de mujeres con prueba VPH positiva se considera un elemento clave en la efectividad y el coste-efectividad del cribado.^{167,172,296,298,302} Un estudio reciente indica que los mejores resultados se obtienen utilizando el genotipado limitado en comparación con la citología.³⁰⁷ Sin embargo, otro estudio sugiere que la clave para mejorar la eficiencia y efectividad de un programa de cribado radica en el uso de la edad para guiar el triaje, combinando tanto con citología como genotipado limitado e intervalos de seguimiento personalizados.³⁰⁸ Las estrategias que proponen ambos estudios disminuyen tanto los costes como las derivaciones a colposcopias.

15.2.8. Cribado en mujeres vacunadas en edad adulta

Actualmente, los estudios de coste-efectividad que evalúan la vacunación en mujeres adultas junto con el cribado asumen intervalos de cribado frecuentes, comprometiendo el coste-efectividad de las estrategias combinadas. Estos estudios sugieren que la vacunación es menos eficiente a medida que aumenta la edad, debido al menor riesgo de exposición al VPH, una respuesta inmune menor y el efecto protector adicional del cribado.^{309,310} El precio de la vacuna y la intensidad del cribado son factores críticos en determi-

nar el coste-efectividad de estas estrategias combinadas. Por tanto, es necesario realizar estudios que evalúen si ajustar los precios de las vacunas, reducir el número de dosis y la frecuencia del cribado podría hacer que la combinación de cribado y vacunación de mujeres adultas fuera coste-efectivo.³¹¹

15.2.9. Otros aspectos

Tanto los estudios que distinguen entre protocolos para vacunadas y no vacunadas como los que no, encuentran que las estrategias más coste-efectivas involucran intervalos de cribado más amplios que los actuales (citología cada 3 años y prueba VPH cada 5 años) en las guías de cribado, aunque son menos espaciados en las cohortes no vacunadas que en las vacunadas.^{175,298} Combinar vacunación y un cribado con baja frecuencia e intervalos largos resultaría coste-efectivo, incluso con una gran inversión en identificar el estado de vacunación para separar los protocolos.¹⁷²

Aunque actualmente no hay estudios de coste-efectividad que evalúen los intervalos óptimos en mujeres con resultados negativos para VPH, se observa la necesidad de intervalos más prolongados para mujeres de bajo riesgo.³¹²

15.2.10. Cribado en cohortes vacunadas con la nonavalente

Los estudios de coste-efectividad coinciden en que la vacunación con 9vVPH, en comparación con 2/4vVPH, posibilitaría un inicio de cribado a una edad mayor y espaciaría aún más los intervalos de cribado (o reduciría el número de cribados de por vida).^{172,174,297} Además, si se flexibiliza el cribado para permitir una menor intensidad, el cambio a 9vVPH podría resultar coste-efectivo,¹⁷⁵ incluso en países con alta cobertura de vacunación. No obstante, el número óptimo de cribados a lo largo de la vida podría diferir entre países.

16. Líneas futuras de trabajo

El cribado del CCU es un tema que suscita mucho interés a nivel global. La mejora en las técnicas de cribado, la evidencia de que es un cáncer prevenible en una alta proporción y la llamada de la OMS para su eliminación durante los próximos 100 años ha movilizado el estudio detallado de las estrategias de cribado. Esto resulta en una generación de nuevas ideas, nuevas tecnologías, nuevas estrategias.

Durante la elaboración de esta guía, se han identificado áreas novedosas en el cribado del CCU que, a pesar de generar un gran interés científico y clínico, están generando evidencia constantemente. Y esto, a veces, dificulta el poder realizar una recomendación y duradera.

Se han identificado tres áreas en las que se requiere de un estudio más detallado y recogida de datos de distintas investigaciones:

1. Extensión del cribado a edades superiores a los 65 años.

En esta guía se recomienda la captación activa de mujeres más allá de los 65 años que tienen una historia de cribado incompleta o inexistente. Si bien existen dos modelos de coste-efectividad que consideran adecuado ampliar el cribado a los 70 años, estos modelos tienen asunciones que requieren actualización. La decisión de ampliar a los 70 años a las mujeres que se criban puede no resolver la no participación del grupo de mujeres mal cribadas que serán muy probablemente las que generaran los casos de CCU.

2. Uso del genotipado extendido.

Si bien existe un reconocimiento científico de que los genotipos de VPH de alto riesgo se pueden agrupar según niveles de carcinogénesis, los algoritmos de conducta clínica se están desarrollando en nuestras entidades referentes (OMS, ASCPP). En pocos meses se dispondrá de un análisis detallado de varias bases de datos que podrá integrarse a nuestra aproximación al cribado basado en el riesgo.

3. Unificación del uso de la prueba VPH a todas las edades.

Genera cierta complejidad el tener una estrategia de cribado primario para mujeres de 25-29 años diferente de las de 30 años o más. Dado que las mujeres que inician el cribado están mayoritariamente vacunadas, se espera un descenso importante de la prevalencia de infecciones por el VPH. Hasta ahora, la alta prevalencia del VPH en mujeres jóvenes justificaba la necesidad de tener estas dos estrategias diferenciadas. Sin embargo, muchos países están comenzando a unificar ambos grupos en una estrategia de cribado más homogénea.

Desde el grupo redactor, se ha propuesto a la Junta Directiva la creación de grupos de trabajo específicos para cada uno de estos temas, con el objetivo de que, en unos meses, se pueda elaborar un addendum a esta guía con información más detallada.

Estos temas se encuentran actualmente en revisión en otros programas de cribado, como los desarrollados por la OMS o en países como EE. UU., Holanda y Bélgica. La colaboración con estas entidades permitirá obtener datos más sólidos y elaborar recomendaciones mejor fundamentadas.

17. Bibliografía

1. Torné A, Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, et al. Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO [Internet]. AEPPC; 2022. Available from: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
2. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of dual-stain cytology to triage women after a positive test for human papillomavirus (HPV) [Internet]. Geneva: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091658>
3. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV) [Internet]. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>
4. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition [Internet]. Second. Geneva: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
5. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervical cancer screening [Internet]. IARC; 2022. Available from: <https://publications.iarc.fr/604>
6. Wentzensen N, Massad LS, Clarke MA, Garcia F, Smith R, Murphy J, et al. Self-Collected Vaginal Specimens for HPV Testing : Recommendations From the Enduring Consensus Cervical Cancer Screening and Management Guidelines Committee. J Low Genit Tract Dis 2025;00(00):1–9.
7. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-6.
8. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). [Internet]. Lyon, Fr. Int. Agency Res. Cancer2024;Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
9. Popadiuk C, Gauvreau CL, Bhavsar M, Nadeau C, Asakawa K, Flanagan WM, et al. Using the Cancer Risk Management Model to Evaluate the Health and Economic Impacts of Cytology Compared with Human Papillomavirus DNA Testing for Primary Cervical Cancer Screening in Canada. Curr Oncol 2016, Vol 23, Pages 56-63 2016;23(s1):56-63.
10. Popadiuk C, Decker K, Gauvreau C. Starting cervical cancer screening at 25 years of age: the time has come. CMAJ 2019;191(1):E1-2.
11. Gilham C, Crosbie EJ, Peto J. Cervical cancer screening in older women. BMJ 2021;372.
12. Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical Screening at Age 50–64 Years and the Risk of Cervical Cancer at Age 65 Years and Older: Population-Based Case Control Study. PLoS Med 2014;11(1):e1001585.
13. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. Cervical cancer clinical guidelines [Internet]. Cancer Counc. Available from: <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer>
14. Desai KT, Hansen N, Rodriguez AC, Befano B, Ege-men D, Gage JC, et al. Squamocolumnar junction visibility, age, and implications for cervical cancer screening programs. Prev Med (Baltim) 2024;180.
15. IARC. Atlas de colposcopia - - principios y práctica. CancerBase No. 132017;
16. 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, que establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización [Internet]. España: Boletín Oficial del Estado, número 1, Sec 1, página 43018; 2019. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/o/2019/04/26/scb480>
17. Min KJ, Lee YJ, Suh M, Yoo CW, Lim MC, Choi J, et al. The Korean guideline for cervical cancer screening. J Gynecol Oncol 2015;26(3):232.
18. Palmer MR, Saito E, Katanoda K, Sakamoto H, Hocking JS, Brotherton JML, et al. The impact of alternate HPV vaccination and cervical screening strategies in Japan: a cost-effectiveness analysis. Lancet Reg Heal - West Pacific 2024;44:101018.

19. Ibáñez R, Alejo M, Combalia N, Tarroch X, Autonell J, Codina L, et al. Underscreened Women Remain Overrepresented in the Pool of Cervical Cancer Cases in Spain: A Need to Rethink the Screening Interventions. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Article ID 605375;
20. Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, Desanjosé S. Poor cervical cancer screening attendance and false negatives. A call for organized screening. PLoS One 2016;11(8):1-9.
21. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report [Internet]. 2023. Available from: <https://hpcvcentre.net/index.php>
22. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida en España [Internet]. 2023 Available from: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&page-name=ProductosYServicios/PYSLayout
23. Lew J Bin, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. Lancet Public Heal 2017;2(2):e96-107.
24. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137(4):516-42.
25. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Res 2015;1:22-31.
26. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis 2020;24(2):102-31.
27. Lupi M, Tsokani S, Howell AM, Ahmed M, Brogden D, Tekkis P, et al. Anogenital HPV-Related Cancers in Women: Investigating Trends and Sociodemographic Risk Factors. Cancers (Basel) 2024;16(12).
28. Tranberg M, Petersen LK, Hammer A, Elfström M, Blaakær J, Jørgensen SF, et al. Value of a catch-up HPV test in women aged 65 and above: A Danish population-based nonrandomized intervention study. PLoS Med 2023;20(7).
29. Fontham E, Wolf A, Church T, Etzioni R, Flowers C, Herzig A, et al. Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2020;70(5):321-46.
30. Koliopoulos G, Nyaga V, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch P, Mustafa R, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (Review). Cochrane Database Syst Rev 2017;(8):CD008587.
31. 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 2014;383(13):524-32.
32. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andia D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Progresos Obstet y Ginecol 2014;57(1):1-53.
33. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford G. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. Lancet 2024;404(10451):435-44.
34. International Agency for Research on Cancer. Human papillomavirus. IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans 2012;100B:255-314.
35. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. J Low Genit Tract Dis 2020;24(1):1-13.
36. Wang J, Miriam Elfström K, Lagheden C, Eklund C, Sundström K, Sparén P, et al. Impact of cervical screening by human papillomavirus genotype: Population-based estimations. PLoS Med 2023;20(10).
37. Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, Ascp STC, Cheung LC, Guido RS, et al. Risks of CIN 2 + , CIN 3 + , and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status : The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. 2017;21(4):261-7.
38. NKCx Steering and Expert committee. Swedish National Cervical Screening Registry_Analysis [Internet]. Available from: https://nkcx.se/index_e.htm

39. Enduring Consensus Cervical Cancer Screening and Management Guidelines Committee. Enduring Guidelines Extended Genotyping Evidence Summary and Proposed Recommendations. 2024; Available from: <https://www.asccp.org/public-comment-on-draft-recommendations-for-extended-genotyping>
40. Risk-based Screening for Cervical Cancer (RISCC) [Internet]. Available from: <https://www.riscc-h2020.eu>
41. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(5):368-83.
42. World Health Organization. Target product profiles for human papillomavirus screening tests to detect cervical pre-cancer and cancer [Internet]. Geneva: 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240100275>
43. Arbyn M, Smith S, Temin S, Sultana F, Castle P, Testing on behalf of the C on SS and H. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples : updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
44. Arbyn M, Simon M, Sanjosé S De, Clarke MA, Poljak M, Rezhake R, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening : a systematic review and meta-analysis. 2022;2045(22):1-11.
45. Rossi PG, Rebolj M. HPV mRNA testing in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2022;23(10):e436.
46. White C, Reynolds S, Murphy K, Keegan H, Naik P, O'Brien R, et al. Performance of the HPV E6/E7 mRNA Aptima HPV assay combined with partial genotyping compared with the HPV DNA Cobas 4800 HPV test for use in primary screening: Results from the CERVIVA HPV primary screening study in Ireland. *Int J cancer* 2024;154(1):53-64.
47. Strang THR, Gottschlich A, Cook DA, Smith LW, Gondara L, Franco EL, et al. Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus test result. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 2021;1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.038>
48. Phoolcharoen N, Areeruk W, Kantathavorn N, Tiyaon J, Chittithaworn S, Wetcho T, et al. Self- and physician-collected high-risk human papillomavirus (HPV) testing to detect high-grade cervical lesions among Thai women. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(9):1354-8.
49. Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Cuschieri K, Bohinc KB, Arbyn M. 2023 global inventory of commercial molecular tests for human papillomaviruses (HPV). *J Clin Virol* 2024;172:105671.
50. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516-20.
51. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/>
52. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol* 2015;76:S14-21.
53. Arbyn M, Peeters E, Benoy I, Broeck D Vanden, Bogers J, Sutter P De. VALHUDES : A protocol for validation of human papillomavirus assays and collection devices for HPV testing on self-samples and urine samples. *J Clin Virol* 2018;107:52-6.
54. Arbyn M, Dhillon SK, Poljak M. Validated HPV tests usable in cervical cancer screening on clinician-collected cervical specimens. *HPVWorld* [Internet] 2024;270. Available from: <https://www.hpvworld.com/>
55. Cuschieri K, Fellner MD, Arroyo Mühr LS, Padalko E, Correa RM, Dillner J, et al. Quality assurance in human papillomavirus testing for primary cervical screening. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(5):802-11.
56. Cuschieri K, Schuurman R, Coughlan S. Ensuring quality in cervical screening programmes based on molecular human papillomavirus testing. 2019;(January):273-80.
57. Tressera F, Alameda F, Catalá I, Gallardo J, Temprana J. Guía de Calidad en Citopatología [Internet]. Societat Catalana de Citopatologia; 2019. Available from: <https://citopatologia.org/wp-content/uploads/2020/11/CALIDAD-EN-CITOPATOLOGIA-guiacalidad.pdf>
58. Arroyo Mühr LS, Lagheden C, Hassan SS, Eklund C, Dillner J. The International Human Papillomavirus Reference Center: Standardization, collaboration, and quality assurance in HPV research and diagnostics. *J Med Virol* 2023;95(12):1-6.
59. Castellsague X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus Infection of the Cervix in Spain: The CLEOPATRE Study. *J Med Virol* 2012;84(6):947-56.

60. Katki H a, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12(7):663-72.
61. Wang J, Edvardsson H, Strander B, Andrae B, Sparén P, Dillner J. Long-term follow-up of cervical cancer incidence after normal cytological findings. *Int J cancer* 2024;154(3):448-53.
62. Nayar R, Wilbut DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Nueva York: Springer Cham; 2015.
63. Crowell EF, Bazin C, Saunier F, Brixtel R, Caillot Y, Lesner B, et al. CytoProcessorTM: A New Cervical Cancer Screening System for Remote Diagnosis. *Acta Cytol* 2019;63(3):215-23.
64. Papillo JL, St. John TL, Leiman G. Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population. *Diagn Cytopathol* 2008;36(3):155-60.
65. Kitchener HC, Blanks R, Cubie H, Desai M, Dunn G, Legood R, et al. MAVARIC - a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2011;15(3):1-176.
66. Kim D, Sundling KE, Virk R, Thrall MJ, Alperstein S, Bui MM, et al. Digital cytology part 1: digital cytology implementation for practice: a concept paper with review and recommendations from the American Society of Cytopathology Digital Cytology Task Force. *J Am Soc Cytopathol* 2024;13(2):86-96.
67. Kim D, Sundling KE, Virk R, Thrall MJ, Alperstein S, Bui MM, et al. Digital cytology part 2: artificial intelligence in cytology: a concept paper with review and recommendations from the American Society of Cytopathology Digital Cytology Task Force. *J Am Soc Cytopathol* 2024;13(2):97-110.
68. House JC, Henderson-Jackson EB, Johnson JO, Lloyd MC, Dhillon J, Ahmad N, et al. Diagnostic digital cytopathology: Are we ready yet? *J Pathol Inform* 2013;4(1):28.
69. Wentzensen N, Lahrmann B, Clarke MA, Kinney W, Tokugawa D, Poitras N, et al. Accuracy and Efficiency of Deep-Learning-Based Automation of Dual Stain Cytology in Cervical Cancer Screening. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(1).
70. Jaremko JL, Azar M, Bromwich R, Lum A, Alicia Cheong LH, Gibert M, et al. Canadian Association of Radiologists White Paper on Ethical and Legal Issues Related to Artificial Intelligence in Radiology. *Can Assoc Radiol J* 2019;70(2):107-18.
71. Mezrich JL. Is Artificial Intelligence (AI) a Pipe Dream? Why Legal Issues Present Significant Hurdles to AI Autonomy. *AJR Am J Roentgenol* 2022;219(1):152-6.
72. Zhang L, Lu L, Nogues I, Summers RM, Liu S, Yao J. DeepPap: Deep Convolutional Networks for Cervical Cell Classification. *IEEE J Biomed Heal informatics* 2017;21(6):1633-43.
73. Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad. Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020 [Internet]. 2015. Available from: <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/informacion/publicaciones/2015/esp2015-2020.htm>
74. World Health Organization. Regulatory considerations on artificial intelligence for health [Internet]. 2023; Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/373421>
75. Leeson S, Alalade R, Singh N, Nieminen P, Cruickshank M, Carcopino X, et al. Options for triage and implications for colposcopists within European HPV-based cervical screening programmes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;258:332-42.
76. Wright TC, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, et al. Triage HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):51-6.
77. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol* 2019;127(3):169-80.
78. Wentzensen N, Fetterman B, Tokugawa D, Schiffman M, Castle PE, Wood SN, et al. Interobserver reproducibility and accuracy of p16/Ki-67 dual-stain cytology in cervical cancer screening. *Cancer Cytopathol* 2014;122(12):914-20.
79. McMenamin M, McKenna M, McDowell A, Dawson C, McKenna R. Intra- and inter-observer reproducibility of CINtec® PLUS in ThinPrep® cytology preparations. *Cytopathology* 2017;28(4):284-90.
80. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285(11):1500-5.

81. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 List of Human Papillomavirus Assays Suitable for Primary Cervical Cancer Screening. *Clin Microbiol Infect* 2021;(8).
82. Cohen CM, Wentzensen N, Lahrmann B, Tokugawa D, Poitras N, Bartels L, et al. Automated Evaluation of p16/Ki-67 Dual-Stain Cytology as a Biomarker for Detection of Anal Precancer in Men Who Have Sex With Men and Are Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2022;75(9):1565-72.
83. Benevolo M, Mancuso P, Allia E, Gustinucci D, Bulletti S, Cesarini E, et al. Determinants of p16/Ki-67 adequacy and positivity in HPV-positive women from a screening population. *Cancer Cytopathol* 2021;129(5):383-93.
84. Dai Y, Chen T, Li X, Zhang C, Li T, Zhao Y, et al. Evaluation of the clinical performance of p16/Ki-67 dual-staining cytology for cervical lesion detection in premenopausal and postmenopausal Chinese women. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(12):10645-58.
85. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, et al. Triage Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):505-9.
86. Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI, Van Kemenade FJ, Rijkaart D, Berkhof J, et al. Triage HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data. *Int J cancer* 2015;136(10):2361-8.
87. Stanczuk G, Currie H, Forson W, Baxter G, Lawrence J, Wilson A, et al. Clinical Performance of Triage Strategies for Hr-HPV-Positive Women; A Longitudinal Evaluation of Cytology, p16/K-67 Dual Stain Cytology, and HPV16/18 Genotyping. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022;31(7):1492-8.
88. Ouh YT, Kim HY, Yi KW, Lee NW, Kim HJ, Min KJ. Enhancing Cervical Cancer Screening: Review of p16/Ki-67 Dual Staining as a Promising Triage Strategy. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2024;14(4).
89. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del Mistro A, Sani C, De Marco L, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):168-76.
90. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, Schiffman M, Wood SN, Stiemerling E, et al. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12).
91. Clarke MA, Wentzensen N, Perkins RB, Garcia F, Arrindell D, Chelmow D, et al. Recommendations for Use of p16/Ki67 Dual Stain for Management of Individuals Testing Positive for Human Papillomavirus. *J Low Genit Tract Dis* 2024;28(2):124-30.
92. Wright TC, Stoler MH, Ranger-Moore J, Fang Q, Volkir P, Safaeian M, et al. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT trial. *Int J cancer* 2022;150(3):461-71.
93. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, Poitras N, Tokugawa D, Goldhoff PE, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med* 2019;179(7):881-8.
94. El-Zein M, Gotlieb W, Gilbert L, Hemmings R, Behr MA, Franco EL. Dual staining for p16/Ki-67 to detect high-grade cervical lesions: Results from the Screening Triage Ascertaining Intraepithelial Neoplasia by Immunostain Testing study. *Int J cancer* 2021;148(2):492-501.
95. Rossi PG, Carozzi FM, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio-Tos A, et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA Accuracy and Prognostic Value in Triage HPV DNA-Positive Women. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(3):292-300.
96. Gustinucci D, Benevolo M, Cesarini E, Mancuso P, Passamonti B, Giaimo MD, et al. Accuracy of different triage strategies for human papillomavirus positivity in an Italian screening population. *Int J cancer* 2022;150(6):952-60.
97. Øvestad IT, Dalen I, Andersland MS, Vintermyr OK, Moltu P, Berland JM, et al. Triage HPV-Positive Cervical Samples with p16 and Ki-67 Dual Stained Cytology within an Organized Screening Program-A Prospective Observational Study from Western Norway. *Int J Mol Sci* 2023;24(8).
98. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol* 2015;123(6):373-81.

99. Tantitamit T, Khemapech N, Havanond P, Termrungruenglert W. Cost-Effectiveness of Primary HPV Screening Strategies and Triage With Cytology or Dual Stain for Cervical Cancer. *Cancer Control* 2020;27(1).
100. Heyn H, Esteller M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nat. Rev. Genet.* 2012;
101. Kulis M, Esteller M. DNA Methylation and Cancer. 2010.
102. Salta S, Lobo J, Magalhães B, Henrique R, Jerónimo C. DNA methylation as a triage marker for colposcopy referral in HPV-based cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics* 2023;15(1):1-18.
103. Kremer WW, Steenbergen RDM, Heideman DAM, Kenter GG, Meijer CJLM. The use of host cell DNA methylation analysis in the detection and management of women with advanced cervical intraepithelial neoplasia: a review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2021;128(3):504-14.
104. Snoek BC, Splunter AP va., Bleeker MCG, Ruiten MC va., Heideman DAM, Rurup WF, et al. Cervical cancer detection by DNA methylation analysis in urine. *Sci Rep* 2019;
105. Steenbergen RDM, Snijders PJF, Heideman DAM, Meijer CJLM. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer* 2014;14(6):395-405.
106. van den Helder R, Steenbergen RDM, van Splunter AP, Mom CH, Tjong MY, Martin I, et al. HPV and DNA Methylation Testing in Urine for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer Detection. *Clin Cancer Res* 2022;28(10):2061-8.
107. Verhoef VMJ, Bosgraaf RP, Van Kemenade FJ, Rozendaal L, Heideman D a M, Hesselink AT, et al. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROTECT-3): A randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:315-22.
108. Zhiqing Huang, Christopher F. Bassil; Murphy SK. Methylation-Specific PCR. En: Malek, A;Tchernitsa O, editor. *Ovarian Cancer. Part II TARGETED ANALYSIS OF DNA METHYLATION*. Springer Science+Business Media; 2013. página 95.
109. Hesselink AT, Heideman DAM, Steenbergen RDM, Coupé VMH, Overmeer RM, Rijkaart D, et al. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: An objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *Clin Cancer Res* 2011;17(8):2459-65.
110. Overmeer RM, Louwers JA, Meijer CJLM, van Kemenade FJ, Hesselink AT, Daalmeijer NF, et al. Combined CADM1 and MAL promoter methylation analysis to detect (pre-)malignant cervical lesions in high-risk HPV-positive women. *Int J cancer* 2011;129(9):2218-25.
111. Kremer WW, Van Zummeren M, Novianti PW, Richter KL, Verlaat W, Snijders PJF, et al. Detection of hypermethylated genes as markers for cervical screening in women living with HIV. *J Int AIDS Soc* 2018;
112. Kelly HA, Chikandiwa A, Warman R, Segondy M, Sawadogo B, Vasiljevic N, et al. Associations of human gene EPB41L3 DNA methylation and cervical intraepithelial neoplasia in women living with HIV-1 in Africa. *AIDS* 2018;
113. De Vuyst H, Franceschi S, Plummer M, Mugo NR, Sakr SR, Meijer CJLM, et al. Methylation levels of CADM1, MAL, and MIR124-2 in cervical scrapes for triage of HIV-infected, high-risk HPV-positive women in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;
114. Van Zummeren M, Kremer WW, Van Aardt MC, Breytenbach E, Richter KL, Rozendaal L, et al. Selection of women at risk for cervical cancer in an HIV-infected South African population. *AIDS* 2017;
115. Verlaat W, Snoek BC, Heideman DAM, Wilting SM, Snijders PJF, Novianti PW, et al. Identification and validation of a 3-gene methylation classifier for hpv-based cervical screening on self-samples. *Clin Cancer Res* 2018;
116. Bonde J, Floore A, Ejegod D, Vink FJ, Hesselink A, van de Ven PM, et al. Methylation markers FAM19A4 and miR124-2 as triage strategy for primary human papillomavirus screen positive women: A large European multicenter study. *Int J Cancer* 2021;
117. Yuan L, Hu Y, Zhou Z, Gong Y, Wang R, Li N. Quantitative methylation analysis to detect cervical (Pre)-cancerous lesions in high-risk HPV-positive women. *Int J Clin Exp Med* 2017;
118. Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Pettersson B, Wilander E, Bergstrom R, et al. Low efficiency of cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *Int J Cancer* 1995;

119. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, Jakobsson M, Virtanen S, Lehtinen M, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecol Oncol* 2019;
120. Vink FJ, Meijer CJLM, Clifford GM, Poljak M, Oštrbenk A, Petry KU, et al. FAM19A4/miR124-2 methylation in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *Int J Cancer* 2020;147(4).
121. Roeske L. Self-collection of HPV samples: A guide for GPs [Internet]. *News GP* 2018; Available from: <https://www1.racgp.org.au/newsgp/gp-opinion/self-collection-of-hpv-samples-a-guide-for-gps>
122. Serrano B, Ibáñez R, Robles C, Peremiquel-Trillas P, de Sanjosé S, Bruni L. Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening. *Prev Med (Baltim)* 2022;154:199-203.
123. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240014107>
124. Cadman L, Reuter C, Jitlal M, Kleeman M, Austin J, Hollingworth T, et al. A randomized comparison of different vaginal self-sampling devices and urine for human papillomavirus testing-predictors 5.1. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(4):661-8.
125. Gibert MJ, Sánchez-Contador C, Artigues G. Validity and acceptance of self vs conventional sampling for the analysis of human papillomavirus and Pap smear. *Sci Rep* 2023;13(1).
126. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(2):172-83.
127. Inturrisi F, Aitken CA, Melchers WJG, Brule AJC Van Den, Molijn A, Hinrichs JWW, et al. Clinical performance of high-risk HPV testing on self-samples versus clinician samples in routine primary HPV screening in the Netherlands : An observational study. *Lancet Reg Heal - Eur* 2021;11.
128. Rebolj M, Sargent A, Njor SH, Cuschieri K. Widening the offer of human papillomavirus self-sampling to all women eligible for cervical screening: Make haste slowly. *Int J Cancer* 2023;153(1):8-19.
129. Aimagambetova G, Atageldiyeva K, Marat A, Suleimenova A, Issa T, Raman S, et al. Comparison of diagnostic accuracy and acceptability of self-sampling devices for human Papillomavirus detection: A systematic review. *Prev Med Reports [Internet]* 2024;38(January):102590. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2024.102590>
130. Ibáñez R, Roura E, Acera A, Andújar M, Pavón MÀ, Bruni L, et al. HPV self-sampling among cervical cancer screening users in Spain: A randomized clinical trial of on-site training to increase the acceptability. *Prev Med (Baltim)* 2023;173:107571.
131. Besó Delgado M, Ibáñez Cabanell J, Molina-Barceló A, Zurriaga Llorens O, Salas Trejo D. ¿Aceptan las mujeres de la Comunidad Valenciana la auto-toma como forma de cribado de cáncer de cérvix? *Rev Esp Salud Publica* 2021;95:1-18.
132. Maldonado-Cárceles A, Belmonte M, Cascales M, Sanchez M, Granados J, Huertas M, et al. Aceptabilidad de la autotoma como método de cribado de cáncer de cérvix en mujeres de la región de Murcia. *Rev Esp Salud Publica* 2022;96:1-15.
133. Daponte N, Valasoulis G, Michail G, Magaliou I, Daponte AI, Garas A, et al. HPV-Based Self-Sampling in Cervical Cancer Screening: An Updated Review of the Current Evidence in the Literature. *Cancers (Basel)* 2023;15(6):1669.
134. Costa S, Verberckmoes B, Castle PE, Arbyn M. Offering HPV self-sampling kits: an updated meta-analysis of the effectiveness of strategies to increase participation in cervical cancer screening. *Br J Cancer* 2023;128(5):805-13.
135. Connor L, Elaser H, Sargent A, Bhatia R, Graham C, Cuschieri K. Influence of resuspension volume on dry sampling devices taken for human papillomavirus testing : implications for self-sampling. *Biotechniques* 2023;74(2).
136. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(5):579-83.
137. Brink AATP, Meijer CJLM, Wiegerinck MAHM, Nieboer TE, Kruitwagen RFPM, Van Kemenade F, et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol* 2006;44(7):2518-23.

138. Budge M, Halford J, Haran M, Mein J, Wright G. Comparison of a self-administered tampon ThinPrep test with conventional pap smears for cervical cytology. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2005;45(3):215-9.
139. Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuño T, Giuliano A, et al. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2003;102(2):266-72.
140. Olthof EMG, Aitken CA, Siebers AG, van Kemenade FJ, de Kok IMCM. The impact of loss to follow-up in the Dutch organised HPV-based cervical cancer screening programme. *Int J Cancer* 2024;1-10.
141. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):721-8.
142. Cao D, Wu D, Xu Y. Vaginal intraepithelial neoplasia in patients after total hysterectomy. *Curr Probl Cancer* 2021;45(3).
143. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-72.
144. Tanaka M, Yamanoi K, Taki M, Kitamura S, Sunada M, Chigusa Y, et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: Is hysterectomy a «definitive» treatment compared to conization? *J Obstet Gynaecol Res* 2023;49(9):2361-9.
145. Ramírez M, del Pino M, de la Fuente J, Bosch J, Buendía J, Cano M, et al. Guía: LESIONES PREINVASIVAS DE LA VULVA 2024 [Internet]. 2024. Available from: https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2024/06/AEPCC-guia-11_LIPV2024_062024.pdf
146. Grupo de trabajo de Vacunación frente a VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022 2022.
147. Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a VPH de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendación de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial.
148. Ministerio de Sanidad. Portal Estadístico. Área de Inteligencia de Gestión. SIVAMIN Informe de evolución de coberturas de vacunación por vacuna [Internet]. Available from: <https://estadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/I/sivamin/informe-de-evolucion-de-coberturas-de-vacunacion-por-vacuna>
149. Inturrisi F, Lissenberg-Witte BI, Veldhuijzen NJ, Bogaards JA, Ronco G, Meijer CJLM, et al. Estimating the direct effect of human papillomavirus vaccination on the lifetime risk of screen-detected cervical precancer. *Int J Cancer* 2021;148(2):320-8.
150. de Sanjose S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Loveras BL, Quiros B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI cancer Spectr* 2019;2(4).
151. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(14):1340-8.
152. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(10):1329-35.
153. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. 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;398(10316):2084-92.
154. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S, et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med (Baltim)* 2017;98:21-30.
155. Franco EL, Mahmud SM, 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.
156. Brenner H, Gefeller O. Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence. *Stat Med* 1997;16(9):981-91.
157. Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G. HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2012;130(6):1387-94.

158. Munro A, Gillespie C, Cotton S, Busby-Earle C, Kavanagh K, Cuschieri K, et al. The impact of human papillomavirus type on colposcopy performance in women offered HPV immunisation in a catch-up vaccine programme: a two-centre observational study. *BJOG* 2017;124(9):1394-401.
159. Sultana F, Winch K, Saville M, Brotherton J. Is the positive predictive value of high-grade cytology in predicting high-grade cervical disease falling due to HPV vaccination? *Int J cancer* 2019;144(12):2964-71.
160. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KGJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, et al. HPV immunisation and cervical screening--confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study. *Br J Cancer* 2016;114(5):582-9.
161. Teoh D, Nam G, Aase DA, Russell R, Melton GB, Kulasingham S, et al. Test Performance of Cervical Cytology Among Adults With vs Without Human Papillomavirus Vaccination. *JAMA Netw open* 2022;5(5):E2214020.
162. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, et al. 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. *PLoS Med* 2017;14(9).
163. Rebolj M, Pesola F, Mathews C, Mesher D, Soldan K, Kitchener H. The impact of catch-up bivalent human papillomavirus vaccination on cervical screening outcomes: an observational study from the English HPV primary screening pilot. *Br J Cancer* 2022;127(2):278-87.
164. Beecroft M, Gurumurthy M, Cruickshank ME. Clinical performance of primary HPV screening cut-off for colposcopy referrals in HPV-vaccinated cohort: Observational study. *BJOG* 2023;130(2):210-3.
165. Hu SY, Kreimer AR, Porras C, Guillen D, Alfaro M, Darraugh TM, et al. Performance of Cervical Screening a Decade Following HPV Vaccination: The Costa Rica Vaccine Trial. *J Natl Cancer Inst* 2022;114(9):1253-61.
166. Lew J Bin, Simms K, Smith M, Lewis H, Neal H, Canfell K. Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand. *PLoS One* [Internet] 2016 [citado 2024 sep 4];11(5). Available from: /
167. Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Heal* 2017;2(2):e96-107.
168. Asti L, Hopley C, Avelis C, Bartsch SM, Mueller LE, Domino M, et al. The Potential Clinical and Economic Value of a Human Papillomavirus Primary Screening Test That Additionally Identifies Genotypes 31, 45, 51, and 52 Individually. *Sex Transm Dis* 2021;48(5):370-80.
169. Cruickshank ME, Pan J, Cotton SC, Kavanagh K, Robertson C, Cuschieri K, et al. Reduction in colposcopy workload and associated clinical activity following human papillomavirus (HPV) catch-up vaccination programme in Scotland: an ecological study. *BJOG* 2017;124(9):1386-93.
170. Sahlgren HAI, Elfgrén K, Sparen P, Elfström MK. Colposcopic performance in a birth cohort previously eligible for human papillomavirus vaccination. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(5):704.e1-704.e9.
171. Naber SK, Matthijsse SM, Rozemeijer K, Penning C, De Kok IMCM, Van Ballegooijen M. Cervical Cancer Screening in Partly HPV Vaccinated Cohorts - A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS One* 2016;11(1).
172. Pedersen K, Burger EA, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer* 2018;91:68-75.
173. Portnoy A, Pedersen K, Nygård M, Trogstad L, Kim JJ, Burger EA. Identifying a Single Optimal Integrated Cervical Cancer Prevention Policy in Norway: A Cost-Effectiveness Analysis. *Med Decis Making* 2022;42(6):795-807.
174. Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(2):djw216.
175. Simms KT, Smith MA, Lew J Bin, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J cancer* 2016;139(12):2771-80.

176. Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc* 2018;21(6).
177. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev* 2008;17(6):545-54.
178. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS* 2014;25(3):163-77.
179. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas R V. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS* 2018;32(6):795-808.
180. Hall MT, Simms KT, Murray JM, Keane A, Nguyen DTN, Caruana M, et al. Benefits and harms of cervical screening, triage and treatment strategies in women living with HIV. *Nat Med* 2023;29(12):3059-66.
181. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical Practice Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by HIVMA/IDSA [Internet]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/primary-care-management-of-people-with-hiv/>
182. Strickler HD, Keller MJ, Hessol NA, Eltoum IE, Einstein MH, Castle PE, et al. Primary HPV and Molecular Cervical Cancer Screening in US Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2021;72(9):1529-37.
183. Castle PE, Befano B, Schiffman M, Wentzensen N, Lorey T, Poitras N, et al. A comparison of high-grade cervical abnormality risks in women living with and without human immunodeficiency virus undergoing routine cervical-cancer screening. *Prev Med (Baltim)* 2022;162.
184. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011;117(5):1089-96.
185. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J cancer* 2008;123(1):187-94.
186. H. Adler D. The impact of HAART on HPV-related cervical disease. *Curr HIV Res* 2010;8(7):493-7.
187. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, Markozannes G, Athanasiou A, Grout-Smith H, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Med* 2023;21(1).
188. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23(2):87-101.
189. Campins M, Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Castellsagué X, Curran A, Diaz Heredia C, Martinez X, Moraga Ilop FA TA. Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. 2016.
190. Reinholdt K, Thomsen LT, Dehlendorff C, Larsen HK, Sørensen SS, Hædersdal M, et al. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: A Danish nationwide, registry-based cohort study. *Int J cancer* 2020;146(9):2413-22.
191. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2013;13(12):3202-9.
192. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, Van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296(23):2823-31.
193. Wang Y, Brinch L, Jebsen P, Tanbo T, Kirschner R. A clinical study of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(5):747-53.
194. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113(5):1175-83.
195. Zhao H, Duan Z, Li M, Chiao E, Ahmed S, Shih YCT, et al. Increased Incidence of Human Papillomavirus-Related Precancer or Second Malignancy Among Allogeneic Stem Cell Transplantation Patients: A SEER-Medicare Population Study. *Transplant Cell Ther* 2021;27(12):1016.e1-1016.e9.

