

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

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN de Tecnologías y Prácticas del Sistema Nacional de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

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

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



**EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2016

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: Febrero 2016

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
Donostia-San Sebastián, 1 – 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14 – 48010 Bilbao

NIPO: 680-15-191-3 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

López de Argumedo González de Durana M, Bayón Yusta JC, Mateos del Pino M. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2016. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores

Marta López de Argumedo González de Durana. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritz. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Juan Carlos Bayón Yusta. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritz. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Maidier Mateos del Pino. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritz. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Revisión del Informe

Lola Salas Trejo. Jefa Servicio Plan Oncológico. Direcció General Salut Pública. Conselleria Sanitat. Valencia.

Mireia Díaz. Unit of Infections and Cancer. Cancer Epidemiology Research Program. Institut Catalá d'Oncologia (ICO).

Silvia de Sanjosé. Chief of the Cancer Epidemiology Research Programme. Institut Catalá d'Oncologia (ICO).

Agradecimientos

Daniel Andía Ortiz. Jefe de Sección de Ginecología. Hospital Universitario Basurto. Osakidetza.

Daniel Zulaica Aristi. Coordinador de Programas de Cribado. Osakidetza.

Irune Ruiz Díaz. Jefa de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Donostia. Osakidetza.

Lawrence Von Karsa. Quality Assurance Group Section of early Detection and Prevention. International Agency for Research on Cancer.

M^a Isabel Portillo Villares. Programas de Detección del Cáncer Colo-rectal y cribado prenatal. Osakidetza.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

Desarrollo del proyecto

Desarrollo científico: Marta López de Argumedo González de Durana, Juan Carlos Bayón Yusta, Mainer Mateos del Pino (Osteba).

Documentación: Lorea Galnares Cordero (Osteba).

Coordinación y Gestión administrativa: Rosana Fuentes Gutiérrez (Osteba).

Edición y difusión: Asun Gutiérrez Iglesias, Ana Belén Arcellares Díez e Iñaki Gutiérrez Ibarluzea (Osteba).

Autora para correspondencia

Marta López de Argumedo: osteba5-san@euskadi.eus

Índice

Lista de abreviaturas	13
Resumen estructurado	15
Laburpen egituratua	18
Structured Summary	21
Niveles de evidencia científica y fuerza de las recomendaciones	24
I. Antecedentes	25
I.1. Epidemiología del cáncer de cérvix	25
I.2. Historia natural del cáncer de cérvix	30
I.3. Causas y factores de riesgo del cáncer de cérvix	32
I.4. El cribado de cáncer de cérvix	35
I.4.1. Cribado de cáncer de cérvix en España	37
I.5. Recomendaciones europeas para el cribado de cáncer de cérvix	41
II. Justificación de la evaluación	49
III. Objetivos	51
III.1. Objetivos específicos	51
III.2. Preguntas de investigación	51
IV. Metodología general	52
IV.1. Metodología aplicada a las preguntas 1 a 4	52
IV.2. Metodología aplicada para responder a la pregunta de investigación 5	52
IV.3. Referencias	52
V. Impacto de la implantación de un programa poblacional para el cribado de cáncer de cérvix	58
V.1. Introducción	58
V.1.1. Definiciones	58
V.2. Método	58
V.2.1. Identificación de estudios	60
V.2.2. Selección de los estudios	60

V.2.3.	Criterios de selección de los estudios	61
V.2.4.	Evaluación de la calidad	62
V.2.5.	Extracción y síntesis de los datos	62
V.3.	Resultados	63
V.3.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	63
V.3.2.	Resultados sobre efectividad	63
V.4.	Discusión	70
V.5.	Conclusiones	71
V.6.	Referencias	72
V.7.	Anexos	75
VI.	Impacto de la implantación de una estrategia de cribado mediante determinación de ADN del VPH como prueba primaria y citología de triaje en mujeres entre 35 y 65 años	81
VI.1.	Introducción	81
VI.1.1.	Técnicas de detección de ADN del VPH	81
VI.1.2.	Técnicas de citología	83
VI.2.	Método	86
VI.2.1.	Identificación de estudios	88
VI.2.2.	Selección de los estudios	88
VI.2.3.	Criterios de selección de los estudios	88
VI.2.4.	Evaluación de la calidad	90
VI.2.5.	Extracción y síntesis de los datos	90
VI.3.	Resultados	91
VI.3.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	91
VI.3.2.	Resultados de efectividad	92
VI.4.	Discusión	95
VI.5.	Conclusiones	98
VI.6.	Referencias	98
VI.7.	Anexos	105
VII.	Implicaciones organizativas de la implementación de las recientes recomendaciones europeas para el cribado de cáncer de cérvix	117
VII.1.	Introducción	117
VII.2.	Método	118
VII.2.1.	Identificación de estudios	119

VII.2.2. Selección de los estudios	119
VII.2.3. Criterios de selección de los estudios	119
VII.3. Resultados	120
VII.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	120
VII.3.2. Elementos claves para el éxito de la implementación de un programa de cribado de cáncer de cérvix	120
VII.3.3. Dificultades en la implementación o mantenimiento de programas poblacionales de cribado del cáncer de cérvix en otros países	126
VII.4. Conclusiones	129
VII.5. Referencias	130
VII.6. Anexos	132
VIII. Análisis de costes de la implementación en el SNS del cribado de cáncer de cérvix de acuerdo a las recomendaciones europeas	133
VIII.1. Introducción	133
VIII.2. Método	135
VIII.2.1. Costes Directos	137
VIII.2.2. Modelización	141
VIII.3. Resultados	142
VIII.3.1. Costes directos	142
VIII.3.2. Coste pruebas primarias de cribado de cáncer de cérvix para cada ronda de cribado	148
VIII.3.3. Coste atribuible a un año de los programas de cribado de cáncer de cérvix	151
VIII.4. Discusión	153
VIII.5. Conclusiones	157
VIII.6. Referencias	157
IX. Conclusiones generales	159

Lista de abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEPCC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia

AGCNOS: Atypical Glandular Cells not otherwise specified

AHCPR: Agency for Health Care Policy and Research.

ARN: ácido ribonucleico

ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

CBL: citología de base líquida.

CIN: cervical intraepithelial neoplasia

CIS: carcinoma *in situ*.

ECA: ensayo clínico controlado aleatorizado

ETS: enfermedades de transmisión sexual.

FDA: Food and Drug Administration.

HSIL (HGSIL o SIL II): High grade Squamous Intraepithelial Lesion

HTA: Health Technology Assessment

IARC: International Agency for Research on Cancer.

IC: intervalo de confianza

IPC: índice de precios al consumo

INE: Instituto Nacional de Estadística

LSIL (LGSIL o SIL I): Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odd ratio

PCR: Polimerase Chain Reaction

RS: revisión sistemática

SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica

SEC: Sociedad Española de Citología

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SRR: riesgo relativo estandarizado

UCG: Unidades de Consejo Genético

VPH: Virus del Papiloma Humano

Resumen estructurado

Título: Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual

Autores: Marta López de Argumedo González de Durana, Juan Carlos Bayón Yusta, Mainer Mateos del Pino.

Palabras clave: prevención, cribado, cáncer cuello útero, cáncer cérvix, papilomavirus

Fecha: Junio de 2015.

Páginas: 160

Referencias: 190

Lenguaje: castellano y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

La historia natural del cáncer de cérvix es bien conocida, presentando una larga fase preclínica (10-15 años) desde la transformación del epitelio cervical hasta su invasión, lo que permite la identificación y tratamiento de lesiones preinvasoras y facilita su detección precoz. Está bien determinado que el principal factor causal del cáncer cervicouterino es la infección por virus del papiloma humano (VPH).

En España, el cáncer de cérvix es un tumor con una baja incidencia y mortalidad. En parte, esta situación se atribuye a la realización de citologías cervicovaginales en un alto porcentaje de mujeres en España desde hace varias décadas. Tradicionalmente estas pruebas se han realizado con carácter individual desde diferentes servicios sanitarios (atención primaria, centros de atención a la mujer etc.). Por otra parte, la reciente introducción de la vacuna frente al VPH, así como las técnicas de detección del VPH, implicarán una modificación a medio plazo de las bases con las que hay que realizar este cribado (población objetivo, prueba de cribado, intervalo entre exploraciones) así como la forma de ofertarlo.

Muy recientemente, en la Unión Europea un grupo de expertos ha actualizado la guía de calidad del cribado de cáncer de cérvix que incluyen recomendaciones para mejorar los programas de cribado de este tipo de cáncer en los países de la Unión Europea, teniendo en cuenta este nuevo escenario.

Objetivos

- Analizar la efectividad y seguridad del cribado de cáncer de cérvix poblacional frente al cribado oportunista.
- Analizar la efectividad y seguridad de la propuesta europea de cribado (citología cada tres años en mujeres entre 25 y 34 años, determinación de VPH y triaje con citología en mujeres de 35 o más años).
- Analizar las implicaciones organizativas que supone la implementación de las recomendaciones europeas.
- Analizar los costes y estimar el impacto presupuestario de la implantación de un programa poblacional y con detección de VPH como prueba primaria.

Metodología

Se ha realizado una búsqueda de la evidencia *de novo* y se han seleccionado aquellos estudios que aportan mayor nivel de evidencia en base a su diseño (de más a menos nivel de evidencia: ensayos clínicos aleatorizados, estudios controlados no aleatorizados, estudios de cohortes, estudios caso-control, series de casos) y en base a su correcto desarrollo metodológico.

En las preguntas en las que ha sido posible, se ha realizado un análisis cuantitativo (meta-análisis) de la evidencia disponible. En caso contrario se ha analizado y sintetizado la evidencia de forma cualitativa.

El análisis de costes se ha llevado a cabo desde la perspectiva del financiador del Sistema Nacional de Salud. Se han calculado los costes directos relacionados con un programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix realizado de acuerdo con las recomendaciones del IARC, y con un programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix como el que realizan las distintas CC.AA.

Análisis económico: SÍ NO **Opinión de expertos:** SÍ NO

Resultados principales y conclusiones

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

Relativas al impacto de la implantación de la estrategia con determinación de ADN del VPH y triaje con citología: la alternativa de cribado organizado con determinación de ADN del VPH y triaje con citología en mujeres de 35 a 65 años proporciona una tasa de detección relativa y un valor predictivo

positivo significativamente superior que la citología para lesiones CIN2+ y lesiones CIN3+. Sin embargo, la especificidad relativa no es estadísticamente diferente entre estas dos alternativas.

Relativas a las implicaciones organizativas: una adecuada base organizativa es un requisito *sine cuan non* para que la implementación de un programa de cribado poblacional dé resultados positivos en cuanto a seguridad y efectividad.

La transición de un modelo oportunista a poblacional convendría realizarla de forma gradual y con un pilotaje previo en una o varias regiones.

La implantación de un sistema de cribado basado en la detección del VPH como prueba primaria, tendrá un efecto importante sobre la actividad de los laboratorios, por lo que es aconsejable realizar estudios pilotos previos que permitan verificar el adecuado nivel de calidad a todos los niveles.

Es importante la correcta interpretación de la información por parte de las mujeres y de los profesionales sanitarios con el fin de evitar la realización de pruebas innecesarias (cribado en mujeres muy jóvenes o en intervalos muy corto) que puede llevar a una sobreutilización de los recursos hasta en un 90%.

Relativas a los costes: el coste total atribuible a un año del programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix es de 1.461.455 €, para una población de mujeres de entre 25-65 años invitada de 117.343 y cribada de 100.000. El programa analizado consiste en la introducción de una prueba de cribado de citología en base líquida cada tres años para las mujeres entre 25-34 años y una prueba de ADN del VPH en las mujeres de 35-65 años en intervalos de cinco años para aquellas mujeres con resultados negativos. En el caso de que la prueba de cribado sea positiva, se realizará derivación a colposcopia, determinación de VPH o citología según corresponda a la edad y/o diagnóstico. En los casos en que la prueba de ADN del VPH sea positiva y la citología negativa se repetirá la prueba de ADN del VPH a los 12 meses.

El coste atribuible a un año del programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix es de 1.235.000 €, para 100.000 pruebas de cribado de cáncer de cérvix realizadas a mujeres de entre 25-65 años. El programa analizado consiste en la realización como prueba inicial de cribado de la citología convencional (prueba de Papanicolau) cada tres años para aquellas de ese grupo de edad con resultados negativos. En el caso de que la prueba citológica sea positiva, dependiendo del diagnóstico, se realizará una nueva citología al año o una colposcopia diagnóstica.

Laburpen egituratua

Izenburua: Europako gomendioei jarraiki (proba/tartea) zerbixeko minbiziari lotutako baheketarako populazio-programa bat ezartzearen eragina, egungo egoerarekin alderatuta.

Egileak: Marta López de Argumedo González de Durana, Juan Carlos Bayón Yusta, Mainer Mateos del Pino.

Gako-hitzak: prebentzioa, baheketa, umetoki-lepoko minbizia, zerbixeko minbizia, papiloma birusa.

Data: 2015eko ekaina.

Orrialdeak: 160

Erreferentziak: 190

Hizkuntza: gaztelania; laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

Sarrera

Zerbixeko minbiziaren historia naturala ezaguna da. Fase aurrekliniko luzea du (10-15 urtekoa), epitelio zerbikalaren eraldaketatik inbasiora bitarte. Horrek lesio aurreinbaditzaileak identifikatu eta tratatzeko aukera ematen du, eta detekzio goiztiarra errazten du. Finkatuta dagoenez, zerbix eta umetokiko minbizia eragiten duen faktore nagusia giza papilomaren birusaren (GPB) bidezko infekzioa da.

Espainian, intzidentzia eta hilkortasun txikiko tumorea da zerbixeko minbizia. Neurri batean, Espainian duela hamarkada batzuek geroztik emakumeen ehuneko handi bati zerbix eta baginako zitologiak egin izanagatik gertatu da hori. Orain arte, proba horiek indibidualki egin izan dira hainbat osasun-zerbitzutan (lehen mailako arreta-zerbitzuetan, emakumeei laguntzeko zentroetan eta abar). Bestalde, duela gutxi GPBaren kontrako txertoa aterata izanaren eta GPBa detektatzeko tekniken ondorioz, baheketa egiteko oinarriak (xede-populazioa, baheketa-proba, miaketen arteko tartea eta abar) eta baheketa eskaintzeko modua aldatu egingo dira epe ertainean.

Duela oso gutxi, aditu talde batek zerbixeko minbiziari lotutako baheketaren kalitate-gida eguneratu du Europar Batasunean, eta Europar Batasuneko herrialdeetan minbizia mota horri lotutako baheketa-programak hobetuko dituzten gomendioak txertatu ditu, egoera berria kontuan hartuta.

Helburuak

- Zerbixeko minbiziari lotutako populazio-baheketak baheketa oportunistaren aldean duen eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzea.

- Europako baheketa-proposamenaren eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzea (zitologia 3 urtean behin 25-34 urteko emakumeen kasuan, GPBaren zehaztapena, eta triajea eta zitologia 35 urte edo gehiagoko emakumeen kasuan).
- Europako gomendioak ezartzeak antolamenduan dakartzan inplikazioak aztertzea.
- Lehen proba gisa GPBaren detekzioa duen populazio-programa bat ezartzeak dakartzan kostuak aztertzea eta aurrekontu-eragina kalkulatzeko.

Metodologia

De novo ebidentziaren bilaketa egin da, eta ebidentzia-mailarik handieneko azterlanak hautatu dira, diseinuan (ebidentzia handiagotik txikiagora: saiakuntza kliniko ausazkotuak, azterlan kontrolatuak eta ez-ausazkotuak, kohorteen azterlanak, kasu/kontrol azterlanak, kasuen serieak) eta garapen metodologiko egokian oinarrituta.

Ahal izan denean, ebidentzia eskuragarriaren azterketa kuantitatibo bat egin da (jomuga/azterketa) galderetan. Osterantzean, kualitatiboki aztertu eta sintetizatu da ebidentzia.

Kostuen azterketa Osasun Sistema Nazionalaren finantzatzailearen ikuspegitik egin da. IARCen gomendioei jarraiki zerbixeko minbiziari lotutako baheketarako egindako populazio-programa bati eta zerbixeko minbiziari lotutako baheketarako autonomia-erkidegoetan egiten dena bezalako programa oportunistak bati lotutako zuzeneko kostuak kalkulatu dira.

Azterketa ekonomikoa: **BAI** EZ **Adituen iritzia:** BAI **EZ**

Emaitza nagusiak eta ondorioak

Populazio-programa antolatu bat ezartzearen eraginari buruzkoak: Zerbixeko minbiziari lotutako baheketarako populazio-programa bat ezartzeak era esanguratsu eta garrantzitsuan murriz dezake, baheketa oportunistarekin alderatuta, zerbixeko minbiziari lotutako intzidentzia eta hilkoratasuna, betiere era antolatuan eta kalitatea behar bezala kontrolatuz egiten bada.

GPBaren DNA zehazteko eta triajea eta zitologia egiteko estrategia ezartzearen eraginari buruzkoak: 35-65 urteko emakumeen kasuan GPBaren DNA zehaztea eta triajea eta zitologia egitea dakarren baheketa antolatua-ren alternatiba CIN2+ lesioetarako zitologiak eta CIN3+ lesioetarako zitologiak baino detekzio tasa erlatibo eta iragarpen-balio positibo nabarmen

handiagoa ematen du. Dena dela, espezifikotasun erlatiboa ez da estatistikoki desberdina bi alternatiba horietan.