196. Tam LS, Chan AYK, Chan PKS, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3619-25.
197. Santana IU, Gomes ADN, Lyrio LDC, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2011;30(5):665-72.
198. Chung SH, Oshima K, Singleton M, Thomason J, Currier C, McCartney S, et al. Determinants of Cervical Cancer Screening Patterns Among Women With Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2022;49(11):1236-41.
199. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, Vallejo-Ruiz V, Munguía-Realpozo P, et al. Prevalence of cervical HPV infection in women with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019;18(2):184-91.
200. Zhang M, Wang Y, Wang Y, Bai Y, Gu D. Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Cancer Morbidity and Mortality: Findings From Cohort Studies. *Front Oncol* 2022;12.
201. Clarke AE, Pooley N, Marjenberg Z, Langham J, Nicholson L, Langham S, et al. Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51(6):1230-41.
202. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):730-5.
203. Dey D, Kenu E, Isenberg DA. Cancer complicating systemic lupus erythematosus--a dichotomy emerging from a nested case-control study. *Lupus* 2013;22(9):919-27.
204. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(5):1089-97.
205. Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, Garred P, Lynge E. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J cancer* 2015;136(6):E711-9.
206. Kim J, Jo H, Ha MC, Kim H, Lee JK, Han JH, et al. Elevated risk of cervical cancer in elderly women with incident ulcerative colitis in South Korea. *Sci Rep* 2023;13(1).
207. Goetgebuer RL, Kreijne JE, Aitken CA, Dijkstra G, Hoentjen F, de Boer NK, et al. Increased Risk of High-grade Cervical Neoplasia in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Case-controlled Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2021;15(9):1464-73.
208. Cui Y, Jin X, Zhang H, Liu L. Association between inflammatory bowel disease and risk of abnormalities of uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47(11):4030-6.
209. Segal JP, Askari A, Clark SK, Hart AL, Faiz OD. The Incidence and Prevalence of Human Papilloma Virus-associated Cancers in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27(1):34-9.
210. Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 2016;75(7):1272-8.
211. Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1421-6.
212. Zhou Z, Liu H, Yang Y, Zhou J, Zhao L, Chen H, et al. The five major autoimmune diseases increase the risk of cancer: epidemiological data from a large-scale cohort study in China. *Cancer Commun (London, England)* 2022;42(5):435-46.
213. Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(2):215-21.
214. Moisset X, Perié M, Pereira B, Dumont E, Lebrun-Frenay C, Lesage FX, et al. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study. *PLoS One* 2017;12(11).

215. Hongell K, Kurki S, Sumelahti ML, Soilu-Hänninen M. Risk of cancer among Finnish multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2019;35:221-7.
216. Grytten N, Myhr KM, Celius EG, Benjaminsen E, Kampman MT, Midgard R, et al. Incidence of cancer in multiple sclerosis before and after the treatment era- a registry- based cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2021;55.
217. Grytten N, Myhr KM, Celius EG, Benjaminsen E, Kampman M, Midgard R, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: A prospective cohort study. *Mult Scler [Internet]* 2020 [citado 2024 oct 25];26(12):1569-80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573834/>
218. Marrie RA, Maxwell C, Mahar A, Ekuma O, McClin- tock C, Seitz D, et al. Colorectal Cancer Survival in Multiple Sclerosis: A Matched Cohort Study. *Neurolo- gy* 2021;97(14):E1447-56.
219. Chhaparia A, Odufalu F, Edwards M, Patel K, Chris- topher K, Schroeder K, et al. Cervical Cancer Scree- ning in Inflammatory Bowel Disease: Who Should Be Screening? *Gastroenterol Res* 2020;13(5):208-16.
220. Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, Von Karsa L, Di- llner J, Elfstro KM. Cervical cancer screening in Euro- pe: Quality assurance and organisation of program- mes. *Eur J Cancer* 2015;51(8):950-68.
221. Ibáñez R, Autonell J, Sardà M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened wo- men in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer* 2014;14(1):574.
222. WHO PQ Public Report. WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics: PUBLIC REPORT. Product : cobas HPV WHO reference number : PQDx 0468-046-00. Summary of WHO prequalification assessment for cobas HPV [Internet]. 2023. Available from: https://ex- tranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopr_files/ PQDx_0468-046-00_CobasHPV_v1.0.pdf
223. World Health Organization. Regional Office for Eu- rope. Screening programmes: a short guide. Increa- se effectiveness, maximize benefits and minimize harm [Internet]. Geneva: Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2020. Available from: <https://iris.who.int/hand- le/10665/330829>
224. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses* 2018;10(12).
225. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality as- surance in cervical cancer screening. Second edi- tion-summary document. *Ann Oncol* 2010;21(3):448- 58.
226. Pedersen K, Portnoy A, Sy S, Hansen BT, Tropé A, Kim JJ, et al. Switching clinic-based cervical can- cer screening programs to human papillomavirus self-sampling: A cost-effectiveness analysis of vacci- nated and unvaccinated Norwegian women. *Int J can- cer* 2022;150(3):491-501.
227. Smith MA, Hall MT, Saville M, Brotherton JML, Simms KT, Lew J Bin, et al. Could HPV Testing on Self-collec- ted Samples Be Routinely Used in an Organized Cer- vical Screening Program? A Modeled Analysis. *Can- cer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(2):268-77.
228. Diaz M, Moríña D, Rodríguez-Salés V, Ibáñez R, Es- pinás JA, de Sanjosé S. Moving towards an organi- zed cervical cancer screening: costs and impact. *Eur J Public Health* 2018;28(6):1132-8.
229. Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Diaz M. Present and future of cervical cancer preven- tion in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J can- cer Prev* 2016;25(5):430-9.
230. Bateson D, Woo YL, Kulkarni J. Elimination of cer- vical cancer: ensuring equity. *Lancet Public Heal* 2023;8(4):e248-9.
231. International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports No 11. Best practices in cer- vical screening programmes: audit of cancers, legal and ethical frameworks, communication, and work- force competencies [Internet]. 2023;Available from: <https://publications.iarc.fr/625>
232. Zhang L, Carvalho AL, Mosquera I, Wen T, Lucas E, Sauvaget C, et al. An international consensus on the essential and desirable criteria for an «or- ganized» cancer screening programme. *BMC Med* 2022;20:101.
233. Marchadier A, Bezannier L, Barré-Pierrel S, Manceau A, A Abadie A, Detournay B. Overview of organisa- tional methods of primary cervical lesion screening programmes that use human papillomavirus testing. *J Med Screen* 2023;30(3):113-9.
234. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, et al. European Guidelines for Quality Assu- rance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993;29A Suppl.

235. IARC working group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Cervix Cancer Screening (IARC Handbooks of Cancer Prevention ; volume 10). 2005.
236. Health Service Executive. Irish Health Service. Standards for Quality Assurance in Cervical Screening Quality assurance in programme operation. Cervical-check [Internet]. Available from: https://assets.hse.ie/media/documents/Quality_assurance_in_programme_operation.pdf
237. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Segnan N, Daniel J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Luxembourg: Europe against cancer. International Agency for Research on cancer; 2008.
238. Tornè A, del Pino M, Andía D, Castro M, de la Fuente J, Hernández J, et al. Guía: COLPOSCOPIA. ESTÁNDARES DE CALIDAD. [Internet]. AEPCC. 2018; 2018. Available from: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf
239. Nieminen P. European Federation for Colposcopy [Internet]. 2021; Available from: <https://efcolposcopy.eu/>
240. Hortlund M, Sundström K, Lamin H, Hjerpe A, Dillner J. Laboratory audit as part of the quality assessment of a primary HPV-screening program. J Clin Virol 2016;75(33-6).
241. Instituto Nacional de Estadística. Censo de población a 1 de enero de 2023. Resultados nacionales. Población residente por fecha, sexo y edad [Internet]. INE2023; Available from: <https://www.ine.es/>
242. de Sanjose S, Cortés X, Méndez C, Puig-Tintore L, Torné A, Roura E, et al. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population Results from the AFRODITA survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;140(2):234-40.
243. INE. Instituto Nacional de Estadística. España. European Survey of Health in Spain 2020 [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ine.es>
244. Sistema de Información de los Servicios de Atención Primaria / Institut Català d'Oncologia (SISAP/ICO). Datos no publicados. Comunicación personal. 2024.
245. Registros poblacionales de cáncer de Castellón; Girona; La Rioja; Murcia; Navarra; Tarragona y Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Datos no publicados. Comunicación personal. 2024.
246. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. 2023;
247. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE study. J Med Virol 2012;84(6):947-56.
248. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily MC, et al. 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.
249. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Tendencias temporales del cáncer de cuello uterino en España Disponible en: [Internet]. Available from: <https://redecn.org/es/congresos-y-jornadas/29/tendencias-temporales-del-cancer-de-cuello-uterino-en-espana>
250. 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 [Internet]. 2023. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoCancer/cancerCervix/docs/DocumentoconsensomodificacionCervix.pdf>
251. Programa de detección precoz de cáncer de cuello de útero I Servicio Andaluz de Salud [Internet]. 2024; Available from: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/ciudadania/programas-de-prevencion/programa-de-deteccion-precoz-de-cancer-de-cuello-de-utero>
252. Dirección General de Salud Pública. Programa de cribado de cáncer de cérvix de Extremadura [Internet]. 2023; Available from: <https://saludextremadura.ses.es/areasaludbenito/wp-content/uploads/2023/04/Programa-de-cribado-de-cancer-de-cervix-en-Extremadura.pdf>.
253. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Articles Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide : a review and synthetic analysis. Lancet Glob Heal 2022;10(8):e1115-27.
254. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Monitor Dutch cervical cancer screening programme 2022. 2023;(October):1-15. Available from: <https://www.rivm.nl/en/cervical-cancer-screening-programme/professionals/monitoring-and-evaluation>

255. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Cervical cancer screening programme in The Netherlands [Internet]. Available from: <https://www.rivm.nl/en/cervical-cancer-screening-programme/professionals>
256. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Monitoring and evaluation cervical cancer screening programme. The Netherlands.
257. Elfström M, Gray PG, Dillner J. Cervical cancer screening improvements with self-sampling during the COVID-19 pandemic. *Elife* 2023;12:1-10.
258. Smith MA, Sherrah M, Sultana F, Castle PE, Arbyn M, Gertig D, et al. National experience in the first two years of primary human papillomavirus (HPV) cervical screening in an HPV vaccinated population in Australia: observational study. *BMJ* 2022;376:e068582.
259. Australian Institute of Health and Welfare. National Cervical Screening Program monitoring report 2023 [Internet]. Aust. Gov.2023;Catalogue number CAN 157. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/ncsp-monitoring-2023/report-editions>
260. Rayner M, Welp A, Stoler MH, Cantrell LA. Cervical Cancer Screening Recommendations: Now and for the Future. *Healthcare* 2023;11(16).
261. US Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;320(7):674-86.
262. USPSTF. Cervical Cancer Screening. USPSTF recommendations [Internet]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/cervical-cancer-screening#fullrecommendationstart>
263. Marcus JZ, Cason P, Downs LS, Einstein MH, Flowers L. The ASCCP Cervical Cancer Screening Task Force Endorsement and Opinion on the American Cancer Society Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2021;25(3):187-91.
264. Sundström K, Herweijer E, Wang J. Cervical screening in high-income countries: the need for quality assurance, adjunct biomarkers and rational adaptation to HPV vaccination. *Prev Med (Baltim)* 2021;144(Sep-tember 2020).
265. Korfage IJ, Van Ballegooijen M, Wauben B, Looman CWN, Habbema JDF, Essink-Bot ML. Having a Pap smear, quality of life before and after cervical screening: a questionnaire study. *BJOG* 2012;119(8):936-44.
266. Catarino R, Vassilakos P, Petignat P, Combescure C. Harms and benefits of cervical cancer screening among non-attenders in Switzerland: The transition towards HPV-based screening. *Prev Med reports* 2022;29.
267. Simms KT, Keane A, Nguyen DTN, Caruana M, Hall MT, Lui G, et al. Benefits, harms and cost-effectiveness of cervical screening, triage and treatment strategies for women in the general population. *Nat Med* 2023 2912 2023;29(12):3050-8.
268. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer* 2020;127:207-23.
269. Adriaensen WJ, Matheï C, Buntinx FJ, Arbyn M. A framework provided an outline toward the proper evaluation of potential screening strategies. *J Clin Epidemiol* 2013;66(6):639-47.
270. Bloomfield HE, Olson A, Greer N, Cantor A, MacDonald R, Rutks I, et al. Screening pelvic examinations in asymptomatic, average-risk adult women: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014;161(1):46-53.
271. Hoyo C, Yarnall KSH, Skinner CS, Moorman PG, Sellers D, Reid LV. Pain predicts non-adherence to pap smear screening among middle-aged African American women. *Prev Med (Baltim)* 2005;41(2):439-45.
272. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Matthews C, Moscicki AB, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21(4):223-9.
273. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2006;82(2):169-74.
274. McBride E, Tatar O, Rosberger Z, Rockliffe L, Marlow LM, Moss-Morris R, et al. Emotional response to testing positive for human papillomavirus at cervical cancer screening: a mixed method systematic review with meta-analysis. *Health Psychol Rev* 2021;15(3):1-35.
275. McBride E, Marlow LAV, Bennett KF, Stearns S, Waller J. Exploring reasons for variations in anxiety after testing positive for human papillomavirus with normal cytology: a comparative qualitative study. *Psychooncology* 2021;30(1):84-92.

276. O'Connor M, Costello L, Murphy J, Prendiville W, Martin CM, O'Leary JJ, et al. 'I don't care whether it's HPV or ABC, I just want to know if I have cancer.' Factors influencing women's emotional responses to undergoing human papillomavirus testing in routine management in cervical screening: a qualitative study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2014;121(11):1421-30.
277. Chittithaworn S, Suphattananoporn O, Kongsawatvorakul C, Paiwattananupant K. Psychosocial burden in women with positive human papillomavirus testing after abnormal cervical cytology: atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). *J Gynecol Oncol* 2022;33(suppl1):S2.
278. McBride E, Marlow LAV, Forster AS, Ridout D, Kitchenner H, Patnick J, et al. Anxiety and distress following receipt of results from routine HPV primary testing in cervical screening: The psychological impact of primary screening (PIPS) study. *Int J cancer* 2020;146(8):2113-21.
279. Lee Mortensen G, Adeler AL. Qualitative study of women's anxiety and information needs after a diagnosis of cervical dysplasia. *Z Gesundh Wiss* 2010;18(5):473-82.
280. Anhang R, Wright TC, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004;100(2):315-20.
281. Waller J, Marlow LAV, Wardle J. The association between knowledge of HPV and feelings of stigma, shame and anxiety. *Sex Transm Infect* 2007;83(2):155-9.
282. Thiery A, Akladios C, Fender M, Severac F, Baldauf JJ. Excess cervical cancer screening smears: Any benefit? A retrospective cohort in Alsace, France. *J Med Screen* 2017;24(2):92-7.
283. Hakama M, Pokhrel A, Malila N, Hakulinen T. Sensitivity, effect and overdiagnosis in screening for cancers with detectable pre-invasive phase. *Int J cancer* 2015;136(4):928-35.
284. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):425-34.
285. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated Lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32(1):76-115.
286. Bennett KF, Waller J, McBride E, Forster AS, Di Gesa G, Kitchenner H, et al. Psychosexual distress following routine primary human papillomavirus testing: a longitudinal evaluation within the English Cervical Screening Programme. *BJOG* 2021;128(4):745-54.
287. Bennett KF, Waller J, Bailey J V., Marlow LAV. Exploring the psychosexual impact and disclosure experiences of women testing positive for high-risk cervical human papillomavirus. *Br J Health Psychol* 2023;28(1):62-79.
288. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, Theune M, et al. Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(2):391-8.
289. Griffin-Mathieu G, Haward B, Tatar O, Zhu P, Perez S, Shapiro GK, et al. Ensuring a Successful Transition From Cytology to Human Papillomavirus-Based Primary Cervical Cancer Screening in Canada by Investigating the Psychosocial Correlates of Women's Intentions: Protocol for an Observational Study. *JMIR Res Protoc* 2022;11(6).
290. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2017;93(1):56-61.
291. Polman NJ, de Haan Y, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, de Vet HCW, Meijer CJLM, et al. Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands. *Prev Med (Baltim) [Internet]* 2019;125:5-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.04.025>
292. Sultana F, Mullins R, English DR, Simpson JA, Drennan KT, Heley S, et al. Women 's experience with home-based self- sampling for human papillomavirus testing. *BMC Cancer [Internet]* 2015;1-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1804-x>
293. Hermansson RS, Olovsson M, Gustavsson C, Lindström AK. Elderly women's experiences of self-sampling for HPV testing. *BMC Cancer [Internet]* 2020;20(1):1-8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06977-0>
294. Malone C, Tiro JA, Buist DSM, Beatty T, Lin J, Kimbel K, et al. Reactions of women underscreened for cervical cancer who received unsolicited human papillomavirus self-sampling kits. *J Med Screen* 2020;27(3):146-56.