Antolamendu-inplikazioei buruzkoak: Antolamendu-oinarri egokia izatea *c* da baheketarako populazio-programa baten inplementazioak segurtasunari eta eraginkortasunari dagokionez emaitza positiboak eman ditzan.

Eredu oportunitista batetik populazio-eredu baterako trantsizioa maila-ka egin beharko litzateke, eta aldez aurreko pilotajea egin beharko litzateke eskualde batean edo gehiagotan.

Lehen proba gisa GPBaren detekzioa duen baheketa-sistema bat ezartzeak ondorio garrantzitsua izango du laborategien jardueran, eta, beraz, komeni da maila guztietan kalitate-maila egokia egiaztatzea ahalbidetuko duten aldez aurreko azterketa pilotuak egitea.

Garrantzitsua da emakumeek eta osasun-arloko profesionalak informazioa behar bezala interpretatzea, beharrezkoak ez diren eta baliabideen neurritz kanpoko erabilera %90era iristea eragin dezaketen proba jakin batzuk ez egiteko (baheketa oso emakume gazteei edo oso tarte laburretan egitea, adibidez).

Kostuei buruzkoak: Zerbixeko minbiziari lotutako baheketarako populazio-programak 1.461.455 €-ko kostua izango du guztira urte batean, 25-65 urteko emakumeentzat (117.343 emakume gonbidatuak, eta 100.000 bahetu ondoren). Aztertutako programa 25-34 urteko emakumeei 3 urtean behin ingurune likidoko zitologiako baheketa-proba bat egitean eta 35-65 urteko emakumeei GPBaren DNA zehazteko proba bat (5 urteko tarteekin emaitza negatiboak eman dituzten emakumeen kasuan) egitean datza. Baheketa-proba positiboa bada, kolposkopia bat egitera, GPBa zehaztera edo zitologia bat egitera deribatuko da, adinaren eta/edo diagnostikoaren arabera. GPBaren DNA zehazteko proba positiboa bada eta zitologia negatiboa bada, GPBaren DNA zehazteko proba berriz egingo da 12 hilabete betetzean.

Zerbixeko minbiziari lotutako baheketarako programa oportunistak 1.235.000 €-ko kostua izango du urte batean (25-65 urteko emakumeei zerbixeko minbiziari lotutako egindako 100.000 baheketa-proba egingo dira). Aztertutako programa adin-tarte horretan dauden eta emaitza negatiboak izan dituzten emakumei 3 urtean behin lehen baheketa-proba gisa zitologia konbentzionala (Papanicolauren proba) egitean datza. Proba zitologikoa positiboa bada, beste zitologia bat egingo da handik urtebetera, edota kolposkopia diagnostikoa (diagnostikoaren arabera).

Structured Summary

Title: Impact of the implementation of a population-based cervical cancer screening program based on European recommendations (test/interval) with regard to the current situation.

Authors: Marta López de Argumedo González de Durana, Juan Carlos Bayón Yusta. Mainer Mateos del Pino.

Keywords: prevention, screening, cancer of the cervix, cervical cancer, papillomavirus

Date: June 2015.

Pages: 160

References: 190

Language: Spanish and abstract in Spanish, Basque and English

Introduction

The natural history of cervical cancer is well known, with the long pre-clinical phase (10-15 years) from transformation of the cervical epithelium to its invasion allowing the identification and treatment of pre-invasive lesions and early detection. It is well established that the main causal factor for cervical cancer is infection with the human papillomavirus (HPV).

In Spain, cervical cancer is a tumour with low incidence and mortality. This situation can be partly attributed to the fact that, over several decades, a high percentage of Spanish women have undergone regular cervicovaginal cytology. These tests have traditionally been performed individually by different healthcare services (primary care, well woman clinics, etc.). In addition, the recent introduction of a vaccine against HPV, and HPV-detection techniques, will result in changes to the basis with which this screening needs to be conducted (target population, screening test, interval between examinations) in the medium term

Very recently, a group of experts in the European Union has updated the Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, which include recommendations for improving screening programmes for this type of cancer in countries of the European Union that take this new scenario into consideration.

Objectives

- To analyse the effectiveness and safety of population-based cervical cancer screening with respect to opportunistic screening.

- To analyse the effectiveness and safety of the European screening proposal (cytology every three years in women aged between 25 and 34 years, test for HPV and triage with cytology in women aged more than 35 years).
- To analyse the organisational implications of implementing the European recommendations.
- To analyse the costs and estimate the budgetary impact of implementing a population-based programme with detection of HPV as the primary test.

Methodology

A search for *de novo* was carried out and those studies that provide a higher level of evidence selected on the basis of their design (from a higher to lower level of evidence: randomised clinical trials, non-randomised controlled studies, cohort studies, case-control studies, case series) and their correct methodological conduct.

For those questions for which it proved possible, a quantitative analysis (meta-analysis) of the evidence available was conducted. In the opposite case, the evidence was analysed and summarised qualitatively.

The cost analysis was performed from the financial perspective of the National health System. The direct costs related to a population-based cervical cancer screening programme implemented in accordance with IARC recommendations, and an opportunistic cervical cancer screening programme such as that carried out by the different Autonomous Communities in Spain, were calculated.

Economic analysis: YES NO **Expert Opinion:** Yes NO

Main results and conclusions

Concerning the impact of implementing an organised, population-based programme: The implementation of a population-based cervical cancer screening programme may reduce the incidence and mortality of cervical cancer with respect to opportunistic screening to a significant and relevant degree, provided it is carried out in an organised manner and with adequate quality control.

Concerning the impact of implementing the strategy with HPV DNA-based testing and triage with cytology: The organised screening alternative with detection of HPV DNA and triage with cytology in women aged 35 to 65 years provides a significantly higher relative detection rate and positive

predictive value than cytology for CIN2+ and CIN3+ lesions. However, the relative specificity is not statistically different for these two alternatives.

Concerning organisational implications: An adequate organisational basis is a *sine qua non* requirement to ensure that implementation of a population-based screening programme gives positive results in terms of safety and effectiveness.

The transition from an opportunistic to a population-based model should be performed gradually and with prior pilot schemes in one or more regions.

The implementation of a screening system based on the detection of HPV as the primary test will have an important effect on the activity of laboratories, therefore it is advisable to conduct prior pilot studies to allow adequate levels of quality at all levels to be verified.

Correct interpretation of the information obtained by both women and healthcare professionals is important in order to avoid unnecessary testing (screening in very young women or at very short time intervals) that could lead to overuse of the resources available by up to 90%.

Concerning costs: The total cost attributable to one year of the population-based cervical cancer screening programme is €1,461,455 for a population of women aged between 25 and 65 years, with 117,343 being invited and 100,000 screened. The programme analysed comprises the introduction of a liquid-based cytology screening tests every three years for women aged between 25 and 34 years and an HPV DNA test for women aged between 35 and 65 years at five-year intervals for those women who test negative. If the screening test is positive, referral to colposcopy, detection of HPV or cytology will be conducted depending on age and/or diagnosis. In those cases in which the HPV DNA test is positive and cytology negative, the HPV DNA test will be repeated at 12 months.

The cost attributable to one year of the opportunistic cervical cancer screening programme is €1,235,000 for 100,000 cervical cancer screening tests performed in women aged between 25 and 65 years. The programme analysed comprises performing conventional cytology (Papanicolaou tests) as the initial screening test every three years for those women in that age group with negative results. If the cytology test is positive, and depending on the diagnosis, additional cytology at one year or a diagnostic colposcopy will be performed.

Niveles de evidencia científica y fuerza de las recomendaciones

El nivel de evidencia y la fuerza de cada una de las recomendaciones clave se indican utilizando las siguientes escalas de calificación (*von Karsa 2015*):

Nivel de evidencia

I: varios ensayos controlados aleatorios (ECA) de tamaño de la muestra razonable, o revisiones sistemáticas (RS) de ECA.

II: un ECA de tamaño de la muestra razonable, o 3 o menos ECA de pequeño tamaño muestral.

III: estudios cohortes prospectivos o retrospectivos o revisión sistemática de estudios de cohortes; Estudios transversales de pruebas diagnósticas.

IV: estudios caso-control retrospectivos o RS de estudios caso-control, análisis de series temporales.

V: series de casos; estudios con diseño antes-después sin grupo de control, encuestas transversales.

VI: opinión de expertos.

Fuerza de Recomendación

A: intervención fuertemente recomendada para todos los pacientes o individuos del grupo intervención.

B: intervención recomendada.

C: intervención debe ser considerada pero con incertidumbre sobre su impacto.

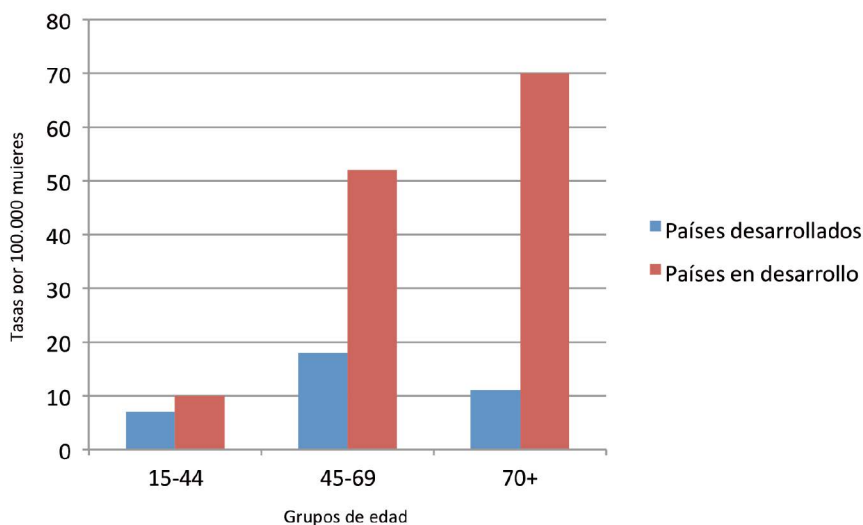
D: intervención no recomendada.

E: fuertemente no se recomendada.

I. Antecedentes

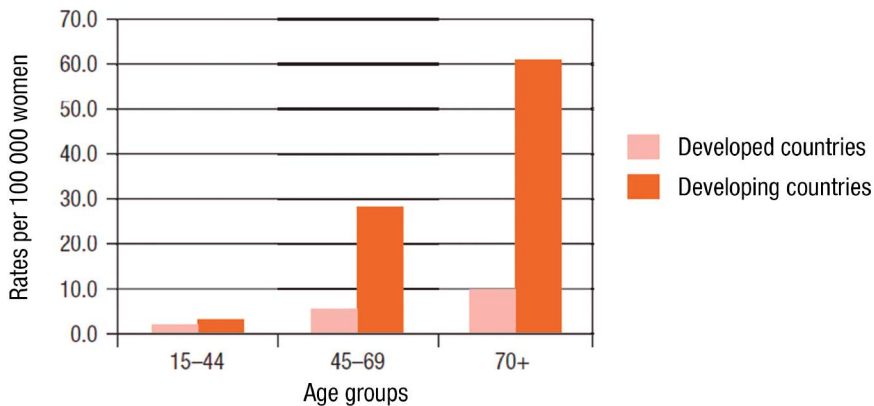
I.1. Epidemiología del cáncer de cérvix

A nivel mundial, el cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre las mujeres, con 528.000 nuevos casos en 2012 (fuente Globocan 2012). Una gran mayoría (84,3%) de la carga mundial se produce en las regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos (figuras 1 y 2).



Fuente: Preventing chronic diseases: a vital investment. OMS. Ginebra 2005.

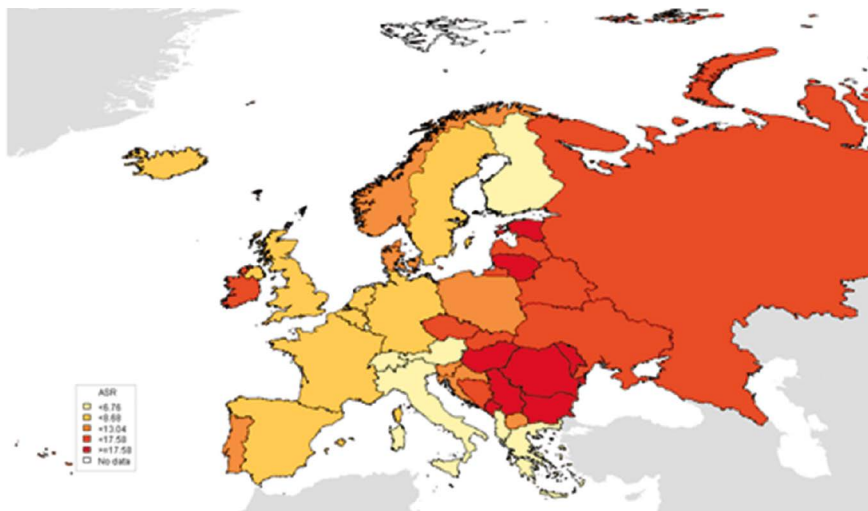
Figura 1. **Tasas estandarizadas de incidencia de cáncer de cérvix en países desarrollados y en desarrollo**



Fuente: Preventing chronic diseases: a vital investment. OMS. Ginebra 2005.

Figura 2. **Tasas estandarizadas de mortalidad de cáncer de cérvix en países desarrollados y en desarrollo**

En Europa se aprecia un importante gradiente este-oeste, tanto en incidencia como en mortalidad (figura 3).



Fuente: Globoscan 2012. IARC.

Figura 3. **Distribución geográfica de la incidencia de cáncer de cérvix en Europa, 2012.**

En España, se diagnostican alrededor de 2.511 nuevos casos al año (estimaciones del Globocan 2012) y esta patología es la 10ª causa de muerte entre las mujeres españolas, pero la 2ª más frecuente en las mujeres entre 15 y 44 años (Bruni 2014).

Esta incidencia de cáncer de cérvix es relativamente baja con respecto a otros países de Europa (tasa estandarizada por edad: 7,8 por 100.000), con cifras similares a las de Reino Unido (7,1), Suecia (7,4) o Islandia (7,9). Las tasas europeas más bajas se dan en Suiza (3,6), Malta (3,8), Chipre (4,1) y Albania (5), mientras que las tasas más elevadas se dan en Rumanía (28,6), Lituania (26,1) y Bulgaria (24,5).

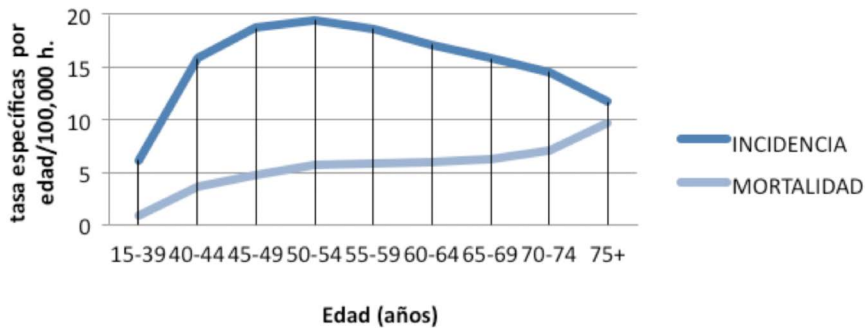
El número de mujeres que fallecieron por esta causa en España fue de 848 (tabla 1).

Tabla 1. **Cáncer de cérvix España. Incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia a cinco años sólo en población adulta. Proporciones por 100.000**

Cáncer	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia a 5 años		
	Número	(%)	ASR(W)	Número	(%)	ASR(W)	Número	(%)	Prop.
Mama	25.215	29,0	67,3	6.075	15,5	11,9	104.210	40,8	516,2
Colorectal	12.979	14,9	24,2	5.958	15,2	8,4	36.014	14,1	178,4
Cuerpo de útero	5.121	5,9	11,6	1.211	3,1	1,9	19.272	7,6	95,5
Pulmón	4.935	5,7	11,3	3.688	9,4	8,0	5.380	2,1	26,6
Cérvix	2.511	2,9	7,8	848	2,2	2,1	8.867	3,5	43,9
Ovario	3.236	3,7	7,7	1.878	4,8	3,7	7.925	3,1	39,3
Melanoma	2.718	3,1	7,2	440	1,1	0,9	10.584	4,1	52,4

Fuente: Globocan 2012.

La figura 4 muestra para el cáncer de cérvix un pico de incidencia en torno a los 50 años, y un incremento progresivo de la mortalidad por esta causa en función de la edad.



Fuente: Globocan 2012. IARC.I.2.

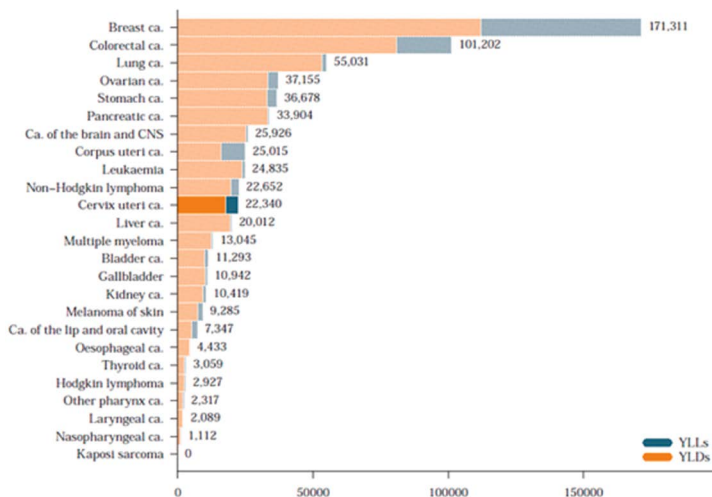
Figura 4. **Incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix en mujeres españolas en función de la edad**

Se estima que en el año 2012 vivían 8.869 mujeres que fueron diagnosticadas de cáncer de cérvix uterino en los últimos cinco años; esto supone una tasa de prevalencia a cinco años de 43,9 por 100.000 (*Ferlay 2012, Bray 2008*).

La mayor esperanza de vida de los supervivientes al cáncer y el envejecimiento de la población contribuyen a aumentar la carga global de la enfermedad y el consumo de recursos. La carga de la enfermedad por el cáncer de cérvix en España se sitúa en posiciones intermedias con respecto a otros cánceres (figura 5, 6 y tabla 2).

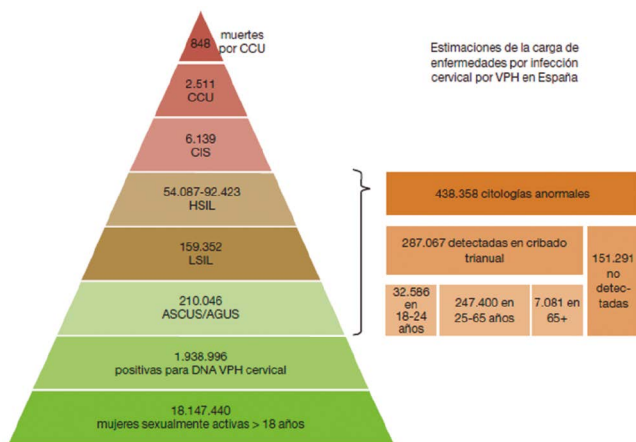
Tabla 2. **Discapacidad y muertes prematuras por cáncer de cérvix en España, Europa del Sur y mundo (estimaciones para 2008)**

Indicador	España		Europa del Sur		Mundial	
	Número	ASR(W)	Número	ASR(W)	Número	ASR(W)
Años de vida ajustados por discapacidad (DALYS)	22.340	78	98.923	96	8.738.004	293
Años de vida perdidos (YLLs)	17.611	59	80.996	75	7.788.282	264
Años vividos con discapacidad	4.729	19	17.927	21	949.722	28



Fuente: Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1840-50.

Figura 5. **Número de muertes prematuras y discapacidad por cáncer de cérvix en España comparado con otros cánceres**



Fuente: Torné Bladé A, del Pino Saladríguez M, Cusidó Gimferrer M, Alameda Quítletd F et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Rev Esp Patol. 2014;47(1):1-43.

Figura 6. **Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España.**

I.2. Historia natural del cáncer de cérvix

La historia natural del cáncer de cérvix es bien conocida, presentando una larga fase preclínica (10-15 años) desde la transformación del epitelio cervical hasta su invasión, lo que permite la identificación y tratamiento de lesiones preinvasoras y facilita su detección precoz (*Serman 2002*).

La evolución natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales –CIN1, 2 y 3– o *carcinoma in situ* –CIS–), de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido (*Richart 1967, 1990*). La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para CIN1, 30 a 34 años para CIN2, y 35 a 49 para CIN3. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándose la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria (*Hellberg 1994, Nasiell 1986, Östor 1993*).

Según distintos estudios, las lesiones CIN1 regresan en cerca del 70% de los casos (*Nasiell 1986, Östor 1993, Baldauf 1998*), mostrando en cambio la lesión CIN3 una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32% (*Östor 1999*). Las lesiones CIN2 muestran tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5 (*Holovaty 1999*). Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al CIN1 como CIN de bajo grado y a las CIN2 y 3 como de alto grado (figura 7).

La mejor evidencia disponible sobre la capacidad de progresión a cáncer de una lesión CIN3, viene dada por el estudio de McCredie (*McCredie 2008*), que analizó de forma retrospectiva la evolución de 1.053 mujeres diagnosticadas de CIN3 entre 1955 y 1976. Un grupo de 92 mujeres que presentaban lesiones CIN3 permaneció sin tratamiento, lo que actualmente no sería aceptado desde el punto de vista ético. En este grupo de 92 mujeres que no recibieron tratamiento y que presentaron enfermedad persistente durante 24 meses, el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix fue del 50% (IC 95% 37,4-64) en 30 años. En el grupo de 143 mujeres a las que se realizó una biopsia por sacabocados o conización, el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix fue del 31% (IC 95% 22,7-42,3) en 30 años. En cambio, las mujeres que recibieron tratamiento adecuado, o supuestamente adecuado, presentaron un riesgo de padecer cáncer del 0,7% (IC 95% 0,0-1,9).

El resultado citológico vendrá definido mediante la terminología Bethesda 2001 (*Solomon 2002*). Las alteraciones citológicas se califican de leves,

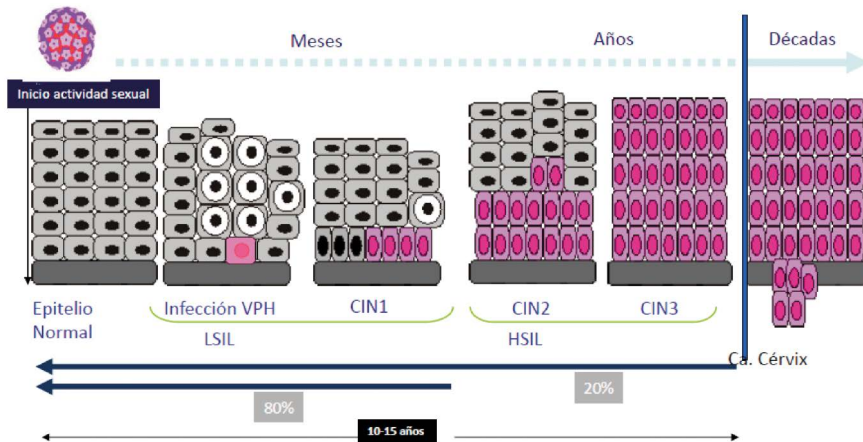


Figura 7. **Estadios de evolución desde el epitelio cervical normal al cáncer de cérvix**

cuando hablamos de lesiones escamosas de Bajo Grado (SIL-BG/L-SIL) y Atipias escamosas de significado incierto (ASC-US). Serán resultados de mayor gravedad cuando nos referimos a lesiones escamosas de Alto Grado (SIL-AG/H-SIL) y Atipias escamosas inespecíficas sospechosas de alto grado (ASC-H). Finalmente se podrá informar como sospechosas de lesión glandular (GAC) o de adenocarcinoma *in situ* (AIS).

El resultado histológico es el que se asocia al diagnóstico final. Históricamente ha evolucionado desde la terminología «displasia» a la nomenclatura de Richart (CIN) que todavía se emplea en algunos ámbitos. En la actualidad existe la propuesta de unificar la terminología de las lesiones producidas por el VPH en todo el tracto genital (LAST). Se ha recomendado adoptar para los resultados histológicos una terminología doble (SIL-BG y SIL-AG) en vez de la terminología triple clásica de Richart (CIN1-2-3). De esta manera se equipara a la acepción citológica. Durante el periodo de transición, se sugiere colocar entre paréntesis la correspondencia con la terminología «IN». Así, CIN1 será equivalente a SIL-BG histológico. CIN3 será denominado SIL-AG. CIN2 que es menos reproducible, se agrupará como SIL-BG histológico si la p16 es negativa y SIL-AG si p16 es positiva (Waxman 2012).

Clasificación Citológica –Sistema Bethesda– (Traducido en Torné 2014):

Esta clasificación agrupa los cambios observados en la muestra citológica en función del pronóstico y orientación terapéutica. Incluye además información sobre la calidad de dicha muestra y factores limitantes:

- L-SIL (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado): incluye cambios sugestivos de CIN1, cambios coilocíticos y condilomatosos como expresión citológica de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH).
- H-SIL (Lesión escamosa intraepitelial de alto grado): incluye cambios sugestivos de CIN2, CIN3 y CIS.

Introduce nuevos términos para la expresión de cambios de significado incierto. De por sí, no son diagnósticos de lesión preinvasiva, por lo cual no justifican instaurar tratamiento, pero obligan a estudiar la posibilidad de lesión histológica subyacente:

- ASC-US (Atipia de células escamosas de significado indeterminado).
- ASC-H (Atipia de células escamosas. No se descarta lesión de alto grado).
- AGC (Atipia de células glandulares) – sugiere lesión de células glandulares, endocervicales o endometriales.

Clasificación Histológica

- CIN1 (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1): lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa limitada al tercio basal del epitelio.
- CIN2 (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2): lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta los tercios basal y medio del epitelio.
- CIN3 (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 3): lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta más allá de los 2/3 basales del epitelio (Debe considerarse sinónimo de carcinoma escamoso in situ –CIS–).
- AIS (Adenocarcinoma in situ): alteración celular en el epitelio glandular con atipia citológica clara.
- Carcinoma invasor: lesión micro o macroscópica con infiltración del estroma.

I.3. Causas y factores de riesgo del cáncer de cérvix

Está bien determinado que el principal factor causal del cáncer cervicouterino es la infección por virus del papiloma humano (VPH) (*Muñoz 1992, Schiffman 1993*). Los virus del papiloma son un género de virus agrupados juntos por

su tumorigenicidad y homogeneidad de ADN, que afectan a vertebrados. Actualmente se conocen más de 100 tipos de VPH mostrando cada tipo un tropismo particular por sitios anatómicos específicos, siendo comunes las infecciones de piel y de mucosas del tracto oral, respiratorio y anogenital (*Jensen 1990*). La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la OMS los clasifica en función de su capacidad oncogénica como «oncogénicos» (tipos 16 y 18), «probablemente oncogénicos» (tipos 31 y 33), y «posiblemente oncogénicos» (otros excepto 6 y 11) (*IARC 1995*).

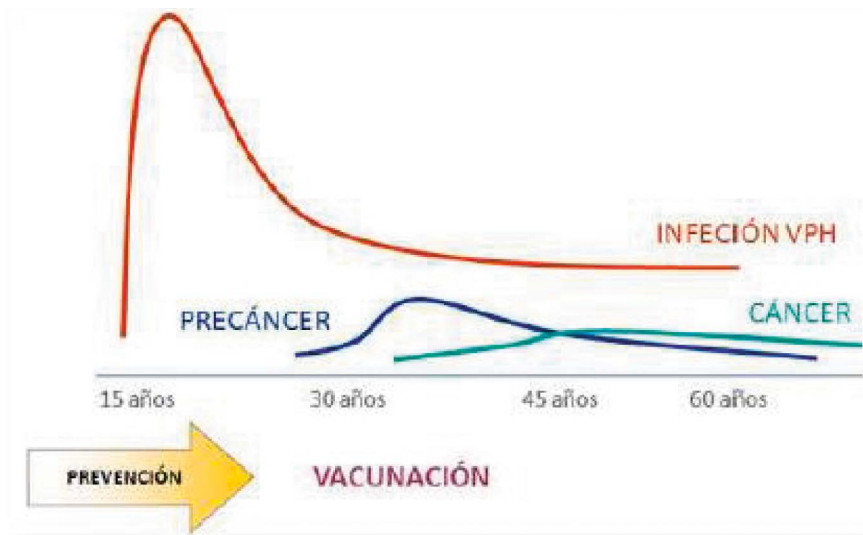
Se ha encontrado una fuerte asociación entre la infección anogenital por VPH y el desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervicouterino invasor:

En un estudio que analizó 2.600 frotis cervicales se encontró ADN del tipo virus altamente oncogénico 16 en el 47% de las CIN de alto grado y en el 47% de los cánceres cervicouterinos invasores (*Lorincz 1992*).

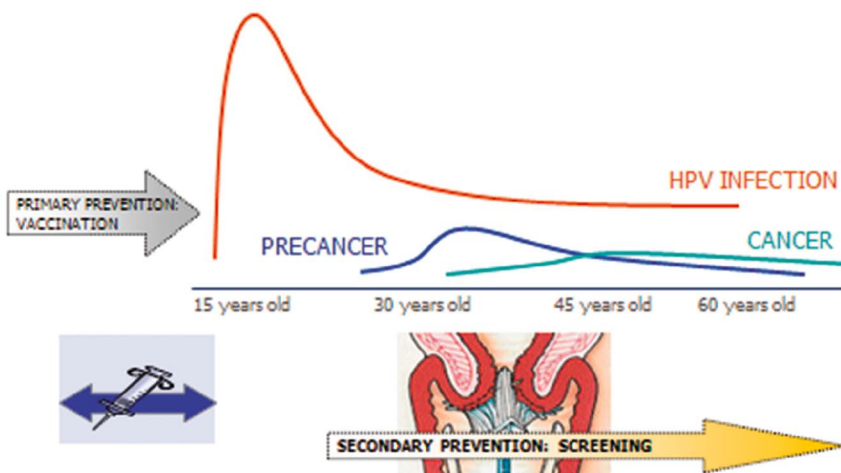
En un estudio prospectivo en más de 18.000 mujeres se descubrió mediante técnicas de inmunología molecular, que la presencia de anticuerpos contra VPH16 confiere un riesgo 12 veces mayor que el resto de la población de desarrollar cáncer cervicouterino o carcinoma *in situ*, encontrándose, además, que el riesgo es más alto para las neoplasias desarrolladas cinco años o más después de la toma de muestra sanguínea para el estudio de anticuerpos, lo que apoya fuertemente al concepto de que la infección persistente por VPH16 (y probablemente por cualquier VPH oncogénico) está implicada casualmente en la etiología del cáncer cervicouterino (*Lethinen 1996*).

La infección por VPH, clínica y subclínica, es la infección de transmisión sexual más común actualmente. La infección asintomática del cuello uterino por VPH se detecta entre el 5 al 40% de las mujeres en edad reproductiva (*Franco 1997*). La infección por VPH es un fenómeno a menudo transitorio o intermitente, ya que sólo a una pequeña proporción de mujeres positivas para un determinado tipo de VPH se le encuentra el mismo en muestras posteriores (*Hildesheim 1999*).

La adquisición del VPH al inicio de las relaciones sexuales es muy alta. Su tasa de transmisibilidad es la mayor de todas las infecciones de transmisión sexual no bacterianas. En España, se estima que la prevalencia de VPH en mujeres de la población general es de aproximadamente el 9% en el conjunto de edades, con una prevalencia superior en las mujeres jóvenes y un descenso gradual con la edad hasta llegar a valores inferiores al 4% en edades perimenopáusicas (*Muñoz 2006*) (figura 8).



MAIN PREVENTION STRATEGIES



Fuente: Muñoz N et al. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 24S3:1-10.

Figura 8. Infección por VPH en la etiología del cáncer

En España, los datos más recientes sobre la prevalencia de VPH en mujeres asintomáticas, vienen dados por los resultados del Estudio Cleopatre. Se distribuye por Comunidades Autónomas. El riesgo es muy diferente

según la edad. Así entre los 19 y los 25 años, la probabilidad de ser portadora de VPH es cercana al 30% (Castellsagué 2012).

Actualmente existen dos vacunas (tetavalente y bivalente) diseñadas para prevenir en ambos casos la infección VPH tipo 16 y 18, que causa cerca del 70% de los casos de cáncer cervical. Recientemente se ha aprobado por la FDA y se ha comercializado en USA una vacuna nonavalente. Sin embargo, el 30% de los casos de cáncer de cérvix son atribuibles a tipos de HPV no incluidos en las vacunas actualmente disponibles. La vacunación contra el VPH fue aprobada en el SNS de España en 2007 con una implantación progresiva en cada comunidad autónoma antes de finales de 2010 y se ofrece gratuitamente a las niñas entre 11 y 14 años como parte del calendario vacunal de cada CC.AA.

En condiciones de inmunocompetencia, el VPH y su expresión citológica, la lesión de bajo grado (LSIL), que se traduce histológicamente como neoplasia intraepitelial leve (CIN1), desaparecen espontáneamente de forma mayoritaria durante los primeros 24 meses, por lo que no deben considerarse necesariamente lesiones preneoplásicas. Las mujeres que no eliminan el virus configuran un grupo de portadoras crónicas de VPH (alrededor de un 5% de la población general).

Una serie de factores han sido identificados como moduladores de esta persistencia/progresión de la infección por VPH. Tener múltiples compañeros sexuales o una pareja promiscua aumenta la probabilidad de exposición y el riesgo de cáncer (*Trottier 2006, Bosch 1996*). También el inicio precoz de la actividad sexual y la multiparidad incrementan el riesgo (*Trottier 2006*). El tabaco (*Plummer 2003*) y el uso de anticonceptivos orales (*Moreno 2002*) jugarían un papel promotor en mujeres infectadas. Este cáncer también se asocia a la coinfección por otros agentes de transmisión sexual incluido el VIH (*García Closas 2005, Castellsaque 2002*). Se ha sugerido un cierto papel protector de folatos y ciertas vitaminas, aunque la evidencia es aún insuficiente (*García Closas 2005*).