295. Alber JM, Brewer NT, Melvin C, Yackle A, Smith JS, Ko LK, et al. Reducing overuse of cervical cancer screening: A systematic review. *Prev Med (Baltim)* 2018;116:51-9.
296. Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: Extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess (Rockv)* 2014;18(23):1-195.
297. Landy R, Windridge P, Gillman MS, Sasieni PD, Landy R, Windridge P, et al. What cervical screening is appropriate for women who have been vaccinated against high risk HPV? A simulation study. *Int J Cancer* 2018;142(4).
298. Lew J Bin, Simms K, Smith M, Lewis H, Neal H, Canfell K. Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand. *PLoS One* 2016;11(5).
299. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(5):308-20.
300. Coupé VMH, de Melker HE, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. How to screen for cervical cancer after HPV16/18 vaccination in The Netherlands. *Vaccine* 2009;27(37):5111-9.
301. Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer* 2010;46(16):2973-85.
302. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer* 2012;106(9):1571-8.
303. Lozar T, Nagvekar R, Racheal CR, Mandishora SD, Megan UI, Fitzpatrick B. Cervical Cancer Screening Postpandemic: Self-Sampling Opportunities to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer. *Int J Womens Health* 2021;13:841-59.
304. Burger EA, Sy S, Nygard M, Kim JJ. The cost-effectiveness of cervical self-sampling to improve routine cervical cancer screening: The importance of respondent screening history and compliance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(1):95-103.
305. Aarnio R, Östensson E, Olovsson M, Gustavsson I, Gyllenstein U. Cost-effectiveness analysis of repeated self-sampling for HPV testing in primary cervical screening: a randomized study. *BMC Cancer* 2020;20(1).
306. Knauss T, Hansen BT, Pedersen K, Aasbø G, Kunst N, Burger EA. The cost-effectiveness of opt-in and send-to-all HPV self-sampling among long-term non-attenders to cervical cancer screening in Norway: The Equalscreen randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 2023;168:39-47.
307. Kaljouw S, Jansen EEL, Aitken CA, Harrijvan LM, Naber SK, de Kok IMCM. Reducing unnecessary referrals for colposcopy in hrHPV-positive women within the Dutch cervical cancer screening programme: A modelling study. *Gynecol Oncol* 2021;160(3):713-20.
308. Portnoy A, Pedersen K, Sy S, Tropé A, Engesæter B, Kim JJ, et al. Cost-effectiveness of primary human papillomavirus triage approaches among vaccinated women in Norway: A model-based analysis. *Int J cancer* 2024;154(6):1073-81.
309. Kim JJ, Simms KT, Killen J, Smith MA, Burger EA, Sy S, et al. Human papillomavirus vaccination for adults aged 30 to 45 years in the United States: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Med* 2021;18(3).
310. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med* 2020;172(1):22-9.
311. Robles C, Pavon MA, Díaz M, Bosch F. HPV-FAS-TER: searching for strategies to serve the cervical cancer elimination campaign in COVID-19 times. *HPVWorld [Internet]* 2021;183. Available from: www.HPVWorld.com
312. Kaljouw S, Jansen EEL, Aitken CA, de Kok IMCM. Shift in harms and benefits of cervical cancer screening in the era of HPV screening and vaccination: a modelling study. *BJOG* 2022;129(11):1862-9.
313. Muir Gray JA. New concepts in screening. *Br J Gen Pract* 2004;54(501):292.
314. Macios A, Nowakowski A. False Negative Results in Cervical Cancer Screening-Risks, Reasons and Implications for Clinical Practice and Public Health. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2022;12(6).

315. Altman DG, Bland J. M. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 1994;308(6943):1552.
316. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørnkov D, Waldstrøm M. Clinical Performance of Human Papillomavirus (HPV) Testing versus Cytology for Cervical Cancer Screening: Results of a Large Danish Implementation Study. *Clin Epidemiol* 2020;12:203-13.
317. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ* 1994;309(6947):102.
318. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004;329(7458):168-9.
319. Alameda F, Bernet L, Cano R, Catalina I, Ota C, de Agustín D, et al. Control de calidad de la citología ginecológica. Programa de Calidad de la Sociedad Española de Citología. Resultados de la primera ronda. *Rev Española Patol* 2017;50(3):154-60.
320. Wang J, Elfström KM, Andrae B, Nordqvist Kleppe S, Ploner A, Lei J, et al. Cervical cancer case-control audit: Results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program. *Int J cancer* 2020;146(5):1230-40.
321. Esposito P, Canton AD. Clinical audit, a valuable tool to improve quality of care: General methodology and applications in nephrology. *World J Nephrol* 2014;3(4):249.
322. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Protocolo para la Evaluación de los Cánceres de Intervalos de los Programas de Detección precoz de Cáncer Colo-rectal. 2023;
323. Castle PE, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al. Why does cervical cancer occur in a state-of-the-art screening program? *Gynecol Oncol* 2017;146(3):546-53.
324. Massad, L.S.; Clarke, M.A.; Perkins, R.B.; Garcia, F.; Chelmow, D.; Cheung, L.C.; Darragh, T.M.; Egemen, D.; Lorey, T.S.; Nayar, R.; et al. Applying Results of Extended Genotyping to Management of Positive Cervicovaginal Human Papillomavirus Test Results : Enduring Guidelines. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2025, 00, doi:10.1097/LGT.0000000000000865.
325. Moscicki, A.B.; Flowers, L.; Huchko, M.J.; Long, M.E.; MacLaughlin, K.L.; Murphy, J.; Spiryda, L.B.; Schekel, C.J.; Gold, M.A. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2025, 00, doi:10.1097/LGT.0000000000000866.
326. Grupo de trabajo de cribado de cáncer de cérvix de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix en el SNS. Ministerio de Sanidad, 2024.
327. PROGRAMA DE ACREDITACIÓN DE CALIDAD DE UNIDADES DE COLPOSCOPIA Y PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR (TGI) 2025. Coordinadora: del Pino M. Autores: del Pino M; Ramírez M; de la Fuente J; Cararach M; Centeno C; López JA; Torné A. Copyright@ AEPCC 2025. ISBN: 978-84-09-67283-7
328. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):719–25

18. Conflicto de interés

En concepto de subvención para la organización o asistencia a jornadas, cursos, congresos, reuniones, etc., Ana Forteza declara haber recibido honorarios de Roche y Astra Zeneca; David del Valle de MSD y Hologic; Carme Dinarès, Lara Pijuan, Edurne Arenaza y Antonia Dávila de Roche y Hologic; Josep María Solé, Lorena Fdez-Villarrenaga y Marta Martínez de MSD; María Pilar Cano de MSD y Procare Health; Marta del Pino de MSD, Roche y Werfen; Marta Gurrea de MSD y Ethicon; Paula Peremiquel de Werfen; Mar Ramírez de MSD y Roche; Cristina Centeno de Procare Health y Jesús de la Fuente de MSD y Uriach.

En concepto de realización de consultorías, Marta del Pino, Marta Martínez y Jesús de la Fuente declaran haber recibido honorarios por parte de MSD; Mar Ramírez de MSD; Cristina Centeno de Bayer y José Quílez de MSD y Viñas.

El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de interés personal.

A nivel de las instituciones a las cuales pertenecen algunos autores de esta guía, en concepto de apoyo a la investigación sin restricciones o para la organización de cursos, congresos, reuniones, etc., la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínic de Barcelona ha recibido honorarios por parte de MSD, Roche y Self-screen; la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid de MSD y Roche; la unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia del Hospital Universitario Santa Cristina por parte de NIMGenetic; el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Bellvitge de Roche y Hologic; el Hospital Regional Universitario de Málaga de Roche; la SAGO de MSD, Roche, IVI, Uriach, Schmitz, Optomic; el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Roche y Hologic, la unidad de Tracto Genital Inferior y Patología Cervical del Hospital Universitario y Politécnico La Fe por parte de Vitro, Procare Health, MSD y Ethicon; el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Son Espases por parte de Roche; la Unidad Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia del Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Procare Health, el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Universitario de Basurto de MSD, Viñas, Hologic y

Organon y la Unidad de Patología de Tracto Genital Inferior y Virus del Papiloma Humano del Hospital Universitario Infanta Leonor de MSD.

Finalmente, el Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC) del Institut Català d'Oncologia - IDIBELL ha recibido subvenciones por parte de MSD, Roche, Seegene, Vitro, Werfen y Hologic con fines de investigación, consultorías o para ponencias de sus afiliados. El PREC tiene subvenciones de programas de investigación e innovación públicos: Horizon 2020 de la Unión Europea (referencia 847845), a través de la Red de Estrategia Basada en el Riesgo para la Detección del Cáncer Cervical (RISCC); de la European Health and Digital Executive Agency (HaDEA) bajo el programa EU4Health (EU4H) de la Unión Europea 2021-2027 (referencias 101080046 - Proyecto PROTECT-Europe y 101075314 - Proyecto PERCH); el Instituto de Salud Carlos III a través del proyecto CIBERESP CB06/02/0073 y de los proyectos PI17/01179, PI17/01456, PI21/00982, PI21/00928, PI22/00219, cofinanciado por fondos FEDER / Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) - una manera de hacer Europa, y el apoyo de la Secretaría de Universidades e Investigación del Departamento de Empresa y Conocimiento de la Generalitat de Cataluña (2021SGR01354 y 2021SGR1029).

Ninguna de estas entidades subvencionadoras participó en la elaboración de esta guía.

Parte III: Anexos

Anexo 1: Valoración de las pruebas de cribado

OBJETIVO

El objetivo principal del cribado del CCU es disminuir la incidencia de la enfermedad y su mortalidad asociada.^{3,5}

Las pruebas de cribado se aplican a sujetos asintomáticos y buscan maximizar el beneficio con el mínimo daño potencial. En el cribado del CCU, el objetivo es detectar lesiones cervicales precursoras con alta probabilidad de progresar a CCU, permitiendo un diagnóstico y/o tratamiento precoz. El proceso debe evitar la detección y/o tratamiento de lesiones intraepiteliales con bajo riesgo de progresión que se asocian a infecciones transitorias del VPH o a genotipos de VPH no carcinogénicos.

Requisitos de una prueba para que se utilice como prueba de cribado

Las pruebas de cribado del CCU deben cumplir los siguientes requisitos generales³¹³:

- **Precisas o exactas:** detectar las lesiones premalignas y clasificar correctamente según el riesgo a las mujeres con resultados anormales.
- **Fiables y reproducibles:** proporcionar los mismos resultados de manera consistente cuando se repiten y cuando se realizan en diferentes escenarios.
- **Aceptables y sencillas:** buena tolerancia y aceptación de las pruebas por la población, ser fáciles de realizar y causar las mínimas molestias. La población debe entender el seguimiento del procedimiento y los pasos a seguir en caso de resultado positivo.
- **Accesibles:** tanto las pruebas de cribado como las de conducta clínica derivadas de un resultado positivo se deben poder realizar sin dificultad con algoritmos de decisión claros y accesibles.
- **Seguras:** el procedimiento de las pruebas de cribado debe ser seguro generando los mínimos efectos adversos.

- **Económicas:** asequibles para el sistema sanitario y útiles para reducir los costes asociados a la enfermedad (monetarios y no monetarios).

Actualmente, existen varias pruebas aceptadas para el cribado del CCU: 1) la citología convencional o en medio líquido y 2) la prueba VPH (basada en la detección de ADN o ARN, a través de diferentes tipos de tecnologías de detección), incluyendo el genotipado (ya sea limitado o extendido), son las pruebas utilizadas en Europa y países con un alto nivel económico.⁵

La implementación de pruebas en un programa de cribado del CCU implica una definición precisa de la población objetivo, especificando los grupos de edad a los que se les debe realizar la prueba. También es importante especificar las técnicas de cribado y de diagnóstico confirmatorio, incluyendo que genotipos de VPH se deben detectar y los puntos de corte para los resultados de la citología, como ASC-US, LSIL o HSIL. Además, se debe establecer el diagnóstico final necesario para recomendar un tratamiento (HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+).

Es importante destacar que la prevención de todos los casos de CCU no es posible, dado que no existe ninguna prueba disponible capaz de detectar el 100% de los casos. Siempre existe un riesgo residual de CCU tras una prueba de cribado. Los resultados falsamente negativos o los CCU de progresión rápida constituyen la principal causa del diagnóstico de un cáncer de intervalo. Estos casos se consideran inevitables y constituyen la principal limitación de los programas de cribado.^{143,231,314}

Rendimiento diagnóstico de las pruebas de cribado

Para tomar decisiones a la hora de implementar una prueba de cribado, es indispensable contar con información precisa sobre el rendimiento diagnóstico de las pruebas de



cribado (sensibilidad, especificidad, el VPP y el VPN, así como la reproducibilidad y consistencia de la prueba en diferentes poblaciones.

La exactitud diagnóstica, también denominada eficiencia o rendimiento diagnóstico, informa sobre la capacidad de la prueba para:

1. Discriminar el estado de salud y de enfermedad, clasificando a las personas según estén o no enfermas.
2. Predecir la enfermedad, estimando la probabilidad de tener o de desarrollar la enfermedad tras un determinado resultado de la prueba.

Para valorar el rendimiento de las pruebas diagnósticas, los indicadores más útiles son:

- La sensibilidad y la especificidad.
- El VPP y el VPN
- Los cocientes de probabilidad, razón de verosimilitud o likelihood ratios.
- El área bajo la curva (AUC) de la curva de las características operativas del receptor (ROC).
- La exactitud diagnóstica general.

Los individuos evaluados con la prueba de cribado se clasifican en cuatro categorías basadas en los resultados obtenidos y el estado de la enfermedad, tal y como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 18).

1.Sensibilidad y especificidad

La sensibilidad y especificidad de una prueba de cribado del CCU nos permiten clasificar a la población de estudio en relación con un indicador de salud, por ejemplo, a HSIL/CIN3+. La sensibilidad es la proporción de personas con HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+ obtienen un resultado positivo en la prueba de cribado. Así pues, una prueba con alta sensibilidad, cercana a 100%, detectará a todos los casos de HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+. ³¹⁵

La especificidad es la proporción de personas sin HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+, en las que la prueba de cribado da un resultado negativo. Se necesita una elevada especificidad para reducir el número de casos falsamente positivos.

Sensibilidad
$\frac{\text{verdaderos positivos (VP)}}{\text{total enfermos (VP+FN)}}$
Especificidad:
$\frac{\text{verdaderos negativos (VN)}}{\text{total sanos (VN+FP)}}$

Tabla 18. Tabla de contingencia general donde se compara una prueba a valorar con la prueba considerada como de referencia o gold standard

		Prueba de referencia o "gold-standard"		
		Individuos enfermos	Individuos sanos	
Prueba que se valora	Resultado positivo	VERDADERO POSITIVO (VP): Personas enfermas detectadas a través de la prueba (correctamente clasificados)	FALSO POSITIVO (FP): Personas sanas que la prueba clasifica como enfermas (mal clasificados)	Total individuos con prueba positiva
	Resultado negativo	FALSO NEGATIVO (FN): Personas enfermas no detectadas con la prueba (mal clasificados)	VERDADERO NEGATIVO (VN): Personas sanas no detectadas con la prueba (correctamente clasificados)	Total individuos con prueba negativa
		Total individuos enfermos	Total individuos sanos	

La sensibilidad y la especificidad se han considerado tradicionalmente como puntos de referencia constantes del rendimiento de las pruebas y se utilizan con frecuencia para comparar diferentes pruebas. Ni la sensibilidad ni la especificidad, por definición, se ven afectados por la prevalencia de una enfermedad.

Una prueba perfecta clasificaría como verdaderos positivos (VP) a todos los enfermos o verdaderos negativos (VN) a todos los sanos (sensibilidad del 100% y especificidad del 100%). No obstante, las pruebas rara vez clasifican correctamente a todos los sujetos. En la práctica, cuando se dispone de varias pruebas para el cribado de una misma enfermedad, se busca aplicar una primera prueba muy sensible para evitar los FN. Los positivos se deberían de confirmar de nuevo con una prueba más específica que permita descartar los sanos (FP) Así en el cribado del CCU se realiza una prueba VPH a partir de los 30 años y la citología para el triaje de las mujeres con una prueba VPH positiva.³¹⁶ La prueba VPH presenta una alta sensibilidad y una especificidad moderada, mientras que la citología tiene una sensibilidad de baja a moderada pero una especificidad alta y, por lo tanto, se utiliza como prueba de triaje.

2. Valores predictivos

Los valores predictivos permiten evaluar el comportamiento de una prueba en diferentes contextos clínicos e indican la probabilidad de que la prueba ofrezca el diagnóstico correcto.³¹⁷

El VPP define la proporción de personas enfermas dentro del total de personas con un resultado positivo. En el caso del cribado del CCU, el VPP es la probabilidad de que una mujer con una prueba de cribado positiva tenga realmente una lesión HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+. Un VPP bajo condiciona un número sustancial de pruebas posteriores innecesarias en sujetos con un resultado falsamente positivo, un hecho importante para tener en cuenta en caso de que estas pruebas sean invasivas.

El VPN define la proporción de personas sin la enfermedad en el total de personas con un resultado negativo en la prueba. En el caso del cribado del CCU, el VPN indica la probabilidad de que una mujer con prueba de cribado negativa no tenga HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+.

Valor predictivo positivo (VPP):

$$\frac{\text{verdaderos positivos (VP)}}{\text{total positivos (VP+FP)}}$$

Valor predictivo negativo (VPN):

$$\frac{\text{verdaderos negativos (VN)}}{\text{total negativos (VN+FN)}}$$

Los valores predictivos se ven afectados por la prevalencia de la enfermedad.¹⁵⁶ El VPP de una prueba aumenta con el aumento de la prevalencia de la enfermedad, mientras que el VPN disminuye con el aumento de la prevalencia de la enfermedad. Así pues, cuando la prevalencia de la enfermedad sea muy baja, el VPP será sustancialmente bajo, aunque la sensibilidad y la especificidad sean altas. Esto quiere decir que muchas personas con un resultado positivo sin la enfermedad (FP) se someterán innecesariamente a pruebas posteriores. Por tanto, es fundamental considerar que el VPP y el VPN de una prueba son intrínsecos a la población de interés y no son necesariamente generalizables a otros contextos con una prevalencia de enfermedad diferente.

3. Cocientes de probabilidad, razón de verosimilitud o likelihood ratios

A partir de la sensibilidad y la especificidad se puede calcular el cociente de probabilidad o razón de verosimilitud. Este valor indica cuántas veces es más o menos probable que los pacientes con la enfermedad presenten un determinado resultado en la prueba en comparación con aquellos que no la tienen.³¹⁸

El cociente de probabilidad positivo (CP+) indica cuan probable es que se produzca un resultado positivo en los sujetos con la enfermedad en comparación con los que no la padecen. Los valores oscilan entre cero e infinito. Cuanto mayor sea el valor, más probable es que el paciente presente la enfermedad.

El cociente de probabilidad negativo (CP-) indica cuanto más probable es que el resultado negativo de la prueba se

produzca en un sujeto con la enfermedad en comparación con un sujeto sano. Si el CP es inferior a 0,1, se considera suficiente como para excluir el diagnóstico de la enfermedad en la mayoría de los casos. Así pues, cuanto más bajo sea el valor, más fuerte es la evidencia de la ausencia de enfermedad.

Cociente de probabilidad positivo (CP+):	
	sensibilidad

	(1-especificidad)
Cociente de probabilidad negativo (CP-):	
	(1-sensibilidad)

	especificidad

Dado que la sensibilidad y la especificidad se utilizan para calcular el CP, el CP no depende de la prevalencia de la enfermedad.

4. Establecimiento del punto de corte para la positividad de una prueba

Muchas de las pruebas de VPH son cuantitativas y requieren la definición de un punto de corte para diferenciar entre la presencia o ausencia de infección que pueda tener un significado clínico. Habitualmente estos puntos de corte vienen determinados por la empresa que ha diseñado la prueba. Los valores de positividad continuos podrían correlacionarse con los valores de carga viral. Sin embargo, esta equivalencia es discutible y dependiente de la técnica.

A continuación, se describe una de las aproximaciones estadísticas más utilizadas en la evaluación del punto de corte de positividad.

EL ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE LA CURVA DE LAS CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DEL RECEPTOR (ROC).