I.4. El cribado de cáncer de cérvix

El cribado, en el marco de los sistemas sanitarios, se refiere a la realización de pruebas diagnósticas a personas, en principio sanas, para distinguir aquellas que probablemente estén enfermas de las que probablemente no lo están. Es una actividad de prevención, cuyo objetivo es reducir, si se detectan lesiones precancerosas, el número de enfermos, evitar la mortalidad prematura y/o la discapacidad asociadas a la enfermedad y en definitiva, mejorar su pronóstico.

El cribado también tiene desventajas y riesgos. Además de los potenciales efectos adversos asociados a las pruebas y al tratamiento, los pacientes en los que la detección precoz no suponga una mejora en su pronóstico sufrirán un periodo de morbilidad mayor por el adelanto diagnóstico. La detección de anomalías de pronóstico incierto o lesiones precursoras puede derivar en sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento. Aunque la detección de la enfermedad en una fase precoz o incluso en fase pre-maligna implica un tratamiento menos radical con el consiguiente ahorro de recursos de servicios de salud, cuando se inician programas de cribado el aumento inicial en los costes es evidente, no sólo por la infraestructura y los recursos materiales y humanos que se necesitan, sino también por el aumento de la carga que supone para el sistema de salud la confirmación diagnóstica de los casos positivos y el eventual tratamiento de los casos detectados. Sin embargo, si se valora en un horizonte temporal suficientemente largo, cuando el cribado se realiza de forma adecuada para obtener el máximo beneficio con el menor número de efectos adversos, es una intervención con una buena razón coste-efectividad (*Documento de consenso Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2013*).

Para que una enfermedad sea considerada susceptible de control mediante programas de cribado, debe cumplir una serie de requisitos referidos tanto a la enfermedad en sí, como a la prueba o pruebas que se utilizarán para su detección (*Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública 2010*). El «Documento marco sobre cribado poblacional» (*Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. 2010*), documento de referencia del SNS aprobado por todas las CC.AA., ha establecido unos criterios que sirvan de guía a los sistemas de salud de las Comunidades Autónomas para la toma de decisiones estratégicas sobre cribados, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas. Estos criterios están en sintonía con los aceptados a nivel internacional y por diferentes instituciones y sistemas sanitarios de nuestro entorno (*Wilson 1968, UK National Screening Committee 2009, Ruf 2008, Strong 2005, Holland 2006, Andermann 2010, Cerdá 2006, UK National Screening Committee, Holland 2006, Strong 2005*), y han sido consensuados con todas las comunidades autónomas dentro de los trabajos de la Ponencia sobre Cribado dependiente de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Estos criterios propuestos en el «Documento marco sobre cribado poblacional» se resumen en el Anexo II de este capítulo.

Los cribados pueden aplicarse de forma poblacional o de forma oportunista. Se considera «cribado poblacional» cuando un cribado se aplica a todas las personas residentes en la comunidad, de manera sistemática, con invitación individual de cada persona de la población objetivo y dentro del marco de un programa organizado. Es, por tanto, un proceso organizado e integrado en el

sistema de salud, en el que todas las actividades están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad.

Por otro lado, dentro de las actividades llamadas de cribado, se encuadran también las llamadas «oportunistas», que se realizan de forma aislada con carácter individual y que se ofertan dentro de los servicios de salud a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo.

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias malignas que se pueden controlar eficazmente mediante programas de detección precoz y tratamiento de lesiones precursoras, ya que no sólo evita que el cáncer alcance estadios más avanzados, sino que además puede evitar que se produzca la propia enfermedad. Es por ello que, además del clásico objetivo de los programas de cribado de cáncer como es reducir la mortalidad, se añade como otro objetivo final la reducción de la incidencia (figura 9).

Historia natural de la enfermedad

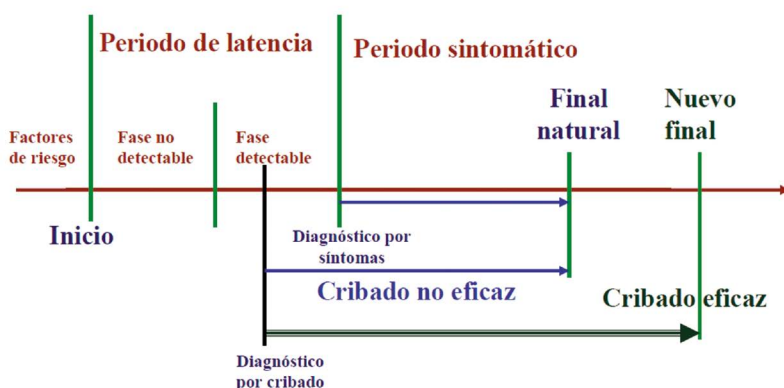


Figura 9. Cribado e historia natural del cáncer de cérvix

1.4.1. Cribado de cáncer de cérvix en España

Marco de referencia

Los documentos que enmarcan el cribado de cáncer de cérvix en el SNS son los siguientes:

- «Documento marco sobre cribado poblacional»: en diciembre de 2010, la Comisión de Salud Pública del CISNS, aprobó este documento en el que se establecen criterios que pueden servir de guía a los sistemas de salud de las Comunidades Autónomas para la toma de decisiones estratégicas sobre cribados, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas.
- Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. En el anexo II de esta norma se hace mención específica a las actividades para detectar las enfermedades en fase presintomática mediante cribado. En el punto 6. «Atenciones y servicios específicos relativos a la mujer, la infancia, la adolescencia, los adultos, la tercera edad, los grupos de riesgo y los enfermos crónicos». Incluye: Detección de grupos de riesgo y diagnóstico precoz de cáncer ginecológico y de mama de manera coordinada y protocolizada con atención especializada, según la organización del correspondiente servicio de salud.
- La Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública.
- Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.
- Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud aprobada en 2006 y actualizada en 2009. Una de sus líneas estratégicas es la detección precoz en la que se establecen recomendaciones respecto a los cribados de cáncer de mama, cáncer de cuello de útero y cáncer colo-rectal.
- La actualización de esta Estrategia en Cáncer del SNS incluye entre sus objetivos la detección precoz de cáncer de cérvix, y para ello recomienda optimizar la realización de citologías en mujeres de riesgo medio-bajo para que se efectúen según los siguientes criterios:
 - Población objetivo: mujeres asintomáticas que sean o hayan sido sexualmente activas, con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
 - Prueba de cribado: citología cervical.
 - Intervalo entre exploraciones: el intervalo recomendado será de 3-5 años.

Situación actual en España

En la Orden SSSI/2065/2014/, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030 /2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización se recoge que el cribado de

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

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

En el SNS todas las CC.AA. e INGESA se realizan cribado de cáncer de cérvix, mayoritariamente de forma oportunista, sin invitación explícita a la población diana, aprovechando el contacto de la interesada con el sistema sanitario. En la mayoría de los programas la población diana son las mujeres de 25 a 65 años, aunque en algunos el comienzo es a una edad más temprana, 20-21 años, o más avanzada, 35 años (*Documento de consenso Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2013*).

Según los datos de la encuesta de Salud del año 2012, el 63,7% de las mujeres entre 25 y 64 años se han hecho una citología en los últimos cinco años (tabla 4).

Tabla 4. Tiempo transcurrido desde la última citología vaginal (mujeres de 15 y más años) por grupos de edad

	Total	Hace 3 años o menos de 3 años	Hace más de 3 años, pero no más de 5 años	Hace más de 5 años	Nunca le han hecho una citología vaginal
Total	100,0	56,64	7,09	8,66	27,61
De 15 a 24 años	100,0	34,6	2,1	0,3	63,0
De 25 a 34 años	100,0	71,7	5,4	1,8	21,1
De 35 a 44 años	100,0	74,6	7,5	4,0	13,9
De 45 a 54 años	100,0	74,1	9,0	5,9	11,0
De 55 a 64 años	100,0	61,4	9,0	12,0	17,6
De 65 a 74 años	100,0	36,5	10,9	22,5	30,2
De 75 a 84 años	100,0	12,2	6,3	23,9	57,6
De 85 y más años	100,0	5,6	1,6	20,7	72,1

Fuente: Encuesta de Salud del SNS 2012.

Existen diferencias en cuanto al uso del cribado de cáncer de cérvix en función de la CC.AA., siendo menos frecuente su aplicación en Melilla, Cantabria, Andalucía y más frecuente en Canarias, la Rioja y País Vasco (tabla 5).

Tabla 5. Tiempo transcurrido desde la última citología vaginal (mujeres de 15 y más años) por Comunidad Autónoma

	Total	Hace 3 años o menos de 3 años	Hace más de 3 años, pero no más de 5 años	Hace más de 5 años	Nunca le han hecho una citología vaginal
Total	100,0	56,64	7,09	8,66	27,61
Andalucía	100,0	46,7	6,5	6,5	40,3
Aragón	100,0	50,9	5,9	12,7	30,5
Asturias, Principado de	100,0	50,9	7,2	11,7	30,3
Balears, Illes	100,0	59,9	9,6	8,1	22,4
Canarias	100,0	70,7	5,4	8,8	15,0
Cantabria	100,0	48,6	6,1	4,4	41,0
Castilla y León	100,0	54,7	7,5	10,5	27,3
Castilla-La Mancha	100,0	47,7	10,6	9,2	32,5
Cataluña	100,0	64,7	8,0	6,9	20,4
Comunitat Valenciana	100,0	59,5	7,3	12,4	20,8
Extremadura	100,0	51,9	5,1	4,2	38,8
Galicia	100,0	48,2	5,5	6,5	39,8
Madrid, Comunidad de	100,0	62,3	7,3	9,5	20,8
Murcia, Región de	100,0	58,9	2,9	5,0	33,2
Navarra, Comunidad Foral de	100,0	57,4	9,2	8,8	24,7
País Vasco	100,0	58,5	8,5	13,9	19,2
Rioja, La	100,0	64,0	4,9	8,4	22,7
Ceuta	100,0	55,7	6,8	7,7	29,9
Melilla	100,0	32,9	3,5	5,8	57,8

Fuente: Encuesta de Salud del SNS 2012.

Tabla 6. **Tiempo transcurrido desde la última citología vaginal (mujeres de 15 y más años) por ocupación de la persona de referencia**

	Total	Hace 3 años o menos de 3 años	Hace más de 3 años, pero no más de 5 años	Hace más de 5 años	Nunca le han hecho una citología vaginal
Total	100,0	56,64	7,09	8,66	27,61
I	100,0	69,2	7,7	7,7	15,5
II	100,0	70,4	6,2	6,3	17,1
III	100,0	63,5	6,8	7,2	22,6
IV	100,0	58,4	7,8	9,8	24,1
V	100,0	51,7	7,6	8,9	31,7
VI	100,0	47,9	6,2	9,9	35,9
No consta	100,0	33,7	5,8	12,0	48,6

Fuente: Encuesta de Salud del SNS 2012

También se identifican diferencias en el uso del cribado en función de las clases sociales, de forma que el porcentaje de mujeres que no se han sometido nunca a una citología aumenta desde las clases más favorecidas a las clases sociales más bajas (tabla 6).

En los últimos años se han realizado varios estudios (*Castells 2006, Castellsagué 2009, Puig-Tintoré 2008, Ascunce 2010, López 2013*) que han analizado y descrito la situación del cribado de cáncer de cérvix en el SNS. Sin embargo, esos datos han quedado desactualizados y no se ha considerado de utilidad su inclusión en este informe. Por otra parte, el Grupo de trabajo del cáncer de cérvix ha realizado recientemente una encuesta sobre la situación del cribado de cáncer de cérvix en las diferentes Comunidades y ciudades autónomas con datos del 2014 por lo que su publicación aportará información actualizada en relación al cribado de cáncer de cérvix sobre la situación actual en el SNS.

I.5. Recomendaciones europeas para el cribado de cáncer de cérvix

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC), financiada por el programa «Europa contra el cáncer» (Red europea de cáncer de cérvix) y el programa Europeo de Salud Pública (Red Europea del Cáncer), ha

publicado en diferentes ediciones, recomendaciones orientadas a garantizar la calidad de los cribados de cáncer de cérvix en los países europeos. La primera edición de estas directrices (Coleman 1993) estableció los principios del cribado poblacional organizado y fue fundamental en la iniciación de proyectos piloto en Europa. Se publicó una segunda edición 15 años después (Arbyn 2008) que incluyó, además, amplia información sobre detalles técnicos, así como evaluación de nuevas tecnologías, como por ejemplo: citología de base líquida, interpretación automatizada de la prueba de Papanicolau (Pap test) y pruebas para el VPH humano, así como recomendaciones sobre seguimiento, diagnóstico y tratamiento de las mujeres con citología cervical positiva. Más recientemente se han actualizado estas recomendaciones en un suplemento del documento anterior (von Karsa 2015) que incluyen un análisis actualizado de las pruebas de detección de VPH humano y su utilidad como pruebas de cribado poblacional.

Las recomendaciones más recientemente propuestas por la IARC relativas a la organización del cribado de cáncer de cérvix se resumen en la tabla 7 y figura 10:

Tabla 7. **Resumen de actualización de las recomendaciones europeas (von Karsa 2015) sobre el cribado de cáncer de cérvix**

Recomendaciones	Fuerza de recomendación
Idoneidad del VPH como prueba primaria para su uso en programas de detección del cáncer cervical	
La determinación del virus del papiloma humano (VPH) oncogénico puede utilizarse como prueba primaria en programas de cribados organizados y poblacionales, siempre y cuando se sigan las directrices para asegurar la calidad en cribados de cáncer cervical.	IA
No se recomienda la determinación de VPH oncogénico como prueba primaria fuera de un programa poblacional organizado.	VI-A
Evitación de la combinación de pruebas (VPH y citología) a cualquier edad	
Se debe de utilizar una sola prueba primaria (citología o detección del VPH oncogénico) en función de la edad.	II-A
Edad de comienzo del cribado con VPH como prueba primaria	
La determinación de VPH como prueba primaria puede usarse a partir de los 35 o más años.	I-A
El cribado rutinario con VPH primario no debe comenzar antes de los 30 años.	I-E

.../...

.../...

Recomendaciones	Fuerza de recomendación
La evidencia disponible es insuficiente para recomendar a favor o en contra del comienzo del cribado con VPH como prueba primaria en el rango de edad entre 30 y 34 años.	VI
Para el cribado fuera de los rangos de edad recomendados para la determinación de VPH como prueba primaria se debe seguir la orientación proporcionada para el cribado citológico en la segunda edición de las directrices europeas (suppl. 2 del volumen publicado previamente).	VI-A
Edad de finalización del cribado con VPH como prueba primaria	
En ausencia de evidencia sobre la edad óptima para detener el cribado basado en la determinación de VPH se recomienda cubrir al menos el límite de edad superior recomendado para el cribado citológico, (edad 60 o 65 años) siempre y cuando la mujer tenga una prueba negativa reciente.	A-II-VI
Uso de la citología como prueba primaria fuera del rango de edad para VPH	
El cribado cervical basado en la citología fuera del rango de edad para la prueba del VPH como prueba primaria debe seguir la orientación proporcionada para el cribado citológico en la segunda edición de las directrices europeas (suplemento 2 del volumen anterior).	VI-A
Intervalo del cribado tras una prueba VPH negativa	
La evidencia disponible indica que el intervalo ideal para el cribado en mujeres con determinación negativa de VPH no debería ser inferior a cinco años y puede ampliarse hasta a 10 años dependiendo de la edad y la historia de cribado.	I-A III-C
Manejo de las mujeres que presentan resultados no adecuados en la prueba primaria con VPH	
Algunas mujeres que acuden al cribado de cáncer de cérvix pueden preferir no ser examinadas con VPH. Si la mujer rechaza la prueba VPH se puede realizar una citología.	VI-C
Las mujeres que no acuden y que presenten un resultado de la prueba VPH técnicamente inadecuado deberían ser invitadas a una nueva recogida de muestra, o a una citología sin toma adicional de muestra si esto es técnicamente factible y la mujer lo prefiere.	VI-A VI-B
Manejo de las mujeres tras un resultado positivo de la prueba primaria con VPH	
Los programas de cribado cervical utilizando la prueba del VPH como prueba primaria deben adoptar políticas específicas de triaje, remisión y repetición de la prueba en mujeres con resultados positivos. Las políticas deben incluir orientación sobre cuándo deberían invitarse a las mujeres con positivos resultados de la prueba del VPH a volver al cribado de rutina.	VI-A

.../...

.../...

Recomendaciones	Fuerza de recomendación
Los programas de detección deben supervisar cuidadosamente la gestión de las mujeres infectadas por VPH. El seguimiento debe contar con el consentimiento de cada mujer y con el posterior seguimiento de los resultados primarios positivos, así como resultados de triaje, remisión, colposcopias, biopsias y tratamiento de lesiones precancerosas.	VI-A
Las políticas de triaje, remisión y de repetición de las pruebas deben de ser revisadas regularmente y si es necesario cambiadas teniendo en cuenta los resultados de la monitorización y la evidencia disponible.	VI-A
Pruebas secundarias	
<i>Triaje con citología</i>	
Las mujeres con resultados positivos para VPH oncogénico en la prueba primaria del cribado deben de ser evaluadas sin demora con citología cervical (traje con citología). La prueba de citología debe utilizar preferiblemente la muestra recogida durante la visita de cribado con VPH.	I-A VI-A
No se recomienda la derivación directa a colposcopia.	I-D
Dependiendo del resultado de la citología de triaje, la mujer con VPH positiva deberá ser derivada a repetir las pruebas o a citología.	I-A
Los laboratorios y práctica profesional que prestan servicios de citología, colposcopia y la histopatología en el triaje con citología en el cribado con VPH como prueba primaria deben de cumplir con las directrices europeas para la garantía de calidad en cáncer cervical (en el Cap. 3-6 segunda edición) para el aseguramiento de la calidad.	VI-B
<i>Derivación de las mujeres con lesiones cervicales pre-invasiva o más severas en el triaje con citología</i>	
Las mujeres que presentan ASC-H (células escamosas atípicas siendo no descartable la lesión escamosa de alto grado), HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado), AIS (adenocarcinoma in situ) o hallazgos más severos deben ser referidos a colposcopia sin realizar ulteriores exámenes o pruebas.	III-A
<i>Derivación de las mujeres con lesiones cervicales de bajo grado en el triaje con citología</i>	
Las mujeres con ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado), AGC (células glandulares atípicas) o LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) en el triaje después de una prueba primaria inicial con VPH en un episodio de cribado puede ser seguida mediante repetición de las pruebas, preferiblemente después de seis a 12 meses, o ser referida directamente a colposcopia.	VI-C

.../...

.../...

Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<i>Derivación de las mujeres con citología negativa en el triaje inicial</i>	
A las mujeres con citología negativa (negativa para anomalía epitelial) en el triaje después de una prueba primaria inicial de VPH en un episodio de cribado se les debe repetir la prueba en un intervalo más corto que el intervalo de cribado habituales, pero al menos de 6-12 meses después. No se recomienda la derivación directa a colposcopia en las mujeres con citología de triaje negativa.	VI-A I-D
<i>Manejo de la repetición de las pruebas a las mujeres</i>	
La prevalencia del VPH así como la calidad y organización del cribado afectan a la eficiencia, a la efectividad y a la adecuación del manejo de las mujeres en la repetición de las pruebas. Deben de tenerse en cuenta estos factores a la hora de revisar los protocolos de manejo para repetir las pruebas. En general, se recomienda VPH con citología en el seguimiento a los 12 meses. La utilización únicamente de VPH o citología son también alternativas aceptables.	VI
<i>Tipo de pruebas e intervalo en la repetición</i>	
La repetición de la citología al menos tras seis a 12 meses es una alternativa aceptable a la repetición del VPH.	III-B
Se debe repetir la determinación de VPH con o sin triaje con citología en las mujeres que tienen una prueba VPH positiva y una citología normal (negativa para anomalías epiteliales) en el cribado primario preferiblemente tras un intervalo de al menos 12 meses.	III-B
<i>Protocolos para el uso de la determinación de VPH con citología en la repetición de pruebas</i>	
Las mujeres deben ser referidas a colposcopia si presentan ASC-US en la citología de triaje tras repetición de la determinación de VPH o lesiones más severas.	VI-B VI-A
Las mujeres que presentan una citología de triaje negativa tras repetir la determinación de VPH debe de seguir una de las siguientes opciones: – Ser referida a repetir una segunda repetición de las pruebas tras 12 meses al menos. – Ser referida a colposcopia – Ser referida al cribado de rutina	VI-B
Las mujeres con una prueba VPH repetida negativa deben de volver al cribado de rutina. No se precisa realizar citología de triaje en estas mujeres.	III-A III-E
<i>Protocolos cuando en la repetición de las pruebas se usa únicamente la citología</i>	
Las mujeres que en la repetición de las pruebas presentan con ASC-US o lesiones más severas deben de ser referidas a colposcopia.	VI-B

.../...

.../...

Recomendaciones	Fuerza de recomendación
Las mujeres que en la repetición de las pruebas presentan citología normal deben de ser referidas al cribado de rutina.	III-A
<i>Protocolos cuando en la repetición de la pruebas se usa únicamente la determinación de VPH</i>	
Las mujeres que presentan un resultado negativo de la repetición de la prueba de VPH deben de ser remitidas al cribado de rutina.	II-A
Las mujeres que presentan un resultado positivo de la repetición de la prueba de VPH deben de ser remitidas a colposcopia.	II-C
<i>Auto-toma en los programas de cribado con determinación de VPH como prueba primaria</i>	
La validez clínica de la determinación de VPH como prueba primaria en las muestras recogidas por auto-toma es suficiente para llevar a cabo cribados poblacionales organizados en las mujeres que no han acudido a la invitación personal y los recordatorios.	III
<i>Selección de las pruebas VPH adecuadas como pruebas primarias en el cribado de cáncer de cérvix</i>	
Los programas de cribado de cáncer de cérvix deberían adoptar sólo pruebas primarias de VPH si han sido validadas mediante demostración de su reproducibilidad, alta sensibilidad consistente para lesiones CIN2+ y CIN3+, y sólo una detección mínima de infecciones por VPH clínicamente irrelevantes y transitorias.	VI-A
<i>Implementación de pruebas primarias de VPH en los programas de cribado de cáncer de cérvix</i>	
Los principales programas de cribado con determinación de VPH como prueba primaria deben seguir la orientación en las Guías europeas, segunda edición, que son relevantes para cualquier programa de cribado de cáncer cervical independientemente del método de prueba primaria utilizado. La orientación pertinente incluye recomendaciones sobre la organización del programa, planificación, monitorización y evaluación, comunicación, aseguramiento de la calidad del proceso completo de cribado incluyendo la recogida de las muestras, la interpretación histopatológica y clasificación del tejido cervical y manejo de lesiones detectadas.	VI-A
Tanto las pruebas de citología cervical, como las pruebas de VPH deberán ser solamente realizadas a partir de muestras procesadas y analizadas en laboratorios acreditados por organismos de acreditación autorizados y conforme a las normas internacionales. El laboratorio deberá realizar un mínimo de 10.000 pruebas anuales.	VI-A

.../...

.../...

Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<p>Cualquier decisión relativa a la implementación de la determinación de VPH como prueba primaria en el cribado del cáncer cervical debería tener en cuenta factores económicos y considerar el correcto uso de la prueba según lo especificado en las instrucciones del fabricante y de acuerdo a las recomendaciones de este suplemento:</p> <ul style="list-style-type: none">- Los factores económicos a considerar en la planificación y en los posteriores pasos en la implementación del programa salud incluyen la prevalencia de las infecciones por VPH; la carga de la repetición de las pruebas, colposcopias y los tratamientos de los CIN resultantes de la prueba del VPH; y la calidad y el impacto de la citología programas de detección ya existente.- Deben realizarse evaluaciones para determinar los grupos de población diana óptimos y los intervalos de cribado en base a las pruebas y a los protocolos seleccionados.- Deben garantizarse la viabilidad y sostenibilidad del programa a través de la adecuación de los recursos y de la coordinación, incluyendo la coordinación, planificación, viabilidad y estudios piloto e implementación de un sistema de control de calidad en cada país o región.	VI-B

Fuente: von Karsa 2015.

Estrategia cribado cáncer cervix 35 a 65 años

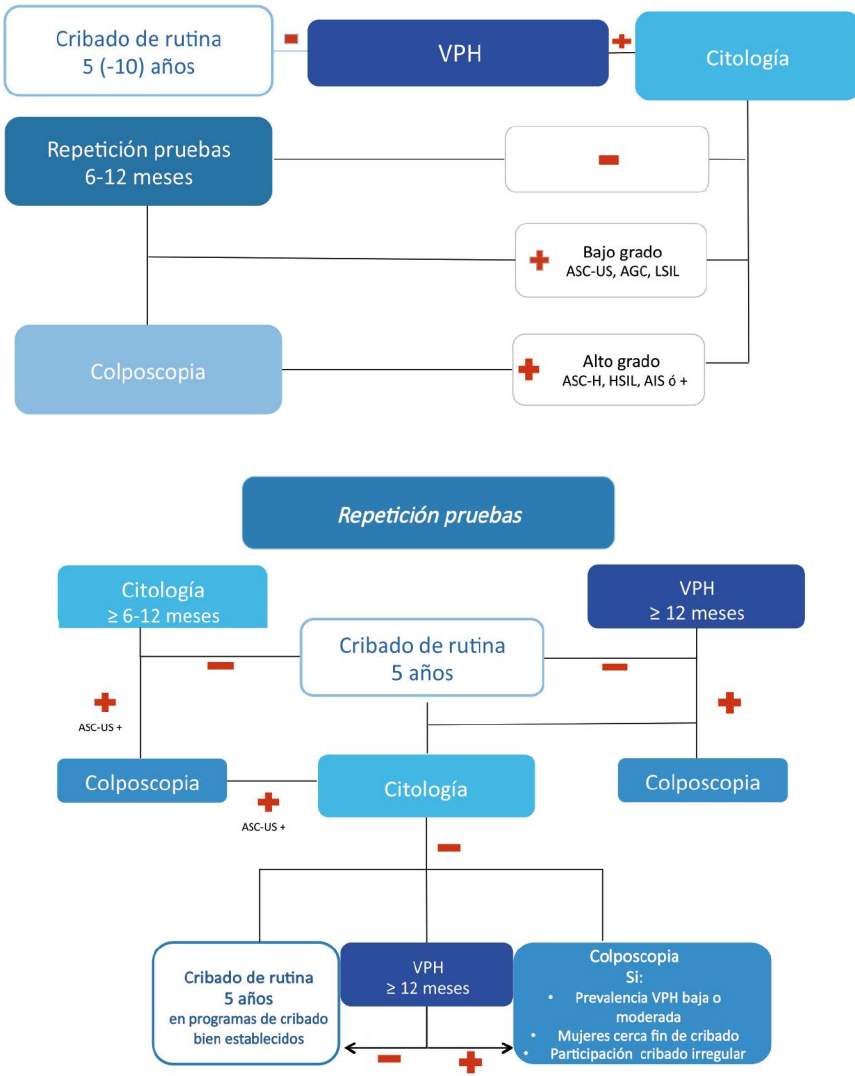


Figura 10. Estrategia para el cribado de cáncer de cervix para mujeres de 35 a 65 años

II. Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación se ha realizado a instancias del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología con el fin de disponer de un análisis de la evidencia actual sobre la efectividad clínica y coste de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo la recomendaciones europeas (prueba / intervalo) en relación a la situación actual en el marco del SNS.

El desarrollo de este informe se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito en el año 2014 por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El Grupo de trabajo sobre concreción de cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud para cribado de cáncer, recomendó que todas las actividades de cribado que se incluyan en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud, se realicen en el marco de programas organizados de carácter poblacional, haciendo una mención especial al cribado de cáncer de cuello de útero.

En este sentido señala en su informe que en España, el cáncer de cérvix es un tumor con una baja incidencia y mortalidad. En parte, esta situación se atribuye a la realización de citologías cervicovaginales en un alto porcentaje de mujeres en España desde hace varias décadas. Tradicionalmente estas pruebas se han realizado con carácter individual desde diferentes servicios sanitarios (atención primaria, centros de atención a la mujer etc.). Asimismo, hace referencia a que la reciente introducción de la vacuna frente al VPH, así como las técnicas de detección del VPH, van a implicar una modificación a medio plazo de las bases con las que hay que realizar este cribado (población objetivo, prueba de cribado, intervalo entre exploraciones) así como la forma de ofertarlo.

Muy recientemente, en la Unión Europea un grupo de expertos ha actualizado la guía de calidad del cribado de cáncer de cérvix en cuyo borrador (von Karsa 2015) incluyen recomendaciones para mejorar los programas

de cribado de este tipo de cáncer en los países de la Unión Europea, teniendo en cuenta este nuevo escenario.

Por este motivo, el grupo de trabajo consideró recomendar que continúe la prestación de este servicio tal y como se está realizando hasta ahora, teniendo en cuenta los criterios establecidos respecto a la población objetivo, la prueba de cribado y el intervalo de la misma y así se recogió en la Orden SSSI/2065/2014/, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030 /2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Esta norma recoge que el cribado de cáncer de cérvix con carácter general se realizará aplicando los siguientes criterios:

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

No obstante, el Grupo de Trabajo seguirá trabajando en esta línea al objeto de poder actualizar esta propuesta de acuerdo con las recomendaciones europeas así como de los informes que elabore de la Red de Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

III. Objetivos

El objetivo general de este informe es evaluar el impacto que tendría la implementación de las recomendaciones europeas para el sistema de cribado del cáncer de cérvix en el SNS.

III.1. Objetivos específicos

1. Analizar la efectividad y seguridad del cribado de cáncer de cérvix poblacional frente al cribado oportunista. Analizar la efectividad y seguridad de la propuesta europea de cribado (citología cada tres años en mujeres entre 25 y 34 años, determinación de VPH y triaje con citología en mujeres de 35 o más años).
2. Analizar las implicaciones organizativas que supone la implementación de las recomendaciones europeas.
3. Analizar los costes y estimar el impacto presupuestario de la implantación de un programa poblacional y con detección de VPH como prueba primaria.

III.2. Preguntas de investigación

Estos objetivos se concretan en las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es el impacto esperado de la implantación de un cribado poblacional del cáncer de cérvix en un contexto sin y con cribado oportunista?
2. ¿Cuál es el impacto esperado de la implantación de un cribado con estrategia basada en citología para menores de 35 años y determinación de VPH como prueba primaria y triaje con citología en mujeres de 35 a 65 años?
3. ¿Cuáles son los aspectos organizativos importantes cuando se implementan programas de detección del cáncer siguiendo las recomendaciones europeas?
4. ¿Qué recomendaciones se pueden dar a los tomadores de decisión de un país europeo que quieran iniciar o mejorar un programa de detección del cáncer en base a la experiencia en otros países?
5. ¿Cuál es el coste de la implementación en el SNS del cribado de cáncer de cérvix de acuerdo con las recomendaciones europeas?

IV. Metodología general

IV.1. Metodología aplicada a las preguntas 1 a 4

Se ha realizado una búsqueda de la evidencia *de novo* y se han seleccionado aquellos estudios que aportan mayor nivel de evidencia en base a su diseño (de más a menos nivel de evidencia: ensayos clínicos aleatorizados, estudios controlados no aleatorizados, estudios de cohortes, estudios caso-control, series de casos) y en base a su correcto desarrollo metodológico.

En las preguntas en las que ha sido posible, se ha realizado un análisis cuantitativo (metaanálisis) de la evidencia disponible. En caso contrario, se ha analizado y sintetizado la evidencia de forma cualitativa.

Para la clasificación del nivel de evidencia se ha manejado la misma clasificación aplicada por la IARC en sus recomendaciones con el propósito de favorecer la comprensión del informe.

IV.2. Metodología aplicada para responder a la pregunta de investigación 5

El análisis de costes se ha llevado a cabo desde la perspectiva del financiador del Sistema Nacional de Salud. Se han calculado los costes directos relacionados con un programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix realizado de acuerdo con las recomendaciones del IARC, y con un programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix como el que realizan las distintas CC.AA.

IV.3. Referencias

Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déryc V. Revisiting Wilson and Junger in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Org | April 2008, 86 (4). [consultado: 20 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112.pdf>

Ascunce Elizaga Nieves. En apoyo a la inversión en cribado. Gac Sanit [revista en la Internet]. 2013 Ago [citado 2015 Feb 06]; 27(4): 369-371. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112013000400017&lng=es. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2013.03.008>.

- Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M et al. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol.* 2010;21:43-51.
- Baldauf JJ y cols. Comparison of the risk of cytologic surveillance of women with atypical cells of low-grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76: 193-9.
- Bosch FX, Castellsague X, Muñoz N, de Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Navarro C, Vergara A, Ascunce N, Guerrero E, Shah KV. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1060-7.
- Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013 Mar 1;132(5):1133-45.
- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer.* 2002;38:99 – 166.
- Bruni L, Brotons M, Albero G, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report 2014-08-22. [Data Accessed]
- Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01.
- Castellsague 2002: Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002;89:191-9.
- Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix in Spain. *J Low Genit Tract Dis.* 2009 Jan;13(1):38-45.
- Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, Palacios S, San Martín Rodríguez M, Serradell L, Torcel-Pagnon L, Cortes J; CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012 Jun;84(6):947-56.
- Coleman D et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *Eur J Cancer.* 1993;29A,Supl.4:1-30.
- Drolet M, Laprise JF, Boily MC, Franco EL, Brisson M. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer.* 2014 May 1;134(9):2264-8.

- Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social 2010. En <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
- Franco EL, Villa LL, Richardson H y cols: Epidemiology of cervical human papillomavirus infection. En: Franco EL, Monsonégo J (eds). *New Developments in Cervical Cancer Screening Prevention*. Oxford, UK: Blackwell Science 1997; 14-22.
- García-Closas R, Castellsague X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005;117:629-37.],
- Hellberg D y cols: Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology. Frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;53: 148-51.
- Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado Poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. Documento aprobado por la 177ª Comisión de Salud Pública celebrada el 15 de diciembre de 2010.
- Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE y cols. Persistence of type specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis.* 1994; 169: 235-40./ Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP y cols. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999; 180: 1415-23.
- Holland WW, Stewart S, Masseria C. Policy brief: screening in Europe [en línea]. Geneva: World Health Organization, European Observatory on Health Systems and Policies; 2006. [consultado: 20 de marzo de 2015] Disponible en: <http://www.euro.who.int/Document/E88698.pdf>.
- Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T: Natural History of Displasia of the Uterine Cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(3): 252-8.
- IARC Working Group on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Human Papillomavirus. Vol 64 of IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1995.
- Jensen AB, Lancaster WD: Papillomavirus and human cancer. Boca Raton: CRC Press, 1990.
- Lethinen M, Dillner J, Kmekt P y cols: Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma: a nested case-control study. *BMJ.* 1996; 312: 537-9.