La curva de las características operativas del receptor o curva ROC es la representación de todos los pares de valores de sensibilidad y especificidad para todos los puntos de corte que se han podido establecer en la prueba evalua-

da. En esta curva, el eje X representa 1-especificidad (la tasa de FP) mientras que el eje Y representa la sensibilidad (tasa de VP) (Figura 17).

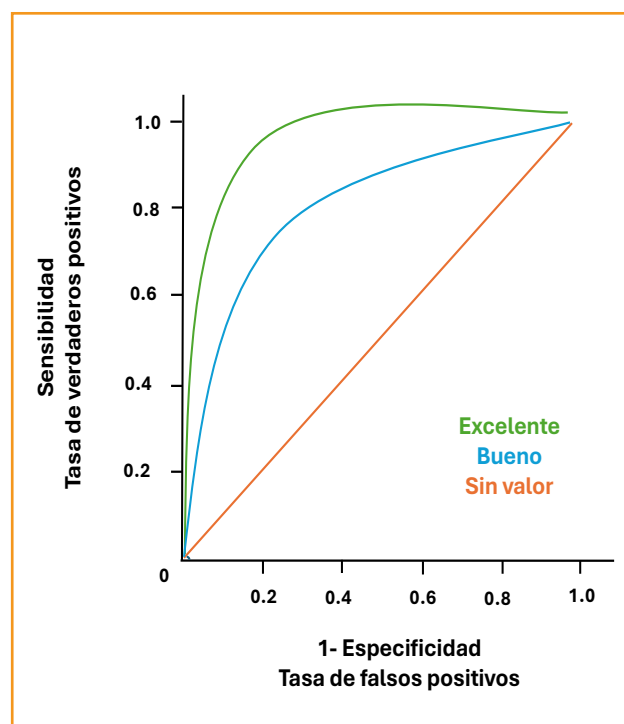


Figura 17. Ejemplo de curva ROC

El mejor rendimiento se observa cuando la curva se acerca a la esquina superior izquierda del gráfico (línea verde). El área bajo la curva (AUC) resume el rendimiento general del modelo: un AUC de 1 indica un modelo perfecto, mientras que un AUC de 0.5 sugiere un rendimiento similar al azar.

La forma de la curva ROC, así como el área bajo la curva (AUC), permiten estimar la potencia discriminadora de una prueba: cuanto más cerca esté la curva de la esquina superior izquierda (mayor sensibilidad y especificidad) mayor será el AUC y, por tanto, mejor sería la prueba para discriminar entre la salud y la enfermedad. Así, un AUC de 1 representa la prueba perfecta, con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 100%; mientras que un AUC de 0,5 significa que la prueba no es útil dado que no permite la discriminación.

En este capítulo se han detallado los parámetros utilizados para evaluar las pruebas diagnósticas utilizadas en el cribado del CCU a partir de estudios aleatorizados u observacionales con una adecuada representatividad de la población. Sin embargo, además, serán necesarios estudios de coste-efectividad que permitirán valorar la inversión necesaria para obtener las mejores ganancias en salud en nuestra población ([ver “Estrategias de cribado y coste-efectividad”](#)).

Anexo 2. Resultados del programa de control de la calidad en citología cervical: Q-Pap Morfológico

PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS

Los datos corresponden al resultado del programa desarrollado en el año 2023 con un número total de 407 inscritos pertenecientes a 57 instituciones sanitarias públicas y privadas de España. El 51% de ellos eran patólogos/as y el 38% citotécnicos/as.

El nivel de concordancia para la totalidad de los casos en ambas rondas fue del 74%. Los desacuerdos se clasificaron en “menor, intermedia, mayor o grave”.³¹⁹ Así, el 34,9% de las discrepancias se catalogaron como un error diagnóstico “mayor o grave”, que conllevan posibles repercusiones para la paciente, y posible pérdida de oportunidad (Tabla 19 y Tabla 20).

Cuando la concordancia se evaluó a través del coeficiente kappa de Cohen entre la ronda 1 y la ronda 2 se obtuvo un valor medio de 0,65, manteniendo, un grado de concordancia buena para el total de los inscritos. El 39% de los centros tuvieron una concordancia muy buena en la segunda ronda y un 15% débil o pobre en ambas rondas (Figura 18).

Estos datos permiten identificar la posición de cada participante en función de su destreza y facilita que el equipo evaluado analice las razones de los desacuerdos. Este tipo de ejercicio es cada vez más relevante dado que la mayoría de las citologías que llegan al laboratorio son de mujeres que tienen una prueba positiva de VPH y por ello presentan una mayor probabilidad de ser patológicas. Globalmente, la evaluación de este proceso se clasificó como notablemente satisfactorio siguiendo los criterios del proceso evaluador.

Tabla 19. Distribución de discrepancias según categoría diagnóstica del resultado en la ronda 1. Programa Q-Pap Morfológico. Ejercicio 2023

N.º Caso	Valor de Referencia	Categoría Resultado n (%)				
		Menor	Intermedio	Mayor	Grave	Total
Caso 1	NEGATIVO	-	-	10 (9,0%)	4 (4,1%)	14/235
Caso 2	HSIL	30 (12,7%)	6 (5,4%)	-	3 (3,1%)	39/235
Caso 3	ASC-US	42 (17,5%)	7 (6,2%)	-	21 (21,8%)	70/235
Caso 4	HSIL	77 (32,2%)	94 (83,9%)	-	4 (4,1%)	175/235
Caso 5	NEGATIVO	-	2 (1,7%)	21 (19,0%)	2 (2,0%)	25/235
Caso 6	ASC-US	87 (36,4%)	1 (0,8%)	3 (2,7%)	-	91/235
Caso 7	NEGATIVO	-	1 (0,8%)	73 (66,3%)	62 (64,5%)	136/235
Caso 8	LSIL	3 (1,2%)	1 (0,8%)	3 (2,7%)	-	7/235
Total		239 (42,9%)	112 (20,1%)	110 (19,7%)	96 (17,2%)	557/1880*

*Total de respuestas discrepantes 557 que representan el 29,6% del total de respuestas posibles (235 participantes x 8 respuestas = 1880 respuestas posibles). Concordancia Buena K=0,65. En esta tabla los casos número 4 (HSIL) y número 7 (NEGATIVO) de la primera ronda tuvieron un acierto bajo. En el caso número 4 la desviación se consideró “menor o intermedia” ya que los diagnósticos erróneos emitidos (ASC-US, ASC-H) no hacen salir a la paciente del circuito de control. En el caso número 7 (NEGATIVO) la desviación fue “mayor o grave” porque los diagnósticos erróneos emitidos LSIL y ASC-H, tienen una repercusión de sobrediagnóstico para la paciente, lo que incurre en derivaciones innecesarias y una posible carga de ansiedad. ASC-US: atipia en células escamosas de significado incierto, ASC-H: atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado, HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado, LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

Tabla 20. Distribución de no concordancias según categoría diagnóstica del resultado en la ronda 2. Programa Q-Pap Morfológico. Ejercicio 2023

N.º Caso	Valor de Referencia	Categoría Resultado n (%)				
		Menor	Intermedio	Mayor	Grave	Total
Caso 1	LSIL	7 (3,4%)	30 (39,4%)	2 (1,7%)	-	39/206
Caso 2	NEGATIVO	-	1 (1,3%)	42 (36,8%)	7 (29,1%)	50/206
Caso 3	NEGATIVO	-	1 (1,3%)	32 (28,0%)	6 (25,0%)	39/206
Caso 4	ASC-US	74 (36,2%)	11 (14,7%)	13 (11,4%)	-	98/206
Caso 5	HSIL	42 (20,5%)	26 (34,2%)	-	1 (4,1%)	69/206
Caso 6	NEGATIVO	-	-	24 (21,0)	7 (29,1%)	31/206
Caso 7	LSIL	42(20,5%)	5 (6,5%)	1 (0,8)	-	48/206
Caso 8	HSIL	39(19,1%)	2 (2,6%)	-	3 (12,5%)	44/206
Total		204 (48,8%)	76 (18,1%)	114 (27,2%)	24 (5,7%)	418*/1648

* 418 que representan el 25,3% del total de respuestas posibles (206 participantes x 8 respuestas = 1648 respuestas posibles). En la ronda 2 los casos de discrepancia grave disminuyen del 17% a 5,7%, siendo los casos originalmente NEGATIVOS los que más discrepancias graves tienen.
ASC-US: atipia en células escamosas de significado incierto, HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado, LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

**Distribución del índice de kappa.
Ejercicio 2023**

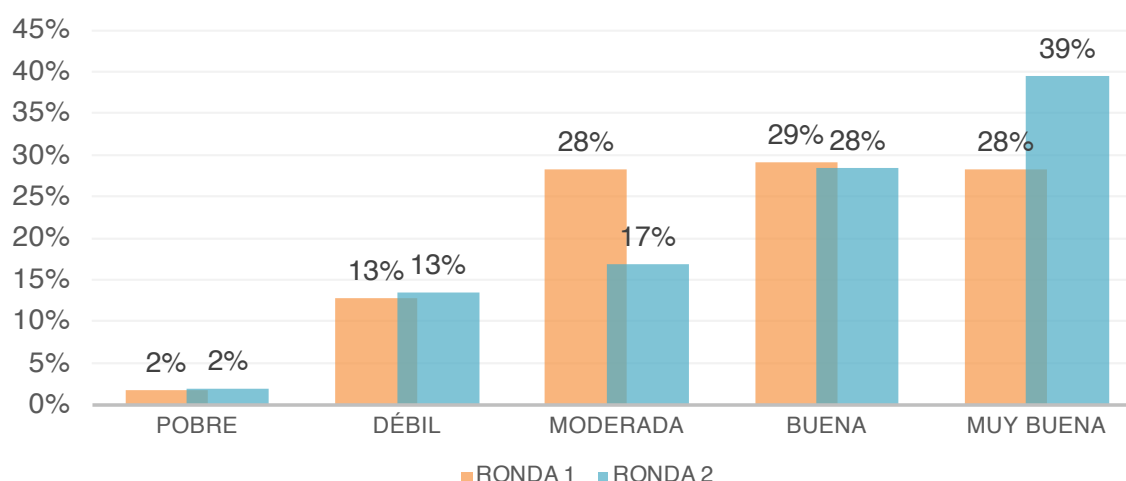


Figura 18. Distribución del grado de concordancia inter-observador para las rondas 1 y 2, según valoración estandarizada del índice kappa. Programa Q-Pap Morfológico. Ejercicio 2023

El rango kappa se sitúa entre 0,07 y 0,65. El rango inferior tiene que ver con el 2% de participantes del extremo, cuyos resultados pueden deberse al azar. Obsérvese el resto de los resultados con un extremo de excelencia en las respuestas.

Anexo 3: Coste-efectividad del cribado en España

COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO EN ESPAÑA

En España, hay dos estudios que analizan el coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado y un estudio que compara los costes entre un cribado oportunista mediante citología y un cribado organizado basado en la prueba VPH.

En el estudio de coste-efectividad más reciente, se evaluaron diversas estrategias de cribado tanto en cohortes vacunadas como en no vacunadas.²²⁹ Las estrategias diferían según el tipo de prueba de cribado (citología o prueba VPH), la frecuencia (cada 1-5 años), los grupos de edad objetivo (de 25 a 65 o de 25 a 70 años) y la edad de transición de citología a la prueba VPH (30 o 35 años). Los resultados muestran que la prueba VPH cada 5 años alcanza

una efectividad similar a la citología cada 3 años. La combinación de vacunación en niñas preadolescentes y prueba VPH logra la mayor reducción en la incidencia de CCU, variando del 62% al 86%, dependiendo del intervalo de cribado, con una cobertura del 70% en ambas intervenciones (Tabla 21). Todas las estrategias de cribado y de vacunación combinadas con citología resultan menos efectivas y más costosas, o menos coste-efectivas, que la combinación de vacunación con la prueba VPH. La estrategia de cribado más coste-efectiva es realizar la prueba VPH cada 5 años, independientemente del estado de vacunación. Sin embargo, en las cohortes vacunadas, la estrategia óptima finaliza a los 65 años, con la transición de la citología a la prueba VPH a los 35 años. Mientras que, en las cohortes no vacunadas, el cribado óptimo se extiende hasta los 70 años, con transición de la citología a la prueba VPH a los 30 años. Es importante señalar que no se evaluaron inicios de cribado posteriores a los 25 años ni intervalos de cribado

Tabla 21. Reducción en el riesgo de CCU, costes y QALYs por persona, y razón de coste-efectividad incremental (ICER) para diferentes estrategias de cribado según el estado de vacunación en España

ESTRATEGIAS	REDUCCIÓN INCIDENCIA	COSTE POR PERSONA	QALY POR PERSONA	ICER
No intervención		83 €	29,73	
Intervenciones en cohortes no vacunadas				
Citología-5 años	20%	238 €	29,75	-
VPH-5 años	31%	256 €	29,76	6.915 €
Citología-3 años	32%	342 €	29,76	-
VPH-3 años	46%	371 €	29,76	14.390 €
Citología-2 años	42%	451 €	29,76	-
VPH-2 años	57%	496 €	29,77	17.853 €
Citología-1 año	60%	848 €	29,77	-
VPH-1 año	73%	928 €	29,78	42.781 €
Intervenciones en cohortes vacunadas				
Vacunación + Citología-5 años	56%	216 €	29,78	2.763 €
Vacunación + VPH-5 años	62%	232 €	29,78	3.420 €
Vacunación + Citología-3 años	62%	324 €	29,78	-
Vacunación + VPH-3 años	70%	349 €	29,79	28.485 €
Vacunación + Citología-2 años	68%	434 €	29,79	-
Vacunación + VPH-2 años	76%	473 €	29,79	30.339 €
Vacunación + Citología-1 años	79%	836 €	29,79	-
Vacunación + VPH-1 año	85%	907 €	29,80	70.002 €

Todas las intervenciones				
Citología-5 años	20%	238 €	29,75	-
VPH-5 años	31%	256 €	29,76	-
Citología-3 años	32%	342 €	29,76	-
VPH-3 años	46%	371 €	29,76	-
Citología-2 años	42%	451 €	29,76	-
VPH-2 años	57%	496 €	29,77	-
Citología-1 año	60%	848 €	29,77	-
VPH-1 año	73%	928 €	29,78	-
Vacunación	44%	55 €	29,77	CS
Vacunación + Citología-5 años	56%	216 €	29,78	-
Vacunación + VPH-5 años	62%	232 €	29,78	12.214 €
Vacunación + Citología-3 años	62%	324 €	29,78	-
Vacunación + VPH-3 años	70%	349 €	29,79	28.485 €
Vacunación + Citología-2 años	68%	434 €	29,79	-
Vacunación + VPH-2 años	76%	473 €	29,79	30.339 €
Vacunación + Citología-1 año	79%	836 €	29,79	-
Vacunación + VPH-1 año	85%	907 €	29,80	70.002 €

Se tienen en cuenta dos intervenciones: 1) Cribado con citología: comienza a los 25 años hasta los 65 años y 2) Cribado con VPH: la prueba VPH comienza a los 30 años hasta los 65 años, y las mujeres de 25 a 30 años reciben citología. Ambas intervenciones se evalúan con diferentes frecuencias de cribado, según cada 5 años, 3 años, 2 años o 1 año formando un total de 8 estrategias de cribado que si se combinan con la vacunación hacen un total de 16 estrategias. En las intervenciones en cohortes vacunadas se asume que la cobertura de vacunación con 2vVPH es del 70% y se administra en niñas preadolescentes de 11 años. 2vVPH: vacuna bivalente frente al VPH, CS: cost-saving (ahorro de costes); ICER: razón de coste-efectividad incremental, QALY: años de vida ajustados por calidad VPH: virus del papiloma humano. Tabla adaptada de Georgalis et al. 2016.²²⁹

Utilizando el mismo modelo que en el estudio anterior, los autores comparan el impacto presupuestario para el sistema de salud pública de un cribado oportunista con citología cada 3 años para mujeres de 25 a 65 años, con un programa organizado basado en la citología para las mujeres de 25 a 34 años y prueba VPH cada 5 años para mujeres de 35 a 64 años ²²⁸ (Figura 19). El estudio concluye que los recursos económicos destinados a un cribado citológico oportunista cada 3 años con una cobertura del 40% de las mujeres objetivo podrían utilizarse de manera más efectiva para alcanzar al 71,4% de estas mujeres mediante un programa organizado basado en la prueba VPH cada 5 años. Este resultado es aún más favorable si se considera la vacunación frente el VPH en niñas preadolescentes, dado el menor riesgo de infección y la mayor sensibilidad de la prueba VPH. El coste médico directo anual es de 7,1€ por mujer y 33,2€ por mujer cribada para el cribado citológico oportunista con una cobertura del 40%, y de 6,9€ por mujer

y 18,4€ euros con el programa organizado basado en la prueba VPH con una cobertura del 70%. Con una cobertura del 40%, el gasto total a largo plazo disminuye en un 21,5% al cambiar del cribado oportunista con citología al cribado organizado con prueba VPH.

En el año 2010, se evaluó el coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado tanto en presencia como en ausencia de la vacunación del VPH.³⁰¹ Aunque no se contemplaba el cribado con prueba VPH como prueba primaria, algunas variaciones en las estrategias de cribado resultaron relevantes para su valoración. Por ejemplo, el cribado en mujeres menores de 30 años aumenta los costes sin beneficios sanitarios significativos, mientras que extender el cribado a partir de los 50 años reduce significativamente la incidencia CCU. Además, un seguimiento prolongado e intensivo de mujeres con resultados ASC-US no reduce los casos de CCU, pero sí incrementa los costes hasta un 25%.