- Lorincz AT, Reid R, Jenson AB y cols. Human Papillomavirus Infection of the cervix: relative risks association of 15 common anogenital tipos. *Obstet Gynecol* 1992;79: 328-37.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe del grupo de Expertos sobre Concreción de Cartera Común de Servicios para Cribado de Cáncer. Madrid, junio de 2013
- López García-Asenjo JA, Granados Carreño R. Libro Blanco 2013 de la Anatomía Patológica en España.
- McCredie MR, Sharples K, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg D C. Natural History of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:425-34
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359:1085-92.
- Muñoz N et al. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24S3:1-10.
- Muñoz N, Bosch FX, Desanjose S y cols. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992; 52:743-9.
- Nasiell K y cols. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 1986; 67:665-9.
- Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993; 12: 186-92.
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* 2001; 37 Suppl 8:S4 – 66.
- Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Muñoz N. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* 2003; 14:805-14.]
- Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, Méndez C, Bosch FX. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis.* 2008 Apr; 12(2):82-9.
- Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 1967; 10:748-84.
- Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131-3ç.

- Rocío Martín López. Tesis doctoral: estudio de la adherencia al cribado del cáncer ginecológico en España y factores predictores. Facultad de ciencias de la salud de la Universidad rey Juan Carlos I; 2011.
- Ruf M, Morgan O. Diagnosis and screening [en línea]. En: HealthKnowledge Public Health Textbook. UK Department of Health, 2008. [consultado: 12 febrero de 2010]. Disponible en: <http://www.healthknowledge.org.uk/public-health-text-book/disease-causation-diagnostic/2cdiagnosis-screening>
- Strong K, Wald NJ, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*. 2005; 12:12.
- Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN y cols. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85: 958-64.
- Serman F. Cáncer cérvico-uterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002; 67(4):318-23.
- Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1840-50.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287:2114-9
- Torné Bladé A, del Pino Saladríguez M, Cusidó Gimferrer M, Alameda Quítillet F et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol*. 2014;47(1):1-43
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S1-15.;
- UK Screening Portal. UK National Screening Committee. Policy Review Process. Programme appraisal criteria. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme [en línea]. UK National Screening Committee; 2009. [consultado: 20 de abril de 2015] Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria>
- von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & Anttila A (2015). Executive summary. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp.XIII–XXIV(In press).

Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology of cervical histopathology and its implications for Management of high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1465-1471

Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1968 Oct;65(4):281-393.

V. Impacto de la implantación de un programa poblacional para el cribado de cáncer de cérvix

V.1. Introducción

V.1.1. Definiciones

Dentro de las actividades llamadas de cribado se encuadran también aquellas que se realizan de forma aislada con carácter individual (también llamado «cribado oportunista») y que se ofertan dentro de los servicios de salud a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo. En contraposición, se considera «cribado poblacional» cuando esta actividad preventiva se aplica a todas las personas residentes en la comunidad, de manera sistemática, con invitación individual de cada persona de la población objetivo y dentro del marco de un programa organizado. Es, por tanto, un proceso organizado e integrado en el sistema de salud, en el que todas las actividades están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad. El cribado debe ser un proceso continuo y no una prueba puntual. (*Grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer 2013*).

V.2. Método

La pregunta de investigación planteada en este apartado es: **«¿Cuál sería el impacto esperado de la implantación de un cribado poblacional del cáncer de cérvix en un entorno en el que se aplica habitualmente un cribado oportunista?»**

Esta pregunta de investigación se ha estructurado en formato PICO(S) con el fin de facilitar la definición de la estrategia de búsqueda:

– *P: Población de estudio:* mujeres asintomáticas de 25 a 65 años.

– *I: Intervención a estudio:*

La intervención evaluada ha sido la aplicación de un cribado de cáncer de cérvix «poblacional», entendiéndose como tal el que cumple las siguientes características:

- se aplica a todas las personas de la población diana residentes en la comunidad,
- se aplica de manera sistemática, con invitación individual de cada persona de la población objetivo
- se realiza dentro del marco de un programa organizado.

– *C: Intervención de comparación:*

La intervención de comparación es el cribado de cáncer de cérvix «oportunisto», entendiéndose como tal el que cumple las siguientes características:

- se realiza de forma aislada con carácter individual
- se oferta dentro de los servicios de salud a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo.

– *O: Resultados de relevancia clínica:* se han considerado relevantes las siguientes variables de resultado:

- Mortalidad general.
- Mortalidad por cáncer de cérvix.
- Incidencia de cáncer de cérvix invasivo.
- Incidencia de displasia intraepitelial CIN3 o grado equivalente.
- Incidencia de carcinoma *in situ* (CIS).
- Incidencia de displasia de alto grado CIN3+ (término que engloba las lesiones CIN3, CIS y cáncer invasivo), siempre que los resultados para los componentes individuales se informen por separado.
- Incidencia de displasia de grado moderado (CIN2 y lesiones equivalentes).
- Incidencia de displasia de grado moderado o más severo CIN2+ (término que engloba CIN2, CIN3, CIS y cáncer invasivo).
- Sensibilidad y especificidad, valores predictivo positivo, valor predictivo negativo de las pruebas.
- Efectos adversos resultantes, directa o indirectamente del cribado, incluyendo los resultados falsos positivos y sobre-diagnóstico (por ejemplo, conizaciones y otras terapias).
- Calidad de vida relacionada con la salud así como aspectos psicosociales si se han medido con instrumentos validados.

– *S: Tipos de estudios:*

Se han incluido ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios observacionales de calidad metodológica media o alta valorados según los criterios de la herramienta FLC 2.0.

Se han incluido estudios con periodos de seguimiento de un año o más y que analizan la implantación de programas organizados en contextos en los que existía previamente un cribado de tipo oportunista.

Se han incluido estudios finalizados y aceptados para publicación en revistas científicas con revisión por pares.

Se han considerados ‘relevantes’ aquellos artículos que han analizado un programa de cribado organizado específico, han valorado aspectos específicamente aplicables a los programas organizados (registro de la población, contratación, retiro y mecanismo de seguimiento, aseguramiento de la calidad, evaluación), o han comparado métodos de cribado organizado y espontáneo.

V.2.1. Identificación de estudios

Para responder a esta pregunta de investigación se ha realizado una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y CANCERLIT de estudios publicados hasta el 30 de septiembre de 2014. Se han mantenido activas alertas para identificar estudios hasta abril de 2015. De forma complementaria, se han revisado las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. Los detalles sobre la estrategia de búsqueda se especifican en el Anexo 1.

V.2.2. Selección de los estudios

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, se ha revisado el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica. Asimismo, se ha recuperado el texto completo de las referencias que carecían de datos suficientes para su valoración en título y resumen. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se han aplicado los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados a texto completo.

V.2.3. Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión

- *Según la población a estudio*: estudios que analizan mujeres asintomáticas.
- *Contexto*: existencia previa de un cribado de tipo oportunista.
- *Según la intervención a estudio*: estudios que valoran programas de cribado de cáncer de cérvix «poblacional», entendiendo como tal el que cumple las características detalladas en el apartado 2.1.1.
- *Según la intervención de comparación*: estudios que utilizan como referencia la aplicación de un cribado de cáncer de cérvix «oportunistta», entendiendo como tal el que cumple las características detalladas en el apartado 2.1.1.
- *Según los resultados analizados*: estudios que analizan al menos una de las siguientes variables de resultado:
 - Mortalidad general.
 - Mortalidad por cáncer de cérvix.
 - Incidencia de cáncer de cérvix invasivo.
 - Incidencia de displasia intraepitelial CIN3 o grado equiparable.
 - Incidencia de carcinoma *in situ* (CIS).
 - Incidencia de displasia de alto grado CIN3+ (variable que engloba las lesiones CIN3, CIS y cáncer invasivo), siempre que los resultados para los componentes individuales se informen por separado.
 - Incidencia de displasia de grado moderado (CIN2 y lesiones equivalentes).
 - Incidencia de displasia de grado moderado o más severo CIN2+ (engloba CIN2, CIN3, CIS y cáncer invasivo).
 - Rendimiento del cribado: sensibilidad y especificidad, valores predictivo positivo, valor predictivo negativo de las pruebas.
 - Efectos adversos resultantes directa o indirectamente del cribado, incluyendo los resultados falsos positivos y sobre-diagnóstico (por ejemplo, conizaciones y otras terapias).
 - Calidad de vida relacionada con la salud así como aspectos psicosociales si se han medido con instrumentos validados.
- *Según el tipo de estudio*:
 - ECA y estudios observacionales comparativos de calidad metodológica media o alta según los criterios de la herramienta FLC 2.0.
 - estudios con un periodo de seguimiento igual o mayor a un año.
 - estudios finalizados y aceptados para publicación en publicaciones científicas con revisión por pares.

- *Según el idioma de publicación:* se han incluido artículos publicados en español, inglés, alemán, francés, italiano o portugués.
- *Según la fecha de publicación:* se han incluido artículos publicados hasta el 30 de septiembre de 2014.

Criterios de exclusión

No se han incluido revisiones narrativas, comunicaciones a congresos.

V.2.4. Evaluación de la calidad

La calidad metodológica de los estudios incluidos ha sido evaluada mediante el Software FLC 2.0 (www.lecturacritica.com) desarrollado y validado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) (López de Argumedo 2006).

V.2.5. Extracción y síntesis de los datos

Todos los estudios incluidos han sido sintetizados en tablas de evidencia específicas para cada tipo de estudio mediante el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) (www.lecturacritica.com).

V.3. Resultados

V.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se resumen en el diagrama de flujo de la figura 11.

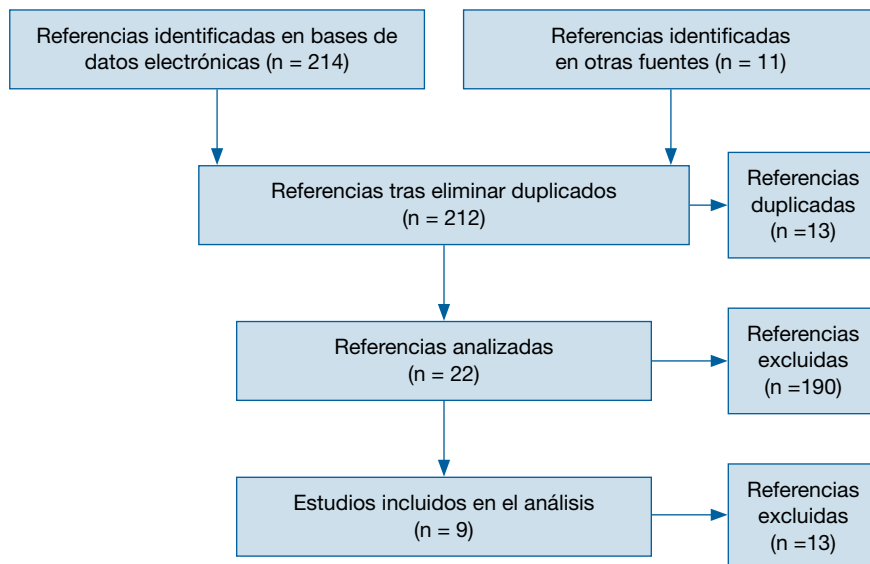


Figura 11. **Resultados de la búsqueda bibliográfica**

V.3.2. Resultados sobre efectividad

Efectividad del cribado de cáncer de cérvix en contextos sin cribado previo

Una RS de reciente publicación y calidad metodológica alta (Peirson 2013) analiza la efectividad del cribado de cérvix frente a la ausencia de cribado. La evidencia analizada en la RS de Peirson *et al.* incluye un ECA (Sankaranarayanan 2009) que estudió la mortalidad y la tasa de incidencia del cáncer de cérvix en 131.746 mujeres con edades entre 30 y 59 años procedentes de 52 aldeas rurales de India, en mujeres asignadas al azar a la realización o no de un programa de cribado con determinación de VPH,

citología o inspección visual. La RS de Peirson incluye, además, un estudio de cohortes con seguimiento de tres años (*Herbert 1996*) realizado en 116.022 mujeres de edades comprendidas entre los 25 y 69 años, con el fin de examinar la incidencia de cáncer cervical invasivo (por cada 100.000 mujeres año a riesgo) y el riesgo de padecerlo en función de su participación o no en un cribado poblacional. En el análisis se han incluido también en estudios caso-control (*Aristizabal 1984, Berrino 1986, Clarke 1979, Herrero 1992, Nieminen 1999, Andrae 2008, Decker 2009, Henández-Avila 1998, Hoffman 2003, Jiménez-Pérez 1999, Makino 1995, Talbott 1995*) que han examinado en mujeres diagnosticadas de cáncer (casos) que se compararon con un grupo de mujeres sin esa enfermedad (controles). El metaanálisis de los datos de estos 12 estudios (4.800 casos y 18.000 controles) demostró un menor riesgo de padecer cáncer cervical invasivo en las mujeres expuestas a cribado [RR 0,35 (IC 95% 0,30-0,41); $p < 0,00001$]. Sin embargo, estos resultados ponderados deben de ser considerados con prudencia dado que existía una heterogeneidad significativa entre los estudios ($\text{Chi}^2=50,98$, $\text{df}=12$; $p < 0,00001$; $I^2=76\%$) (**Nivel de evidencia: IV**).

Una RS publicada por Madlensky *et al.* (*Madlensky 2003*), incluye varios estudios procedentes de países del Norte de Europa. La mayor reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix se ha observado en Islandia (67 y 76% respectivamente) y en Finlandia (75 y 73%). La menor reducción entre estos países se ha observado en Dinamarca (54 y 55%) y en Noruega (34 y 43%), habiendo obtenido Suecia resultados intermedios (*Sigurdsson et al. 1993*) (**Nivel de evidencia: III**).

Efectividad de la implantación de un cribado organizado poblacional en contextos con cribado oportunista

El estudio de Quinn *et al.* (*Quinn 1999*) valoró el impacto que tuvo la introducción paulatina del cribado poblacional organizado en mujeres entre 20 y 64 años en Inglaterra desde el año 1988 hasta alcanzar una cobertura del 85% en 1994. Para ello realizaron un análisis de tendencias y observaron que durante el periodo de 1971 hasta mediados de los años 80 la incidencia se mantuvo entre 14 y 16 /100.000 y que ésta disminuyó durante los cinco años siguientes a la implantación del modelo organizado hasta 10/100.000, lo que supone un descenso del 35%. En cuanto a la mortalidad, ésta fluctuó durante el periodo de 1950 a 1987 entre 11,2/100.000 y 6,1/100.000 y fue descendiendo desde la implantación del programa organizado hasta alcanzar una tasa de 3,7/100.000 en 1997, lo que supone un descenso del 58% (**Nivel de evidencia: III**).

Tabla 8. Principales características de la RS de Pearson et al.

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: PEIRSON 2013	<p>Objetivos: Responder a estas tres preguntas de investigación:</p> <ol style="list-style-type: none"> ¿Cuál es el efecto del cribado en la incidencia y mortalidad de cáncer cervical invasivo del cáncer cervical? ¿Cómo afecta el intervalo de detección a la incidencia y mortalidad de cáncer cervical invasivo? ¿Cómo afecta la edad en la cual se inicia el cribado en la incidencia y mortalidad de cáncer cervical invasivo? <p>Periodo de búsqueda: desde 1995 hasta abril de 2012</p> <p>Diseño: ECA y estudios observacionales controlados</p>	<p>Población: Mujeres asintomáticas entre 15 y 70 años con antecedentes de actividad sexual</p>	<p>Intervención: Citología cervical convencional/ citología líquida/ VPH ADN</p>	<p>Comparación: No cribado</p>	<p>Resultados N° de estudios y pacientes: un ECA, dos estudios de cohortes, 18 casos-control. 14 de estos estudios (se utilizaron para el análisis de la efectividad, 14 para el intervalo y cuatro para la edad).</p>	<p>Conclusiones Las pruebas disponibles apoyan la conclusión de que el cribado de cáncer de cérvix tiene efectos protectores y se asocia con una reducción de los resultados relevantes analizados.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

En Helsinki (Finlandia) (*Nieminen, 1999*) el riesgo de padecer cáncer invasivo fue un 62% menor en las mujeres a las que se realizó un cribado poblacional organizado con citología Papanicolau comparado con las mujeres sin cribado [OR 0,38 (IC 95% 0,26-0,56)] y 28% menor para las que siguieron un cribado oportunista [OR 0,72 (IC 95% 0,42-1,25)], por lo que estiman que un cribado poblacional puede duplicar la disminución del riesgo de padecer cáncer de cérvix invasivo frente al cribado oportunista. Sin embargo, hay que señalar que esta estimación no es estadísticamente significativa, lo que no permite descartar que sea debida al azar (**Nivel de evidencia: IV**).