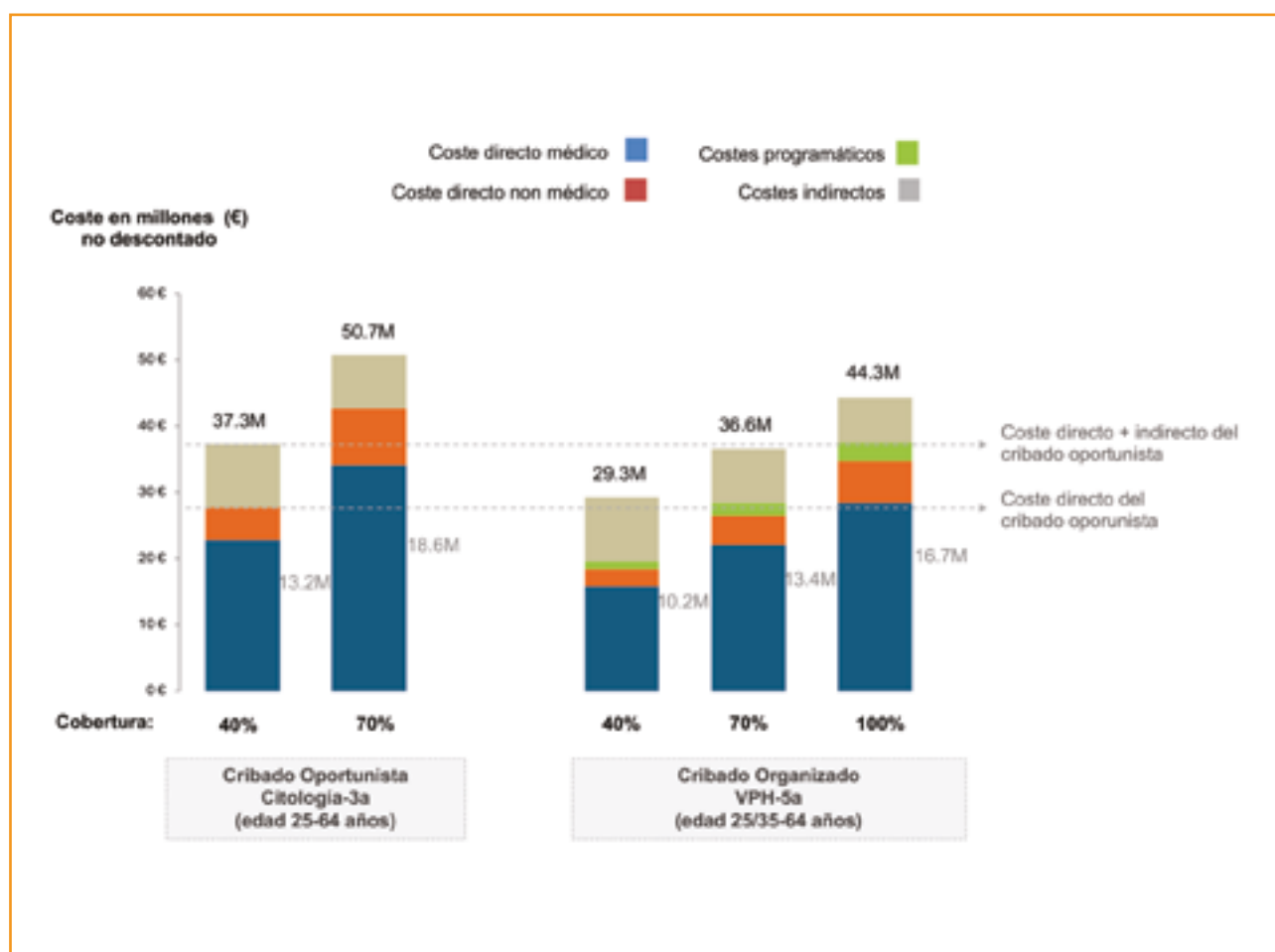


Figura 19. Coste anual estimado del cribado oportunisto mediante citología y del cribado primario organizado de VPH según diferentes tasas de cobertura en España

El cribado oportunisto se basa en citología cada 3 años entre los 25 años hasta los 64 años. El cribado organizado se basa en la prueba VPH cada 5 años entre los 35 hasta los 64 años, y las mujeres de 25 a 35 años reciben citología. No se consideran estrategias con vacunación. VPH: virus del papiloma humano. Figura adaptada de Díaz et al. 2018.²²⁸

Anexo 4: Evaluación de los cánceres de cuello del útero en un marco de cribado poblacional

Documento de consenso entre la Red de Programas de cribado de cáncer y la AEPCC

Abreviaturas

CCU: cáncer de cuello del útero

VPH: virus del papiloma humano de alto riesgo

CCU diagnosticados a través del programa de cribado

- **CCU_TEST:** CCU diagnosticados en PARTICIPANTES del programa
 - » **CCU_CITO:** a través de prueba de cribado CITOLOGÍA
 - » **CCU_VPH:** a través de prueba de cribado VPH
 - » **CCU_COTEST:** a través de prueba de cribado CO-TEST
- **CCU_SEG:** CCU diagnosticados en PARTICIPANTES del programa durante el seguimiento
 - » **CCU_SEG_RI:** CCU en el control al año tras un cribado alterado con riesgo intermedio
 - » **CCU_SEG_ST:** durante el seguimiento en patología cervical SIN tratamiento previo por lesión de alto grado
 - » **CCU_SEG_CT_<5:** durante el seguimiento en patología cervical CON tratamiento previo por lesión de alto grado hace MENOS de 5 años.
 - » **CCU_SEG_CT_>5:** durante el seguimiento en Patología cervical con tratamiento previo por lesión de alto grado hace MÁS de 5 años
- **CCU_I_NE:** CCU diagnosticados en PARTICIPANTES del programa que han sido Invitadas, pero finalmente No son población elegible

CCU de intervalo

- **CI_TEST:** CCU de intervalo tras un TEST de cribado negativo.
 - » **CI_CITO:** CCU de intervalo tras CITOLOGÍA negativa
 - » **CI_VPH:** CCU de intervalo tras test de VPH negativo

- » **CI_COTEST:** CCU de intervalo tras COTEST negativo
- **CI_SEG:** CCU de intervalo durante el seguimiento
 - » **CI_SEG_RI:** Cánceres de intervalo tras resultado en prueba de cribado de RIESGO INTERMEDIO.
 - » **CI_SEG_ST:** Cánceres de intervalo en mujeres en seguimiento en patología cervical SIN tratamiento previo por lesión de alto grado
 - » **CI_SEG_CT_<5:** Cánceres de intervalo en mujeres en seguimiento CON tratamiento previo por lesión de alto grado hace MENOS de 5 años
 - » **CI_SEG_CT_>5:** Cánceres de intervalo en mujeres en seguimiento CON tratamiento previo por lesión de alto grado hace MÁS de 5 años

CCU con prueba de cribado alterada sin control posterior

- **CCU_+FC:** la participante no fue correctamente informada por FALLO DE CONTROL del sistema
- **CCU_+FP:** la participante es informada correctamente de su resultado de cribado alterado y no acude
- **CCU_+FS:** mujeres que no acuden a los controles señalados durante el SEGUIMIENTO o no aceptan el tratamiento propuesto

CCU diagnosticados fuera del programa de cribado

- **CCU_FC_I:** CCU diagnosticados en INVITADAS que no ha realizado la prueba
- **CCU_FC_NI:** CCU diagnosticados elegibles, pero NO INVITADAS
- **CCU_FC_NE:** CCU diagnosticados no invitadas por ser NO ELEGIBLES
- **CCU_FC_SEG:** CCU diagnosticados durante el seguimiento que no provienen del programa de cribado
 - » **CCU_FC_ST:** durante el seguimiento SIN tratamiento previo por lesión de alto grado
 - » **CCU_FC_CT_<5:** durante el seguimiento CON tratamiento previo por lesión de alto grado hace MENOS de 5 años
 - » **CCU_FC_CT_>5:** durante el seguimiento CON tratamiento previo por lesión de alto grado hace MÁS de 5 años

Introducción

Los programas de detección precoz del CCU han reducido la incidencia y mortalidad de este cáncer al detectar y tratar la enfermedad en una etapa precancerosa o al detectar el CCU en fases más tempranas.⁵ El nivel de éxito de estos cribados varía considerablemente en función de la organización de los programas de cribado.²²⁰ El grupo de expertos de la IARC acordó que la tasa de CCU (estadio 1B y superiores) en mujeres participantes de un programa de cribado debería ser por lo menos un 25% inferior que, en las no participantes, aunque cuando un programa de cribado incorpora como prueba primaria la de detección del VPH puede detectarse en la primera ronda un aumento del diagnóstico de los CCU al ser más sensible para la detección de enfermedades prevalentes.²³¹

Actualmente se están implementando programas de cribado poblacionales organizados ya que el principal factor de riesgo para desarrollar un CCU en un entorno desarrollado es el no tener realizado un cribado adecuado. Para establecer un programa poblacional se necesitan varios elementos: definir claramente la población diana definida, los intervalos de edad y las prueba(s) de detección a utilizar; un sistema de atención sanitaria con capacidad para realizar las pruebas de detección, el seguimiento de los casos positivos y el tratamiento indicado; y sistemas de control de calidad, entre otros.^{223,225,231}

La evaluación periódica de todos los procesos que comprende un programa de cribado es crucial para maximizar los beneficios y garantizar su efectividad y eficiencia, identificando las áreas de mejora.^{225,231,233} Los hallazgos o fallos detectados en estas auditorías deben ser dirigidos al análisis de áreas de mejora de las estrategias y no en culpar a un profesional individual o a una entidad organizadora,³²⁰ y es fundamental que los profesionales involucrados no interpreten dicha evaluación como una inspección de su competencia clínica individual.³²¹ Además, en estas auditorías también deben identificarse las mejores prácticas e innovaciones locales que deberían promoverse y difundirse en el programa y en otros lugares.²³¹ Es importante recordar que independientemente de la calidad del programa de cribado, no es posible lograr un cribado sin errores en la práctica habitual. Un programa de screening poblacional bien organizado, de alta calidad y buena cobertura reducirá significativamente la incidencia, pero nunca erradicará la en-

fermedad. Muchas de las pruebas diagnósticas utilizadas en el cribado de cérvix, como la citología, la colposcopia o la histopatología son pruebas subjetivas y susceptibles a errores de interpretación.²³¹

El análisis de los CCU diagnosticados en una población con programa de screening es parte de la evaluación general de la efectividad de detección del programa. Deben detectarse y analizarse todos los CCU anualmente,²³⁵ independientemente de que se den en participantes o no,²²⁵ y determinar la vía de diagnóstico: prueba de cribado o sintomatología, identificando los cánceres de intervalo. El objetivo de la auditoría es analizar si podrían prevenirse o haberse detectado más precozmente a través de alguna mejora de los servicios.²³¹ En este sentido hay que destacar la importancia de la creación de sistemas de registro de lesiones precancerosas, que junto con los registros poblacionales de cáncer permitirían obtener una visión completa para el óptimo monitoreo y evaluación del programa.¹ En la valoración de los resultados de cribado debemos incluir las tasas de detección de lesiones premalignas y de los CCU, señalado el estadiaje de estos tumores²²³ y en la medida de lo posible se obtendrá información clínica y antecedentes de cribado.

Objetivos

1. Objetivo general

Establecer una clasificación unificada para todos los programas de cribado de cérvix para la evaluación de los CCU en un marco de cribado poblacional que oriente sobre la posible causa estructural o logística de estos cánceres.

2. Objetivos específicos

2.1. Evaluar la efectividad de detección del programa poblacional, diferenciando los CCU diagnosticados a través del programa y fuera del mismo, comparando la tasa de CCU en cada grupo y sus estadios según la clasificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

2.2. Homogenizar los criterios que definen el cáncer de intervalo, diferenciando los cánceres de intervalo tras una prueba de cribado negativa de los casos que debutan con clínica durante el seguimiento establecido en los protocolos actuales tras una prueba alterada.



2.3. Identificar errores del sistema o áreas de mejora sobre los que podemos incidir: analizar los fallos de sensibilidad de la colposcopia (CCU_SEG_ST), los fallos de tratamiento (CCU_SEG_CT_<5), determinar si el algoritmo de Riesgo Intermedio propuesto por las nuevas guías retrasa o no el diagnóstico del CCU (CCU_SEG_RI), comprobar si los intervalos de control dentro del seguimiento son los correctos (CI_SEG), ver si los criterios de elegibilidad son los correctos (CCU_FC_NE), detectar si la cobertura de invitación es la correcta (CCU_FC_NI) o si se controla la aplicación del protocolo de derivación a colposcopia (CCU_+FC). También se analizarán situaciones no relacionadas directamente con la aplicación del programa pero que su análisis puede conllevar decisiones que impacten en la salud de las mujeres, como es el fallo de sensibilidad de la prueba de cribado (CI_TEST) o el fallo en la participación de las mujeres (CCU_FC_I) o en su seguimiento (CCU_+FP, CCU_+FS).

Fuentes de información

Para este análisis detallado es imprescindible realizar una búsqueda lo más exhaustiva posible, incluyendo los cánceres diagnosticados en centros públicos y privados, para lo que es recomendable usar todas las fuentes de información disponibles.²³¹ Uno de los principales retos de las oficinas o centros coordinadores de cribado es conseguir detectar todos los CCU que se diagnostican en su área de influencia, y conocer el estadio de éstos.²²³

Las fuentes de datos a utilizar serían:³²²

- **Registro poblacional de cáncer**
 - » Ventajas: exhaustividad, registra los tumores diagnosticados en la sanidad pública y en la privada.
 - » Inconvenientes: proporciona información con retraso debido a sus requerimientos y sistema de registro. No disponible en todas las CC.AA.
- **Registro de tumores hospitalarios**
 - » Ventajas: recoge los cánceres en los principales

hospitales de las CC.AA. con exhaustividad y procedimiento consensuado.

- » Inconvenientes: alcance limitado pues sólo existen en algunos hospitales de algunas CC.AA.

- **CMBD-H:** es una fuente actualizada para la identificación de los casos, debido a que es de cumplimentación obligatoria en todas las CC.AA. y recoge información sobre el diagnóstico al alta de los episodios de hospitalización convencional (y en algunas CC.AA. también de Cirugía Mayor Ambulatoria) de todos los centros hospitalarios, tanto públicos como privados.
 - » Ventaja: disponible en todas las CC.AA. Proporciona información con más rapidez que el registro de tumores y es la principal fuente de información cuando no se dispone de registro de tumores.
 - » Inconveniente: no es tan exhaustivo como el registro de tumores pues los cánceres sin ingreso hospitalario no están registrados en el CMBD-H.
- **Registro de los laboratorios o unidades de anatomía patológica**
- **Registros de los propios programas:** los programas pueden identificar CCU por varias vías, según el caso. Búsqueda activa a través de las fuentes citadas, comunicación del caso por el propio participante o a través de registros médicos individuales.
- **Registro de mortalidad:** es una fuente de información complementaria, ya que no aporta datos sobre los casos que sobreviven a esta enfermedad. Además, la supervivencia va a depender fundamentalmente del estadio al diagnóstico, lo cual no se distribuye uniformemente en los diferentes grupos de la clasificación.
- **Otros sistemas de información en cáncer:** cualquier otra fuente de datos que recoja información sobre diagnósticos de CCU y que sea accesible, podría ser valorada para mejorar la identificación de estos cánceres.

Los códigos de clasificación internacional de enfermedades (CIE) CIE-9MC y CIE-10 que se proponen para identificar los casos de CCU se detallan a continuación:

CIE-9		CIE-10	
180.0	NEO MAL ENDOCÉRVIX UTERINO	C53.0	NEOPLASIA MALIGNA DE ENDOCÉRVIX
180.1	NEO MAL EXOCÉRVIX UTERINO	C53.1	NEOPLASIA MALIGNA DE EXOCÉRVIX
180.8	NEO MAL CÉRVIX UTERINO NCOC	C53.8	NEOPLASIA MALIGNA DE LOCALIZACIONES CONTIGUAS DE CUELLO UTERINO
180.9	NEO MAL CÉRVIX UTERINO NEOM	C53.9	NEOPLASIA MALIGNA DE CUELLO DE ÚTERO, NO ESPECIFICADA

Metodología de clasificación de los cánceres de cuello del útero para su evaluación

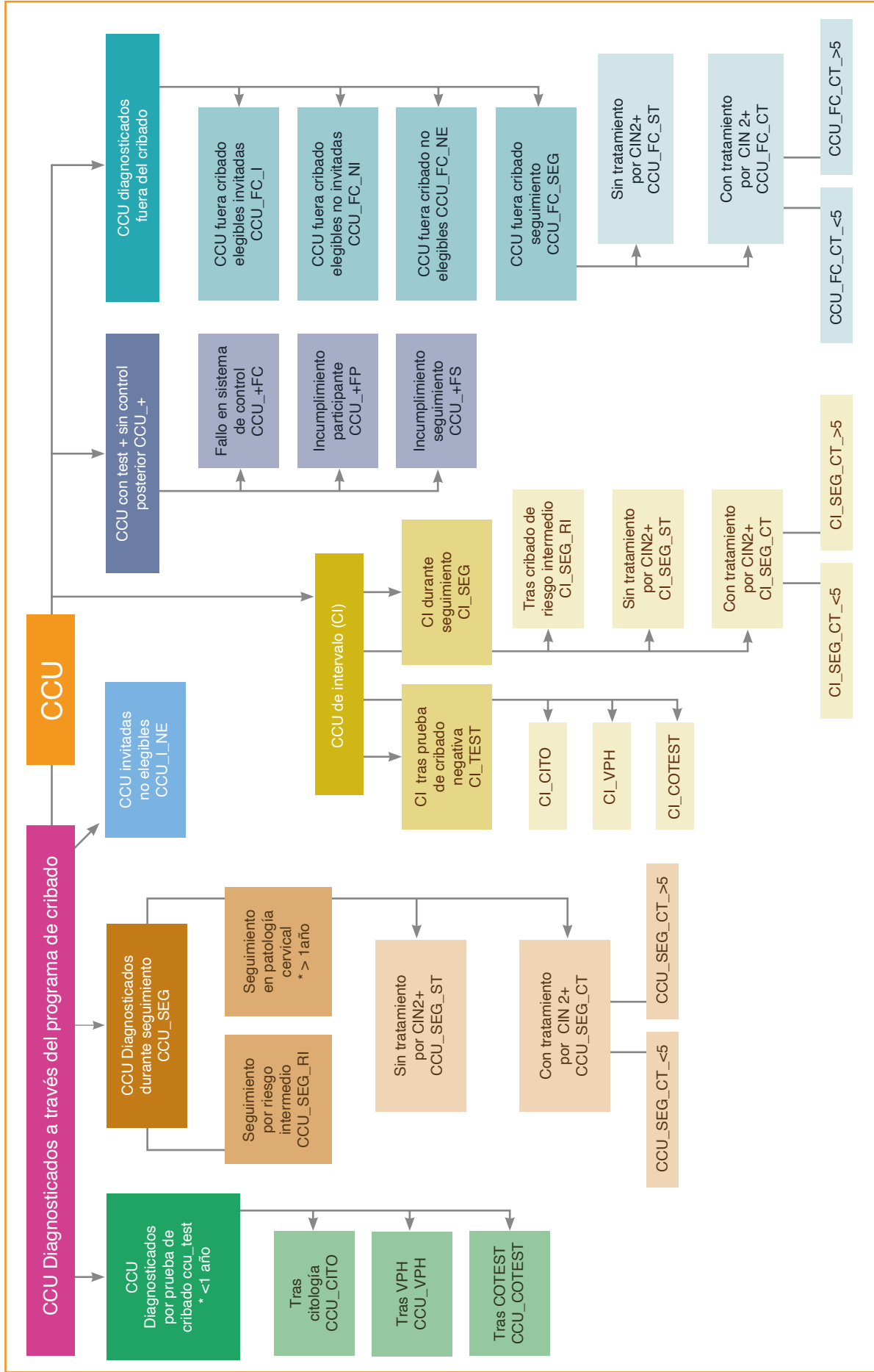


Figura 20. Clasificación para la evaluación de los cánceres de cuello del útero

Metodología de clasificación de los cánceres de cuello del útero para su evaluación

1. Cánceres diagnosticados a través del programa de cribado

Se considera que un CCU ha sido detectado a través del programa de cribado si el estudio a través del cual la mujer ha llegado al diagnóstico del cáncer se inició con una prueba de cribado y/o una invitación del programa de cribado.

Este grupo se va a dividir en tres apartados distintos (Figura 21):

1.1. Cánceres de cuello del útero diagnosticados por la prueba de cribado: CCU_TEST

Se considera que un CCU ha sido diagnosticado por la prueba de cribado si ha sido detectado directamente a tra-

vés de la colposcopia realizada por indicación inmediata tras una prueba de cribado alterada o antes del primer año tras su derivación a dicha prueba. Consideramos que este período de tiempo menor a 1 año es razonable atribuírse-lo a la prueba de cribado ya que los CCU diagnosticados en mujeres asintomáticas en este período serán fruto de tratamientos o controles estrechos por alta sospecha. Si el diagnóstico se realiza en el control por protocolo al año (ya sea por colposcopia normal o que descarta lesión o por algoritmo directo) se considera CCU de seguimiento.

En caso de que el diagnóstico se haya retrasado un año por causa justificada, se seguirá considerando CCU_TEST. Un ejemplo de causa justificada sería el embarazo: una mujer embarazada que es derivada a colposcopia por un cribado alterado, siendo diagnosticada de lesión de alto grado, pero la conización diagnóstica del cáncer se realiza postparto, este diagnóstico de CCU que se realiza a los 14-16 meses del cribado, se clasificaría como CCU_TEST.

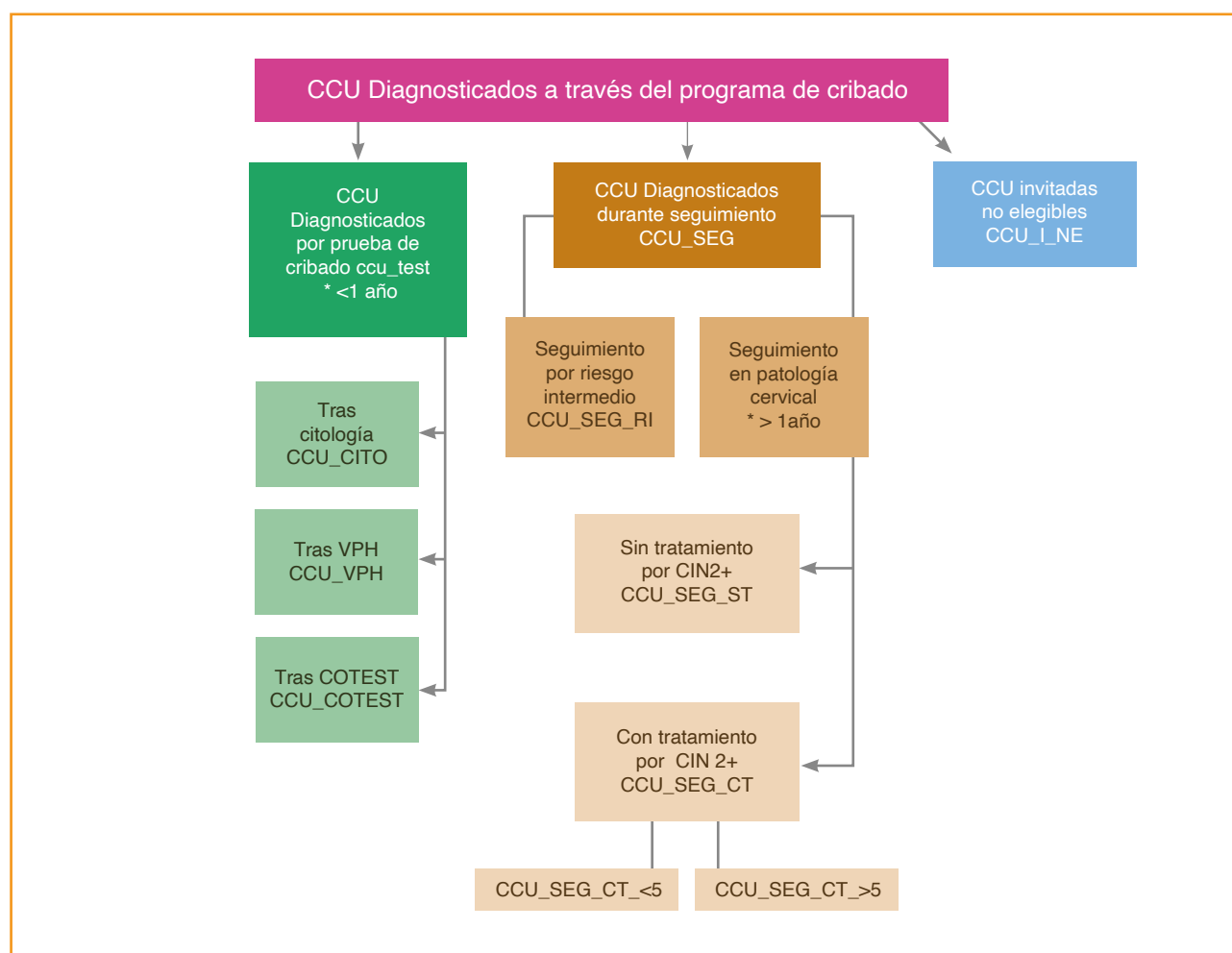


Figura 21. Clasificación de los cánceres de cuello del útero diagnosticados a través del programa de cribado

En este grupo también se incluyen las mujeres que fueron controladas en patología cervical y fueron dadas de alta pasando a un cribado rutinario, tuviese o no un antecedente de lesión de alto grado. Por ejemplo, si una mujer conizada por un HSIL/CIN2+, tras tres cotest negativos pasa a cribado rutinario, y posteriormente se diagnostica un CCU directamente a través de una prueba de cribado, se clasificaría como CCU_TEST.

Según la prueba primaria de cribado realizada se clasifican en:

- CCU_CITO
- CCU_VPH
- CCU_COTEST

1.2. Cánceres de cuello del útero diagnosticados durante el seguimiento: CCU_SEG

Los CCU diagnosticados durante el seguimiento son aquellos detectados a través de una prueba de control, habiendo pasado por lo menos un año de la prueba de cribado alterado por el que comenzaron con el control específico en patología cervical. Este seguimiento se realiza a mujeres asintomáticas que están siendo controladas por una prueba de cribado alterada realizada por el programa de detección precoz.

Dividimos este apartado en dos grupos:

1.2.1. Cánceres de cuello del útero durante el seguimiento con riesgo intermedio: CCU_SEG_RI

Las participantes cuyo resultado de cribado está clasificado en el algoritmo clínico como de riesgo intermedio,¹ no tienen indicación de colposcopia, sino que tienen indicado realizar un cotest al año. Si a través de este control realizado al año, las participantes asintomáticas son diagnosticadas de CCU, se definiría como un CCU_SEG_RI. Conociendo la lenta evolución de esta enfermedad, se puede considerar que el cáncer ya existía hace un año, por lo que el protocolo actual ha retrasado su diagnóstico. A este concepto Castle lo denomina “Retraso por algoritmo” y es de gran importancia como área de mejora, si se detectase un alto porcentaje en este grupo y con un empeoramiento del estadio con respecto a los CCU_TEST.³²³

Definición riesgo intermedio de una prueba de cribado (AEPCC 2022):

- Citología NEGATIVA/ASC-US/LSIL con VPH positivo no 16/18
- Citología LSIL con VPH negativo

No forma parte de este grupo las participantes con riesgo intermedio que comienzan con clínica antes del cotest al año, considerándose estos casos cáncer de intervalo.

1.2.2. Cánceres de cuello del útero durante el seguimiento en patología cervical (> 1 año)

Son los CCU que detectamos en alguno de los controles realizados durante el seguimiento en patología cervical tras una prueba de cribado alterada realizada a través del programa de cribado, y antes de volver a un cribado rutinario. Son pacientes asintomáticas clasificadas como de mayor riesgo y a las cuáles se les ha indicado un mayor control. Todas las pacientes que entran en este grupo tienen realizada una colposcopia que descarta CCU en los últimos 1-2 años.

Este grupo se clasifica a su vez en:

- **CCU_SEG_ST:** paciente en control por patología cervical durante el cual nunca se ha realizado un tratamiento por HSIL/CIN2+. En este grupo también están incluidas:
 - » las participantes con una lesión de alto grado que se optó por conducta expectante en lugar de tratamiento (son mujeres con deseo genésico y que cumplen unos criterios estrictos definidos en las guías científicas).¹
 - » las participantes a las que se indicó una conización sin tener lesión de alto grado diagnosticada previo a este procedimiento ni en la anatomía patológica de la pieza de conización.
 - » las mujeres asintomáticas que llevan más de 1 año controladas en patología cervical, con colposcopias previas que han descartado lesión de alto grado, y pasados uno o más controles se indica un tratamiento escisional, y en la anatomía patológica se diagnostica el CCU.

Por la historia natural del CCU y su lenta evolución, se con-

sidera que el CCU diagnosticado durante el seguimiento ya estaba en el momento del cribado alterado o durante los años previos a su diagnóstico, por lo que estos casos se consideran un “fallo de sensibilidad de colposcopia”.³²³

La colposcopia es una prueba diagnóstica subjetiva e interpretable, y para mejorar su calidad y por lo tanto mejorar la sensibilidad de la prueba, la Federación Europea de Colposcopia y la AEPPC han establecido indicadores y estándares de calidad, desarrollando guías para promover una práctica colposcópica adecuada.^{238,239}

- **CCU_SEG_CT:** paciente en control por patología cervical durante el cual se ha realizado un tratamiento (conización o histerectomía total) por una lesión HSIL/CIN2+. Se incluyen en este grupo las mujeres a las que se indicó una conización por biopsia de HSIL/CIN2+ y en la muestra de la conización no se encontró lesión residual.
 - » CCU_SEG_CT_<5: si han pasado menos de 5 años desde el tratamiento, se considera un “fallo del tratamiento”.³²³ En caso de tener una conización realizada hace más de cinco años, y una reconización hace menos de 5 años, lo catalogaremos en este grupo.
 - » CCU_SEG_CT_>5: si han pasado más de 5 años del tratamiento.

1.3. Cáncer de cuello del útero diagnosticado en mujeres invitadas no elegibles: CCU_I_NE

En este grupo se incluyen las mujeres elegibles inicialmente e invitadas a participar en el cribado poblacional y que al acudir al profesional sanitario se detecta que no cumplen los criterios para participar en un programa de cribado por detectarse en esa consulta algún signo (por ejemplo, un cérvix tumoral) o síntomas (por ejemplo, coitorragia) que lleve al diagnóstico del CCU.

2. Cánceres de intervalo (CI)

Son los CCU que se detectan al comenzar con clínica o como un hallazgo al realizar otras pruebas complementarias. No se han detectado a través de una prueba de cribado o en un control rutinario en patología cervical.

Definición de cáncer de intervalo: la mayoría de los pro-

gramas y estudios generalmente sólo incluyen los casos tras una prueba de cribado negativa, y no los que suceden tras una prueba de diagnóstico (colposcopia y/o biopsia) negativa en mujeres con una prueba de cribado alterada. Algunos autores recomiendan incluir estos últimos también dentro del concepto de cáncer de intervalo porque son fracasos del episodio de detección.²⁸³ También hay diferencias con respecto a si incluir o no a los cánceres microinvasivos (estadio FIGO IA). La IARC tras realizar una revisión bibliográfica y una encuesta internacional, determina como cáncer de intervalo de cérvix todo cáncer (incluido los microinvasivos) diagnosticado en una mujer entre su episodio de cribado más reciente y su siguiente ronda, en un intervalo estipulado por el programa, que tuviera o una prueba de cribado negativa o una prueba de cribado alterada, pero con un resultado negativo de las pruebas de diagnóstico (colposcopia y/o biopsia).²³¹ En la definición de la IARC se excluyen los CCU diagnosticados durante el seguimiento al considerar que existen diferentes protocolos de seguimientos para situaciones con distintos riesgos. En la clasificación que se presenta en este documento sí que se han registrado como CI aquellos que suceden durante el seguimiento (CI_SEG), diferenciándolos de los que aparecen tras una prueba de cribado negativa (CI_TEST). La razón de crear este concepto es que el grupo de trabajo ha considerado que, si durante el seguimiento las pruebas complementarias (citología, toma de VPH, colposcopia, histología) han descartado el CCU, pero durante el intervalo de tiempo hasta el siguiente control, siguiendo correctamente los protocolos establecidos, se diagnostica un CCU por comenzar con clínica, es un fracaso de seguimiento, y habrá que analizar cuáles pueden ser las razones por las que ha sucedido.

Existen diferentes modos de medición de la tasa de cánceres de intervalo, siendo una de las más utilizadas mostrar la Incidencia de CI como años-persona en riesgo.²³¹ Estas mediciones suelen estar estratificadas por edad, y sea el que sea, se deben comparar a lo largo del tiempo. Una tasa baja de CI suele demostrar una alta eficacia del programa. Según el grupo de expertos de la IARC considera como aceptables tasas por debajo de 10/100.000 en programas basados en citología, pero con el objetivo de estar por debajo de 4/100.000, especialmente en programas basados en pruebas VPH.

Por lo tanto, los CI se clasifican en dos grupos (Figura 22):

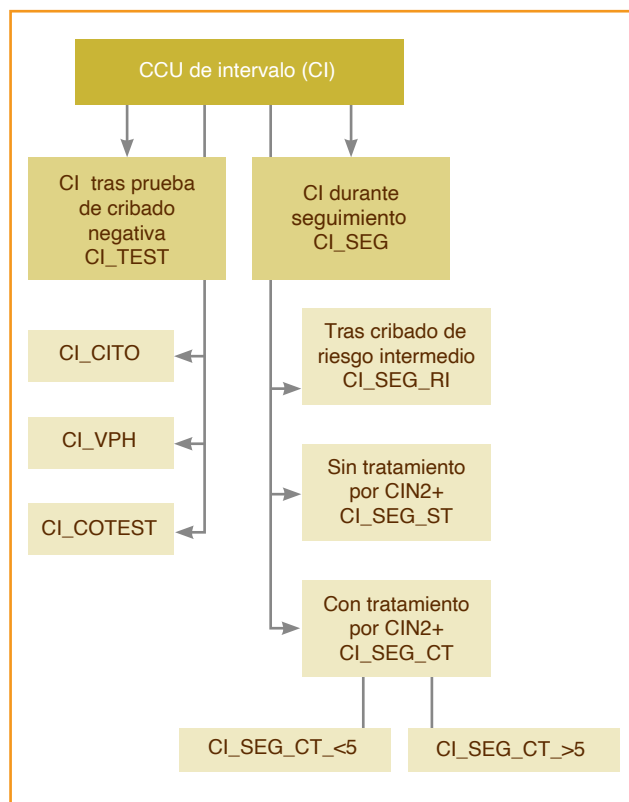


Figura 22. Clasificación de los cánceres de cuello del útero de intervalo

2.1. Cáncer de intervalo tras test de cribado negativo: CI_TEST

Es el CCU detectado por clínica o hallazgo tras una prueba de cribado negativo hasta la siguiente ronda de cribado. Estos CI pueden ocurrir por dos razones o bien el resultado anterior fue un FN, o bien la lesión premaligna no era detectable en el momento del cribado previo porque el CCU creció rápidamente o no pasó por etapas preclínicas detectables.²³¹ En las mujeres que no vuelven a ser invitadas por superar límite de edad, se considerará CI_TEST el que se desarrolle durante el tiempo adecuado establecido hasta la teórica siguiente ronda. No se considera cáncer de intervalo el que sucede en el intervalo adecuado tras una prueba de cribado realizada en un centro privado. El concepto de CI en este documento hace sólo referencia a las pruebas de cribado que se realizan dentro del Programa.

Según la prueba primaria de cribado se va a clasificar en:

- **CI_CITO**
- **CI_VPH**

Dentro de esta categoría clasificaremos los CCU con prueba VPH negativo al diagnóstico y que se han detectado en

un intervalo adecuado tras un cribado con VPH negativo. Aunque estrictamente no se consideran fallos de la prueba, ya que existe la posibilidad, remota, de tener un CCU con prueba VPH negativa, esta situación se considera como pérdida de sensibilidad del programa, y por eso se incluye en este grupo. De todos modos, sería recomendable, que estos casos estuviesen señalizados, para que, de ser posible, se analicen adecuadamente.

• **CI_COTEST**

En este apartado también se clasifican los diagnósticos de ASC-US como prueba primaria de cribado y prueba réflex VPH con resultado negativo. La decisión de clasificar este resultado en este apartado responde de forma coherente a la estrategia de “mismo riesgo, misma actuación” de un programa de cribado basado en riesgos, ya que el riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ es menor a 0,5 %, similar al resultado citológico “negativo” sin conocer el estado de infección por VPH.

En este apartado entran las mujeres dadas de alta de patología cervical tras un último cotest negativo, que comienzan con clínica o hallazgo antes de la siguiente invitación a ronda de cribado (5 años).

Para definir los CI_TEST se debe determinar cuál es el tiempo adecuado para repetir una prueba de cribado, lo cual estará determinado por su VPN.³¹ Teniendo en cuenta este VPN definimos como tiempos de intervalo adecuados:

- Cuando el cribado se realiza con citología como prueba primaria --> tres años, siendo aceptable hasta tres años y seis meses.
- Cuando el cribado se realiza con VPH o c-o-test como prueba primaria --> cinco años, siendo aceptable hasta cinco años y once meses.

2.2. Cáncer de intervalo durante el seguimiento: CI_SEG

Es el CCU detectado por clínica o hallazgo durante el seguimiento por patología cervical, durante el tiempo de espera hasta la siguiente prueba correspondiente determinada por protocolo. Se clasificará en este apartado todas las personas controladas en patología cervical, que todavía no han pasado a cribado rutinario, independientemente de si en el último control se realizó un cotest con resultado nega-

tivo, un cotest con alteración de riesgo intermedio que no conlleva colposcopia o tras una colposcopia (ya que todas estas opciones conllevan la misma actuación clínica que es el control en un tiempo determinado).

Este grupo se clasifica en: ³²³

- **CI_SEG_ST:** si no se ha realizado en ningún momento un tratamiento de una lesión de alto grado.
- **CI_SEG_CT:** si a la participante en algún momento se le ha realizado un tratamiento de una lesión de alto grado. Lo clasificamos en:
 - » CI_SEG_CT_<5 --> si han pasado menos de 5 años desde el tratamiento.
 - » CI_SEG_CT_>5 --> si han pasado más de 5 años desde el tratamiento.
- **CI_SEG_RI:** son las mujeres con un cribado alterado con riesgo intermedio con indicación de realizar cotest al año sin colposcopia, que durante este año es diagnosticada de una CCU por comenzar con clínica o hallazgo.