El estudio publicado por Peto et al. (*Peto 2004*) analizó la tendencia de la mortalidad por cáncer de cérvix en Inglaterra y Gales y 38 países de Europa, Norte América y Australia. En Inglaterra y Gales estimaron que un 40% de las mujeres menores de 40 años habían sido valoradas por un cribado oportunista previamente a la implantación del programa poblacional. La disminución estimada de la mortalidad por la implantación del programa organizado fue de 30% y calcularon que entre 1 a 5% de las mujeres menores de 50 años de Inglaterra y Gales hubiesen fallecido por cáncer de cérvix y 3% hubiesen contraído la enfermedad si no se hubiese implantado el programa. El coste global del programa en estas regiones fue de 150 millones de libras por año y evitó 4.500 muertes por año lo que supone un coste por vida salvada de 36.000£ y de 18.000£ por cáncer evitado (**Nivel de evidencia: IV**).

El análisis realizado por Nygard et al. (*Nygarde 2002*) analizó la efectividad de la introducción del programa de cribado organizado en Noruega en 1995 en mujeres entre 25 y 69 años mediante prueba de Papanicolau cada tres años. Se realizó una estimación indirecta del impacto mediante análisis de tendencias y se comparó el periodo anterior al cribado con los dos primeros periodos de implantación (1995-1997 y 1998-2000). Además, se estimó directamente el impacto mediante una regresión logística. Como resultado se observó que durante el periodo 1998-2000, es decir, entre tres y cinco años tras la implantación del programa organizado, la incidencia del cáncer de cérvix invasivo disminuyó un 22% para el carcinoma escamoso, no así para el adenocarcinoma (**Nivel de evidencia: IV**).

Un estudio realizado en la región de Nueva Galés del Sur (Australia) (*Taylor 2006*) analizó la tendencia de las tasas de incidencia del cáncer invasivo de cérvix desde 1972 y 2001 comparando el efecto producido por la introducción de la cobertura universal en 1975 en Australia y de la implementación de un programa organizado de cáncer de cérvix en 1990. Durante los 30 años de seguimiento se observó una disminución de la incidencia y la mortalidad del cáncer de cérvix de un 50% y un 60% respectivamente y un aumento de la supervivencia a los cinco años. La introducción del programa organizado produjo una disminución de la incidencia de un 35% a lo largo

de nueve años y un descenso del 20% de la mortalidad durante un periodo de seis años (**Nivel de evidencia: IV**).

Otro estudio ha analizado el efecto de la implantación de los programas de cribado en los países del Norte de Europa (*Bray 2005*) y ha demostrado una clara reducción de la incidencia del cáncer escamoso de cérvix en las mujeres de Finlandia y Suecia desde los años 60, lo que se interpreta como el efecto de la implantación de programas organizados de cribado en 1963 y 1964 respectivamente. El cribado oportunista fue introducido en Dinamarca y Noruega en 1967, observándose como consecuencia un descenso de la incidencia en 1979 y 1975 respectivamente, pero este efecto es achacable al cribado oportunista, ya que el programa nacional coordinado no se implantó hasta mediados de los 90. A partir de la implantación del programa poblacional se observó una disminución de la incidencia del cáncer de cérvix en un 22% en dos años. En el Reino Unido se observó una disminución de la incidencia desde los años 80 y, particularmente durante los años 90, probablemente como resultado de las mejoras realizadas en 1988 en el programa de cribado del sistema nacional de salud. Los autores de este estudio han llamado la atención sobre los aumentos sustanciales de la incidencia del cáncer de cérvix detectados en países en los que no están implantados programas organizados, como España y particularmente Eslovenia, país en el que se detectó un aumento regular de la incidencia superior al 5% anual (tabla 9) (**Nivel de evidencia: IV**).

Tabla 9. **Impacto en la incidencia de CC invasivo y en la mortalidad por la implementación de un programa de cribado organizado en un contexto con cribado oportunista**

Estudio	País	Tasa incidencia cáncer invasivo (/100.000 año)	Disminución incidencia	Tasa mortalidad (/100.000 año)	Disminución tasa mortalidad
Quinn 1999	UK	1971-1985: 14-16 1994: 10	35% (4 años)	1950-1987: 11,2-6,0 1997: 3,7	58%
Nygard 2002	Noruega	12,1 9,9	22% (3-5 años)		
Peto 2004	Inglaterra y Gales				30% (se evita muerte de 1 a 5% de mujeres < 50 años)
Taylor 2006	Australia		35% (9 años)		20% (6 años)

.../...

.../...

Estudio	País	Tasa incidencia cáncer invasivo (/100.000 año)	Disminución incidencia	Tasa mortalidad (/100.000 año)	Disminución tasa mortalidad
Bray 2005	Dinamarca				22% (2 años)
Serraino 2015	Italia	12,7 10,3	25% (6-8 años)		

Estudio	País	Tasa incidencia cáncer invasivo (/100.000 año)	Disminución riesgo incidencia	Tasa mortalidad (/100.000 año)	Disminución riesgo mortalidad
Simonella 2013	N.Zelanda Australia UK		38% NZ RR 0,62 (0,56-0,69) 36% Aus RR 0,64 (0,61-0,72) 19% ENG RR 0,81 (0,78-0,83)		47% NZ RR 0,53 (0,44-0,63); 44% Aus RR 0,56 (0,51-0,62); 39% ENG RR 0,61((0,58-0,66)
Ronco 2005			19% invitadas vs no invitadas [RR 0,81 (IC 95% 0,59-1,09)] NS 75% acudieron vs no acudieron [RR 0,25 (IC 95% 0,13-0,50)]		
Nieminen 1999	Oportunista Poblacional	OR: 0,71 (0,42-1,05) NS OR: 0,38 (0,26-0,56)	29%		

En Turín (Italia) (*Ronco 2005*) se realizó un estudio en el que se comparaba, en un contexto en el que existía previamente un cribado oportunista, el efecto que tuvo la introducción del cribado organizado poblacional a cuya participación se fue invitando a las mujeres de forma aleatoria. Se realizaron comparaciones entre las mujeres que habían sido invitadas (n=918.862) y las que no lo fueron (n=1.265.075), así como entre las mujeres que habían acudido a la invitación (n=348.676) y las que no acudieron (570.186). El riesgo de padecer cáncer de cérvix invasivo fue 19% menor en el grupo de mujeres que fueron invitadas al programa organizado [RR 0,81 (IC 95% 0,59-1,09)] y 75% menor entre las mujeres que acudieron frente a las que no acudieron al pro-

grama organizado [RR 0,25 (IC 95% 0,13-0,50)]. Los autores concluyeron que el 20% de los cánceres observados en la población a estudio podrían haberse evitado si se hubiese invitado a todas las mujeres de la población diana y que no se habrían producido el 56% de los cánceres si todas las mujeres invitadas hubiesen acudido a la invitación (tabla 9) **(Nivel de evidencia: II)**.

El estudio publicado por Simonella *et al.* (Simonella 2013) aporta información sobre el impacto de la implantación de programas oportunistas y organizados de cribado en Australia, Nueva Zelanda e Inglaterra y Gales en mujeres entre 20 y 69 años. Durante el periodo de cribado oportunista la mortalidad por cáncer de cérvix disminuyó un 24% en Australia [SRR 0,76 (IC 95% 0,71-0,83)], un 10% en Inglaterra y Gales [SRR 0,90 (IC 95% 0,87-0,93)] y no se detectaron cambios significativos en Nueva Zelanda [0,95 (IC 95% 0,82-1,11)]. Sin embargo, los efectos no fueron uniformes en relación a los grupos de edad de las mujeres. En las mujeres entre 20 y 49 años la mortalidad aumentó un 35% en el caso de Nueva Zelanda [SRR 1,35 (IC 95% 1,07-1,70)] y un 20% en Inglaterra y Gales [SRR 1,22 (IC 95% 1,15-1,30)], mientras que no se produjeron en este grupo de edad en Australia [SRR 1,03 (IC 95% 0,89-1,18)]. Por el contrario, la mortalidad disminuyó en el grupo de edad de mujeres entre 50 y 69 años entre 25 y 34% en los tres países [Australia SRR 0,66 (IC 95% 0,60-0,72); Nueva Zelanda SRR 0,72 (IC 95% 0,59-0,87); Inglaterra y Gales 0,75 (IC 95% 0,72-0,78)]. Durante el periodo de cribado poblacional organizado la incidencia disminuyó el riesgo un 38% en Nueva Zelanda [SRR 0,62 (0,56-0,69)], un 36% en Australia [SRR 0,64 (0,61-0,72)] y un 19% en Inglaterra y Gales [SRR 0,81 (0,78-0,83)]. La mortalidad disminuyó un 47% en Nueva Zelanda [SRR 0,53 (0,44-0,63)], 44% en Australia [SRR 0,56 (0,51-0,62)] y 39% en Inglaterra y Gales [SRR 0,61((0,58-0,66)]. En contraste con lo observado durante el periodo con cribado de cáncer de cérvix oportunista, la mortalidad disminuyó con una magnitud semejante en todos los grupos de edad y en todos los países **(Nivel de evidencia: IV)**.

Tabla 10. **Resultados del estudio de Simonella et al. sobre el efecto sobre la mortalidad por transición de un modelo de cribado de cáncer de cérvix oportunista a poblacional**

Estudio	Países	SRR muerte c. cérvix con cribado oportunista	SRR muerte c. cérvix con cribado poblacional
Simonella 2013	Australia	0,76 (0,71-0,83)	0,56 (0,51-0,62)
	Inglaterra/gales	0,90 (0,87-0,93)	0,61 (0,58-0,64)
	Nueva Zelanda	0,95 (0,82-1,11)	0,53 (0,44-0,63)

SRR: riesgo relativo estandarizado.

Un documento de reciente publicación y desarrollado en Italia (*Serraino 2015*) se ha basado en el estudio de datos sobre 3.557 mujeres entre 25 y 74 años diagnosticadas de cáncer de cérvix invasivo entre 1995 y 2008. Tras 6-8 años de haber establecido el programa organizado la incidencia de cáncer de cérvix invasivo disminuyó un 25% (RR=0,75; IC 95%: 0,67-0,85). Todos los tipos de cáncer de cérvix invasivo disminuyeron su incidencia, con excepción del cáncer microinvasivo (**Nivel de evidencia: IV**).

V.4. Discusión

El análisis del impacto que se produce al implementar un programa de cribado de cáncer de cérvix está limitado por la importante heterogeneidad de los programas implantados y de los propios contextos en los que éstos se desarrollan. La efectividad de un programa depende de muchos factores entre los que destaca la carga de la enfermedad de base sin ninguna intervención (prevalencia del VPH e incidencia del cáncer de cérvix), la aceptación y adhesión al programa por parte de la población y de los profesionales sanitarios, la disponibilidad de servicios especializados para el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados como positivos, el rendimiento del programa de cribado, y especialmente a su cobertura. Esta heterogeneidad puede justificar que en algunos países con proyección oportunista tengan tasas de incidencia a la par o más bajas que los países con programas organizados por lo que la efectividad y los esfuerzos que requieren ambos modelos sigue siendo un área de controversia. Lo que es incuestionable es que los programas organizados poblacionales tienen el potencial para lograr el uso más eficiente de los recursos y una mayor equidad en llegar sistemáticamente a la población objetivo (*Elfström 2015*). Además, el cribado oportunista podría no presentar el mismo impacto en función de los grupos de edad de las mujeres, mientras que el cribado poblacional organizado disminuye la incidencia y mortalidad en todos los grupos de edad (*Simonella 2013*).

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de valorar la efectividad de los programas de cribado organizados es que ésta variará en función de la existencia previa o no de un cribado oportunista en el contexto analizado. Con el fin de poder estimar de la forma más fidedigna posible cuál podría ser el efecto esperado de la implantación de un cribado poblacional organizado en el SNS, se ha considerado interesante tener en cuenta esta posibilidad, por lo que se ha diferenciado el análisis en función de que en el contexto analizado existiese o no de forma previa un cribado de tipo oportunista.

Como limitación de este análisis es relevante destacar que esta distinción entre contextos no refleja fielmente la realidad, ya que en la mayor parte de países conviven ambos tipos de cribado, siendo difícil estimar cuál es la efectividad real de cada uno de ellos.

En cuanto al nivel de la evidencia disponible la mayor parte de los estudios analizados son estudios de cohortes retrospectivos y series temporales, por lo que según la clasificación de la evidencia utilizada, se le asigna un nivel de evidencia bajo. Aun así hay que tener en cuenta que para responder a las preguntas planteadas los diseños más factibles son precisamente el análisis de series temporales que permiten analizar la tendencia de la incidencia antes y después de la implantación de los programas de cribado. Por ello, la evidencia aportada se ha considerado válida y fiable para responder a las cuestiones planteadas.

En resumen, en base a la evidencia analizada se puede afirmar que tanto el cribado oportunista como el poblacional tienen efectos beneficiosos sobre la incidencia y la mortalidad del cáncer de cérvix invasivo. También parece claro, que la implementación de un cribado organizado poblacional en un contexto con cribado oportunista cambia de forma relevante y significativa la tendencia de las tasas de incidencia y de mortalidad por esta enfermedad. Algunos autores (*Nieminen 1999*) estiman que el cribado poblacional puede reducir a la mitad el riesgo de padecer cáncer de cérvix invasivo y hasta entre 19% y 37% el riesgo de morir por esta enfermedad cuando se implanta en un contexto con cribado oportunista, si bien la estimación para estimar el efecto del cribado poblacional no presenta significación estadística. Estos efectos beneficiosos han sido reconocidos por algunos autores a los dos o tres años tras la implantación del cribado poblacional (*Quinn 1999, Nygard 2002, Ronco 2005*) y afecta especialmente al carcinoma de tipo escamoso (*Nygard 2002, Serraino 2015*).

V.5. Conclusiones

- La implantación de un sistema de cribado de cáncer de cérvix, ya sea oportunista o poblacional, tiene un efecto beneficioso produciendo una reducción significativa de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix invasivo.
- La implantación de un programa de cribado de cáncer de cérvix organizado poblacional en contextos en los que previamente existe un cribado oportunista, acentúa el efecto del cribado oportunista cambiando la tendencia mediante una disminución más acusada y signifi-

cativa de las tasas de incidencia y de mortalidad por cáncer de cérvix invasivo.

- El cribado poblacional organizado disminuye la incidencia y mortalidad en todos los grupos de edad mientras que el efecto del cribado oportunista es más evidente en las mujeres de mayor edad.

V.6. Referencias

- Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:622–629.
- Aristizabal N, Cuello C, Correa P, Collazos T, Haenszel W. The impact of vaginal cytology on cervical cancer risks in Cali, Colombia. *Int J Cancer.* 1984, 34:5–9.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, L. von Karsa. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. European Communities. 2008
- Berrino F, Gatta G, D’Alto M, Crosignani P, Riboli E. Efficacy of screening in preventing invasive cervical cancer: a case–control study in Milan, Italy. *IARC Sci Publ.* 1986, 76:111–123.
- Bos AB, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Women who participate in spontaneous screening are not at higher risk for cervical cancer than women who attend programme screening. *Eur J Cancer.* 2002; 38, 827–831.
- Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, Hakama M, Parkin DM (2005). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 677-686.
- Brindle G, Wakefield J, Yule R. Cervical smears are the right women being examined? *Br Med J.* 1976; 1: 1196-1197.
- Clarke EA, Anderson TW. Does screening by «Pap» smears help prevent cervical cancer? A case–control study. *Lancet.* 1979; 2:1–4.
- Decker K, Demers A, Chateau D, Musto G, Nugent Z, Lotocki R, Harrison M. Papanicolaou test utilization and frequency of screening opportunities among women diagnosed with cervical cancer. *Open Med.* 2009; 3:e140–e147.
- Drolet M, Laprise JF, Boily MC, Franco EL, Brisson M. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer.* 2014 May 1;134(9):2264-8.

- Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer*. 2015 May;51(8):950-68.
- Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 755–763.
- Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Wilander E, Bergstrom R, Adami HO. Efficiency of organised and opportunistic cytological screening for cancer in situ of the cervix. *Br J Cancer*. 1995; 72: 498–505.
- Hakama M, Pukkala E, Söderman B, Day N. Implementation of screening as a public health policy: issues in design and evaluation. *J Med Screen*.1999;6(4):209-16.
- Herbert A. Cost effectiveness of 3 and 5 yearly cervical screening. *Cytopathology*. 1996;7(5):372–373.
- Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruíz PA, Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case–control study. *Int J Epidemiol*. 1998; 27:370–376.
- Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F. Screening for cervical cancer in Latin America: a case–ontrol study. *Int J Epidemiol*. 1992; 21:1050–1056.
- Hoffman M, Cooper D, Carrara H, Rosenberg L, Kelly J, Stander I, Williamson AL, Denny L, du Toit G, Shapiro S. Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol*. 2003; 32:573–577.
- Jiménez-Pérez M, Thomas DB. Has the use of pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico? *Int J Cancer*. 1999; 82:804–809.
- Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009; 360:1385–1394.
- Kirk RS, Boon ME. A comparison of the efficiency of diagnosis of early cervical carcinoma by general practitioners and cytology screening programs in the Netherlands. *ActaCytol*. 1981; 25, 259–262.
- López de Argumedo M, Reviriego E, Andrío E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba): 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBa nº 2006/02.
- Madlensky L, Goel V, Polzer J, Ashbury FD. Assessing the evidence for organised cancer screening programmes. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1648-53.