Ante el hallazgo de un CCU durante el seguimiento de una mujer en la consulta de patología cervical o el hallazgo de un Cáncer de Intervalo, es recomendable realizar los siguientes análisis: ²³¹

- Revisión de los portaobjetos de las citologías en caso de tener un resultado negativo previo a un diagnóstico de CCU, incluso dos rondas previas al diagnóstico. Su revisión debe realizarse con estrategias para disminuir los diferentes sesgos, como es incluir con casos control, analizarlo de manera ciega y con varios citopatólogos.
- Revisión de los portaobjetos de histopatología previos (si los hubiera).
- Revisión de las colposcopias realizados durante los cinco años previos, porque estos exámenes y el tratamiento asociado han podido afectar el desarrollo del CCU. Se debe tener la información de cuántas colposcopias, fechas, adecuación, impresión colposcópica, información sobre las biopsias o tratamientos, situación de embarazo o no y si se han cumplido los tiempos de seguimiento establecidos por protocolo.
- Auditoría del laboratorio.

3. Cánceres de cuello del útero tras test + sin control posterior: CCU_+NC

En el contexto de un programa de cribado es fundamental tener un sistema de control que garantice que todas las

participantes son informadas del resultado de la prueba, especialmente en el caso de un resultado alterado, para garantizar el seguimiento adecuado. El circuito creado en estos programas debe especificar el intervalo adecuado para dar esta información, la acción posterior indicada y el tiempo en el que debe realizarse esta acción teniendo en cuenta el resultado de la prueba y los antecedentes de la paciente ²³¹ (Figura 23).

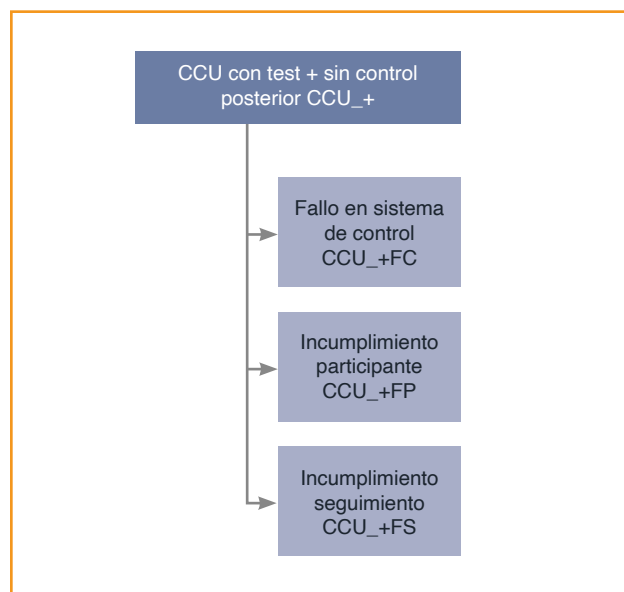


Figura 23. Clasificación de los cánceres de cuello del útero tras test + sin control posterior

3.1. Cánceres de cuello del útero con test (+) pero fallo en el sistema de control: CCU_+FC:

Son los CCU detectados en participantes del cribado que tuvieron un resultado de cribado alterado, pero por fallo en el sistema de control por parte del programa, la mujer no fue informada de su resultado o del seguimiento recomendado. Se considerará este tipo de CCU hasta que la participante sea invitada a una nueva ronda de cribado (3 o 5 años según edad o prueba de cribado). Es recomendable señalar el año en el que sucedió el fallo, para poder diferenciar entre cribado organizado y cribado poblacional.

3.2. Cánceres de cuello del útero con test (+) pero pérdida de la paciente: CCU_+FP:

Son los CCU detectados en participantes del cribado que tuvieron una prueba de cribado alterada y que a pesar de ser informadas correctamente del resultado y del control indicado, no acudieron y perdieron el seguimiento. Se considerará este tipo de CCU hasta que la participante sea invitada a una nueva ronda de cribado (tres o cinco años según edad o prueba de cribado). En este grupo están incluidas

las mujeres que por riesgo intermedio¹ tienen determinado un cotest al año, son informadas de ello y se les gestiona la cita o se les indica cómo realizarlo, pero no acuden a dicho control.

- En caso de no disponer de la información necesaria para saber si la paciente con la prueba positiva que no acudió a colposcopia pertenece al grupo CCU_+FC o CCU_+FP, se considerará un fallo de control del programa (CCU_+FC). La oficina o centro de coordinación del programa debe identificar los casos que no llegan a colposcopia y actuar activamente para que acuda.

3.3. Cánceres de cuello del útero con test (+) pero incumplimiento en el seguimiento: CCU_+FS:

- Son los detectados en mujeres que están en seguimiento en los servicios de Patología cervical y no acuden a los controles señalados o no aceptan el tratamiento propuesto, y son diagnosticadas por comenzar con clínica una vez pasados más de 6 meses desde el control establecido.
- Las mujeres asintomáticas que acuden a Patología Cervical pasada la fecha, pero se diagnostica el CCU a través de la prueba de control se siguen catalogando como CCU_SEG (programa).

4. Cánceres de cuello del útero diagnosticados fuera de cribado (CCU_FC)

Son los CCU diagnosticados fuera del programa, ya sea porque no han sido invitadas o porque no han querido participar. En los diagnósticos fuera del programa poblacional se debe examinar el proceso de invitación y respuesta a dicha invitación,²³¹ debiéndose diferenciar si fue invitada y no acudió o si no fue invitada. Un indicador clave del programa es la proporción de CCU diagnosticados en mujeres elegibles no invitadas. El análisis de los CCU en mujeres sin cribado o con un cribado inadecuado no está claramente establecido cómo realizarlo en la bibliografía, pero se podría realizar como un riesgo relativo (RR) entre esta población y el de la población cribada.²³¹

4.1. Cánceres de cuello del útero fuera de cribado elegibles invitadas: CCU_FC_I

Son los CCU detectados en personas invitadas al programa pero que no han participado por elección de las mismas.

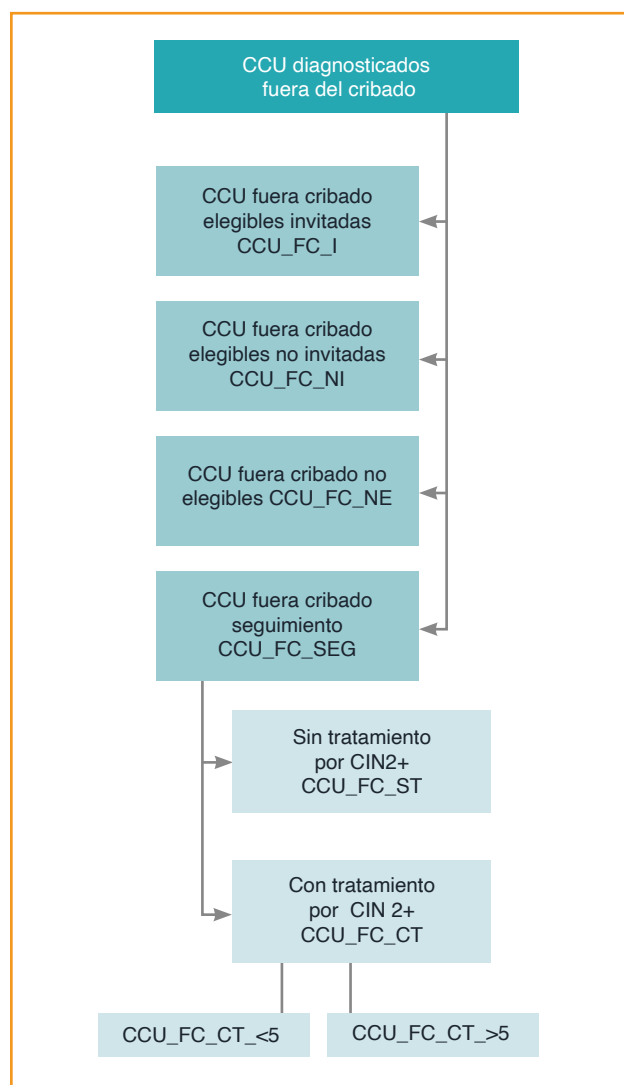


Figura 24. Clasificación de los cánceres de cuello del útero diagnosticados en no participantes del cribado

- Se incluye en este apartado las que realizan un cribado de cérvix en centro privado y no acuden a la invitación del programa de cribado.
- Se incluye en este grupo las participantes en rondas previas que no han repetido la prueba en el intervalo adecuado. Por lo tanto, no son CCU detectados a través de pruebas de cribado, sino que generalmente son diagnósticas tras comenzar con clínica o como hallazgo radiológico.

4.2. Cánceres de cuello del útero fuera de cribado elegibles no invitadas: CCU_FC_NI

Son los CCU detectados en personas que están dentro del rango de edad para ser invitadas a participar en el cribado poblacional de CCU pero que todavía no han recibido dicha invitación. Es una situación posible durante la fase de implantación del programa poblacional, pero que una vez



finalizada dicha fase, tendrían que ser casos excepcionales que se interpretarían como errores del programa (por ejemplo, personas mal registradas a nivel informático que se han excluido por error).

4.3. Cánceres de cuello del útero fuera de cribado no elegibles: CCU_FC_NE

Son los CCU detectados en personas que no cumplen los criterios de inclusión para participar en el programa de cribado. Estos casos deben ir acompañados de la razón por la cual estaban excluidos del cribado (por ejemplo, histerectomizadas, fuera de rango de edades...). No entran en este grupo las pacientes que acuden al profesional sanitario y en ese momento se detecta un CCU por signos o síntomas, estos serían mujeres invitadas no elegibles (CCU_I_NE).

4.4. Cánceres de cuello del útero de seguimiento fuera de cribado: CCU_FC_SEG

Son los CCU diagnosticados durante el seguimiento de mujeres controladas en patología cervical, que NO llegaron a esta consulta a través de una prueba de cribado realizada en el programa, sino que han podido llegar a través de una prueba realizada en centro privado, por clínica.... Este grupo se clasifica a su vez en: ³²³

- **CCU_FC_ST:** cuando nunca se ha realizado un tratamiento por HSIL/CIN2+. En este grupo están incluidas las participantes con una lesión de alto grado que se optó por conducta expectante en vez de tratamiento (son mujeres con deseo genésico y que cumplen unos criterios estrictos definidos en las guías científicas) y las participantes a las que se indicó una conización sin tener previo a este procedimiento ni posteriormente nunca una lesión de alto grado.

Por la historia natural del CCU y su lenta evolución, se considera que el CCU diagnosticado durante el seguimiento ya estaba en el momento del cribado alterado o durante los años previos a su diagnóstico, por lo que estos casos se consideran un “fallo de sensibilidad de colposcopia”.

- **CCU_FC_CT:** cuando se ha realizado un tratamiento por una lesión HSIL/CIN2+. Se excluyen los casos en los que el tratamiento se indicó sin haber diagnosticado una lesión HSIL/CIN2+ y en la muestra de conización tampoco se detectó dicha lesión de alto grado; pero sí

se incluyen en este grupo las mujeres a las que se indicó una conización por biopsia de HSIL/CIN2+ y en la muestra de la conización no se encontró lesión residual.

- » CCU_FC_CT_<5: si han pasado menos de 5 años desde el tratamiento, se considera un “fallo del tratamiento”.
- » CCU_FC_CT_>5: si han pasado más de 5 años del tratamiento.

Propuesta de clasificación del cáncer de cuello del útero “de mínimos”

Actualmente en España se está dando una transición hacia un modelo de cribado poblacional, incorporando como prueba de cribado primaria en mujeres mayores de 30-35 años la detección del VPH.¹⁶ Cada CC.AA. y ciudades autónomas están en un momento diferente de este proceso por lo que es comprensible que el sistema de evaluación presentado en el punto anterior no sea factible en todos los lugares. Por esta razón, el grupo de trabajo creó una clasificación con lo considerado como imprescindible (Figura 25) y lo que todas las oficinas o centros coordinadores del cribado deberían intentar cumplimentar para comenzar a conseguir parte de los objetivos e ir testando la progresión del proceso, teniendo la opción anterior como un objetivo a conseguir durante la fase de implantación del cribado poblacional.

Síntesis por categorías

- Éxito del programa: CCU_TEST, CCU_SEG, CCU_I_NE
- Fallos del programa: CCU_+FC, CCU_FC_NI
- Fallos del protocolo de seguimiento: CCU_SEG_RI, CI_SEG_RI, CCU_FC_NE
- Fallo de sensibilidad de las pruebas:
 - » Test: CI_TEST
 - » Colposcopia: CCU_SEG_ST, CCU_FC_ST, CI_SEG_ST; CCU_SEG_CT_>5, CCU_FC_CT_>5, CI_SEG_CT_>5
 - » Tratamiento: CCU_SEG_CT_
- Fallo de participantes: CCU_+FP, CCU_+FS, CCU_FC_I

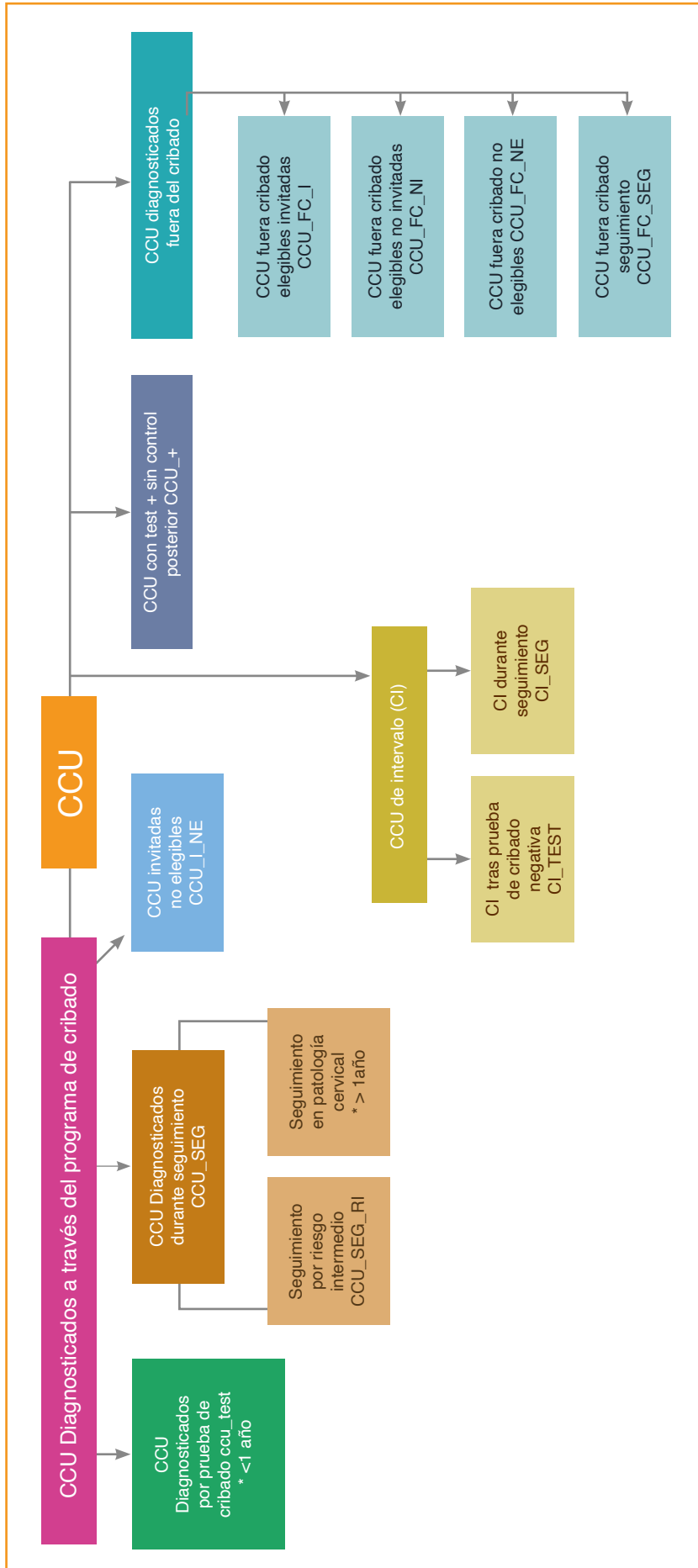


Figura 25. Clasificación de mínimos para la evaluación de los cánceres de cuello del útero

Anexo 5: Criterios para la finalización del cribado de cáncer de cuello del útero en mujeres sin antecedentes de HSIL/CIN2+ o AIS

La finalización del cribado, en mujeres sin antecedentes de HSIL/CIN2+ o AIS, debe valorarse teniendo en cuenta la edad y la historia de cribado previa.

En la tabla siguiente se recogen los criterios recomendados que deben cumplirse en mujeres de entre 61 y 65 años

para determinar cuándo deben finalizar el cribado de CCU.

En el caso de las mujeres de 65 años es importante valorar si su historia de cribado ha sido adecuada. Este aspecto condicionará si el cribado puede finalizarse a los 65 años o si debe prolongarse hasta los 70 años.

Tabla 22. Criterios para la finalización del cribado del cáncer de cuello del útero según la edad y la historia previa de cribado en mujeres sin antecedentes de HSIL/CIN2+ o AIS

Edad actual	Pruebas necesarias	Condición para finalizar el cribado
61 años	- Prueba VPH a los 61 años - Repetir prueba VPH a los 66 años	Ambas negativas
62 años	- Prueba VPH a los 62 años - Repetir prueba VPH a los 67 años	Ambas negativas
63 años	- Prueba VPH a los 63 años - Repetir prueba de VPH a los 68 años	Ambas negativas
64 años	- Prueba VPH a los 64 años - Repetir prueba VPH a los 69 años	Ambas negativas
65 años (con cribado previo adecuado negativo)	- Prueba VPH previa en los últimos 5-6 años o dos citologías negativas en los últimos 6-7 años (separadas al menos 3-4 años entre sí) - Prueba VPH a los 65 años o citología de forma excepcional mientras se implementa la prueba VPH	Todas negativas
65 años (sin cribado previo adecuado o desconocido)	- Prueba VPH a los 65 años - Repetir prueba VPH a los 70 años	Ambas negativas

Cribado previo adecuado negativo: cribado realizado con las pruebas establecidas, en los intervalos recomendados y con resultados negativos.

Cribado inadecuado: el realizado sin las pruebas de cribado establecidas o en los intervalos recomendados.

HSIL/CIN2+: lesión escamosa intraepitelial de alto grado/neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor.

AIS: adenocarcinoma in situ.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Ángel Gómez y Elena Rodríguez de la coordinación de cribado de Galicia, a Andrea Requena de la coordinación de cribado de Comunidad Valenciana, a Silvia de Sanjosé del ISGlobal, a Laia Bruni del Institut Català d'Oncologia y José Quílez del Hospital Universitario de Basurto por haber ayudado en la elaboración del documento dentro del grupo de trabajo.