- Makino H, Sato S, Yajima A, Komatsu S, Fukao A. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med.* 1995; 175:171-178.
- Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. *Int J Cancer.* 1999; 83: 55-58.
- Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen.* 2002;9(2):86-91.
- Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013 May 24;2:35.
- Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet.* 2004 Jul 17-23;364(9430):249-56.
- Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ.* 1999 Apr 3;318(7188):904-8.
- Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N. Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br J Cancer.* 2005; 93: 376-378.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2; 360(14): 1385-94.
- Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. *Cancer Causes Control.* 2013 Sep;24(9):1727-36.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.
- Sigurdsson K. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. *Int J Cancer.* 1993; 54: 563-570.
- Sigurdsson K. The Icelandic and Nordic cervical screening programs: trends in incidence and mortality rates through 1995. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999; 78: 478-485.
- Stein K, Bryant TN, Breen C, Old P. Relation between the incidence of invasive cervical cancer and the screening interval: is a five year interval too long? *J Med Screen.* 1996; 3:140-145.

- Talbott EO, Norman SA, Kuller LH, Ishii EK, Baffone KM, Dunn MS, Krampe BR, Weinberg GB. Refining preventive strategies for invasive cervical cancer: a population-based case-control study. *J Womens Health (Larchmt)*. 1995; 4:387-395.
- Taylor R, Morrell S, Mamoon H, Wain G, Ross J. Decline in cervical cancer incidence and mortality in New South Wales in relation to control activities (Australia). *Cancer Causes Control*. 2006 Apr;17(3):299-306.
- von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, Anttila A (2015). Executive summary. In: *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements*. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp.XIII-XXIV(In press).
- Williams JH, Carter SM, Rychetnik L. 'Organised' cervical screening 45 years on: How consistent are organised screening practices? *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(17):3029-38.

V.7. Anexos

Anexo V.7.1. Estrategia de búsqueda

Bases de datos consultadas

- MEDLINE.
- EMBASE.
- COCHRANE Library.
- CANCERLIT.

Términos de búsqueda utilizados

- cervical.
- effectiveness.
- incidence.
- mass.
- mass screening.
- mortality.
- neoplasms.
- organised.
- organized.
- screening.

- uterine.
 - uterine cervical neoplasms.
1. Uterine Cervical Neoplasms.mp. [mp=ti, hw, rw, nm, ab, tn, sh, ot, dm, mf, dv, kw, kf, px, rx, an, ui, tx, bt, ct]
 2. opportunistic.mp. [mp=ti, hw, rw, nm, ab, tn, sh, ot, dm, mf, dv, kw, kf, px, rx, an, ui, tx, bt, ct]
 3. organised.mp. [mp=ti, hw, rw, nm, ab, tn, sh, ot, dm, mf, dv, kw, kf, px, rx, an, ui, tx, bt, ct]
 4. organized.mp. [mp=ti, hw, rw, nm, ab, tn, sh, ot, dm, mf, dv, kw, kf, px, rx, an, ui, tx, bt, ct]
 5. Mass screening.mp. [mp=ti, hw, rw, nm, ab, tn, sh, ot, dm, mf, dv, kw, kf, px, rx, an, ui, tx, bt, ct]
 6. Mass screening/og
 7. 5 or 6
 8. effectiveness.mp. [mp=ti, hw, rw, nm, ab, tn, sh, ot, dm, mf, dv, kw, kf, px, rx, an, ui, tx, bt, ct]
 9. mortality.mp. [mp=ti, hw, rw, nm, ab, tn, sh, ot, dm, mf, dv, kw, kf, px, rx, an, ui, tx, bt, ct]
 10. incidence.mp. [mp=ti, hw, rw, nm, ab, tn, sh, ot, dm, mf, dv, kw, kf, px, rx, an, ui, tx, bt, ct]
 11. 8 or 9 or 10
 12. 3 or 4
 13. 1 and 7 and 11 and 12
 14. remove duplicates from 13

Anexo V.7.2. Requisitos de implantación de programas de cribado poblacional

Los aspectos fundamentales a considerar como requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional son:

Planificación operativa y coordinación

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

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

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

Cobertura poblacional y equidad

El programa de cribado debe garantizar la equidad en el acceso a toda la población. En este sentido, los cribados poblacionales sólo podrán ser ejecutados por la administración sanitaria competente dentro de programas organizados. En una población que esté cubierta por un programa poblacional organizado desde la administración sanitaria no deben coexistir programas oportunistas encaminados a la detección precoz de la misma enfermedad o problema de salud. En el anteproyecto de ley general de Salud Pública se establece que las intervenciones de prevención poblacional de enfermedades son iniciativa de la autoridad sanitaria, o deben ser autorizadas por ella, independientemente de dónde se realice aplicación efectiva, y de qué Administración o entidad sea la iniciativa.

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

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

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

Decisión informada

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

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

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

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

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

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

Protección de datos personales y garantía de confidencialidad

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

Así mismo, se garantizará el adecuado almacenamiento y custodia de las muestras biológicas o resultados de pruebas diagnósticas, protegiendo la confidencialidad.

Plan de evaluación y calidad

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

Esta evaluación debe estar planificada de antemano y ser periódica. Los indicadores de actividad, proceso y resultado deben estar previstos, así como sus fuentes de información y periodicidad. Los estándares de calidad que deben cumplir cada uno de los elementos del programa deben estar diseñados, dentro de un plan de mejora continua de la calidad. Este plan debe contemplar tanto los procesos estratégicos como los procesos clave y de apoyo del programa (ver figura 2).

En caso de que existan guías europeas de control de calidad de los programas de cribado, estas aportarán el conocimiento y experiencia inter-

nacional para planificar e implantar programas de cribado que ofrezcan un servicio de alta calidad.

En base a los resultados en salud, el coste-efectividad y el coste-utilidad, el programa debe tener previstos los mecanismos de actualización o cambios pertinentes.

Formación a profesionales sanitarios. Educación social y de los medios

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

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

VI. Impacto de la implantación de una estrategia de cribado mediante determinación de ADN del VPH como prueba primaria y citología de triaje en mujeres entre 35 y 65 años

VI.1. Introducción

Tal y como se ha expuesto en el capítulo I, las recomendaciones europeas para el cribado de cáncer de cérvix (*von Karsa 2015*) plantean el interés de implementar la determinación del virus del papiloma humano (VPH) oncogénico como prueba primaria en programas de cribados organizados y poblacionales, siempre y cuando se sigan las directrices para asegurar la calidad en cribados de cáncer cervical (Fuerza de la recomendación: I-A), se tenga en cuenta que puede usarse a partir de los 35 o más años (Fuerza de la recomendación: I-A), y se utilice la citología cervical (*triaje* de citología) en las mujeres con resultados positivos para VPH oncogénico en la prueba primaria del cribado (Fuerza de recomendación: I-A).

Diversos estudios y revisiones han analizado y comparado el efecto de la determinación de ADN del VPH con la citología demostrando una mayor sensibilidad y ligera menor especificidad que la primera, sin embargo, no se ha encontrado un análisis cuantitativo de la efectividad de la estrategia completa propuesta por la Comisión Europea (prueba primaria con determinación de ADN del VPH con triaje con citología en las mujeres entre 35 y 65 años).

VI.1.1. Técnicas de detección de ADN del VPH

En la actualidad se tiene constancia de que prácticamente todos los cánceres cervicales, tanto de tipo escamoso como glandular, están causados por infec-

ciones cervicales persistentes por alguno de los 14 tipos de VPH (VPH 16, 18, 31, 33,35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68) (*Bosch 2002*).

El desarrollo de técnicas moleculares simples que permiten su utilización clínica, ha planteado la posibilidad de emplearlas para mejorar la detección de la neoplasia cervical intraepitelial de grados 2 y 3 y de los carcinomas cervicales (CIN2+).

Las dos técnicas más utilizadas para la detección del VPH son la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) utilizando cebadores genéricos o de consenso, y la Captura de Híbridos-2 (HC2). Ambas técnicas han sido optimizadas para detectar los tipos del VPH de mayor relevancia clínica, concretamente los tipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.

Estas pruebas para la detección del VPH analizan la presencia de secuencias de ADN viral y se basan en la especificidad complementaria entre las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos. Una secuencia de ADN solamente hibrida de modo muy específico con otros ADN o ARN complementarios. El modo de detección de los híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación marcan las diferencias entre las diferentes técnicas (*Menéndez 2004*).

Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de polimerasa es un método de amplificación molecular que permite identificar muy pequeñas cantidades del ADN objetivo en la muestra analizada. Tiene una elevada sensibilidad y es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre un millón de células. La PCR usa *primers* o cebadores de consenso. Los más utilizados actualmente son PGMY09/11, GP5+/GP6+ y SPF10. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH. Para realizar la técnica PCR es preciso disponer de laboratorio y personal especializado, dada la posibilidad de contaminación cruzada y de interpretación diagnóstica errónea si no se tiene el material y entrenamiento adecuados (*Menéndez 2004*).

Captura de híbridos

Es una técnica de amplificación de la señal, que da buenos resultados. La actual captura de híbridos de segunda generación «Hybrid Capture II®» (HC2) (*Lorincz 2006*) (única técnica molecular aceptada actualmente por la FDA para uso clínico), tiene una adecuada relación entre sensibilidad y especificidad si se establecen límites de señal lumínica adecuados (1 pg de ADN; equivalentes a 100.000 copias del genoma viral). La utilización de una com-

binación de sondas de alto riesgo, que en la última versión incluye 13 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y otro para el grupo de bajo riesgo que incluye cinco tipos (6, 11, 42, 43 y 44), permite la detección de cualquiera de estos tipos en dos únicas reacciones, si bien en la práctica clínica sólo se usa habitualmente la sonda de alto riesgo (VPH-AR).

Exactitud diagnóstica del análisis del ADN de VPH

Las técnicas PCR y HC2 tienen una capacidad diagnóstica semejante para CIN2+. En el estudio ALTS (*Schiffman 2005*) la PCR con *primer* PGMY09/11 obtuvo una sensibilidad y especificidad clínica de 87,4 y 55,6% respectivamente, mientras que con HC2 estas fueron 92,5 y 51,1% respectivamente. Cualquiera de las técnicas es altamente sensible para detectar VPH y tiene una menor especificidad y valor predictivo positivo relativa. La especificidad es mejor en estudios de cribado primario, con cifras entre 82 y 96%, y mucho menor en estudios que incluyen solo mujeres seleccionadas, remitidas a colposcopia o en casos de citología ASC-US, la mayoría de los cuales dan cifras de especificidad alrededor del 50% e incluso menores (*Puig-Tintoré 2006*).

VI.1.2. Técnicas de citología

Citología convencional

La citología cervical se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por rascado o cepillado de la superficie del exocérvix y del endocérvix. Estas células presentan cambios morfológicos cuando son infectadas por el VPH, pero también por otros organismos, o cuando existen cambios en la flora vaginal normal. La capacidad diagnóstica de los citotecnólogos y citopatólogos se basa en saber distinguir aquellos cambios específicos de los inespecíficos y en graduar el daño celular, de manera que el resultado emitido permita decidir si la mujer padece o no riesgo de desarrollar un cáncer en los próximos años. De este modo, se incide en el manejo de la paciente, siendo importante para decidir si debe realizarse un seguimiento o, por ejemplo, un estudio colposcópico para descartar una lesión intraepitelial de alto grado o un carcinoma. Las bases para que el diagnóstico citológico sea de calidad son la experiencia de los profesionales, tras un buen aprendizaje teórico y práctico, el establecimiento de criterios de calidad en los laboratorios y la monitorización constante de los resultados colectivos e individuales (*Torné 2014*).

La sensibilidad de la citología para CIN2 o más (CIN2+) se sitúa alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad. Esta

sensibilidad es alrededor de un 40% inferior a la de las pruebas clínicamente validadas para la detección de VPH. Esta sensibilidad relativamente baja se debe a la variabilidad del material obtenido en la toma, a la calidad de la extensión citológica y a la preservación de la muestra, así como a la distinta capacidad de detección e interpretación de las características microscópicas por parte de los profesionales. Por tanto, es fundamental la habilidad y experiencia de quienes intervienen en todo el proceso. Se considera que las dos terceras partes de los «errores» diagnósticos en citología ginecológica se deben a problemas en la toma, y la tercera parte restante a la interpretación microscópica (*Torné 2014*).

La baja sensibilidad de una única citología se ha compensado en muchos programas aumentando la frecuencia de realización de la prueba, lo cual ha sido posible por su relativo bajo coste. Por otra parte, la especificidad de la citología es elevada, dado que el diagnóstico citológico es un diagnóstico morfológico de la lesión y no de una infección subclínica que puede no comportar alteraciones celulares a la larga. Sin embargo, esta especificidad puede verse afectada en función de la cantidad de diagnósticos indefinidos (atipias de significado indeterminado/células escamosas atípicas de significado incierto [ASC-US]) que emita cada laboratorio (*Torné 2014*).

Citología en medio líquido

Uno de los problemas de la citología convencional es que las extensiones realizadas manualmente dificultan mucho la visualización de todas las células (aproximadamente unas 300.000 por extensión). En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten obtener preparaciones en una sola capa celular, la llamada citología en monocapa, capa fina o en medio líquido. El material obtenido se conserva inmediatamente tras su extracción en un medio líquido, normalmente de base alcohólica, que permite su almacenaje y transporte, y la extensión se realiza en el laboratorio. Los estudios publicados, incluyendo un metaanálisis, coinciden en que este tipo de citología disminuye los casos inadecuados para diagnóstico, en los que hay que repetir la toma de la muestra, acorta el tiempo de lectura al microscopio y ofrece un discreto aumento de la sensibilidad (*Akamatsu 2012, Arbyn 2008, Davey 2007, De Bekker-Grob 2012, Hutchinson 1999, Monsongo 2001, Pan 2013, Sigurdsson 2013, Whitlock 2011, Wright 2014*). Un valor añadido de la citología en medio líquido es que no se utiliza todo el material para realizar el estudio citológico, y el material remanente conservado en el líquido de fijación durante semanas a temperatura ambiente permite realizar técnicas adicionales, moleculares como la determinación de VPH, o de inmunocitoquímica, como la detección de p16/KI67, o futuros nuevos marcadores, evitando así una nueva toma y, por tanto, una visita de la paciente.

En los laboratorios de citología, el uso de citología en medio líquido supone, por un lado, un incremento de las horas de procesamiento técnico, pero, por otro, disminuye el tiempo de estudio microscópico por parte de los citotécnicos, y, sobre todo, ofrece una interpretación más sencilla de la morfología celular, una vez se ha adquirido experiencia, debido a la disminución de los artefactos con respecto a las extensiones de citología convencional (sangre, inflamación, defecto de fijación). Esta mejor calidad de la extensión ha permitido también la aplicación de la lectura automatizada con sistemas basados en análisis de imagen.

La reciente Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014 consensuada por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) (*Torné 2014*) recomienda el uso de la citología en medio líquido por los siguientes motivos:

- Disminuye el número de muestras insatisfactorias.
- Requiere menor tiempo de estudio microscópico.
- Permite realizar pruebas complementarias.
- Permite la lectura automatizada.

La citología en medio líquido ha permitido desarrollar sistemas de lectura automatizada que aplican el análisis de imagen y la morfometría, como por ejemplo la medición de la densidad óptica de los núcleos o la relación núcleo/citoplasma, para agilizar y estandarizar el primer cribado de las preparaciones citológicas que realizan los citotécnicos. Actualmente, existen dos sistemas de lectura aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense, el BD Focal Point® de Becton Dickinson y el Thin-Prep Imager® de Hologic. Estos sistemas son de gran ayuda porque facilitan la localización de las células atípicas durante el largo proceso de cribado, el cual requiere gran atención por parte del citotécnico. Su principal ventaja es una mayor eficiencia, ya que permite una atención más sostenida por la disminución de los campos microscópicos que se deben estudiar, lo que repercute en un aumento de la sensibilidad. Sin embargo, no todos los estudios han podido comprobar esta última afirmación, y los datos son contradictorios, lo que probablemente depende de la calidad del cribado previo a la introducción de la automatización.

La lectura automatizada implica un cambio en la forma de trabajar de los citotécnicos, de manera que deben fijarse en aquellas áreas que han sido previamente seleccionadas por el sistema, y deben decidir si es posible establecer un diagnóstico en esos campos. Si en un caso concreto deciden que esto no es posible, deben proceder a un examen microscópico convencional

de toda la preparación. Por tanto, aunque representa una gran ayuda, la interpretación de las alteraciones y el diagnóstico final siguen dependiendo totalmente del observador.

La lectura automatizada puede utilizarse como herramienta de control de calidad, y uno de los sistemas referidos permite obviar el estudio manual con el microscopio de hasta un 25% de extensiones citológicas.

La introducción de un sistema de lectura automatizada 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 (BD Focal Point® o ThinPrep Imaging System®); sin embargo, el aumento de sensibilidad no es constante en los escasos estudios publicados.

Se acepta el uso de los sistemas de lectura automatizada validados por la FDA porque disminuyen el tiempo de cribado y porque estandarizan el proceso de cribado.

No obstante, existen dudas en cuanto a la ganancia en sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones de alto grado. Es importante analizar los datos en cada laboratorio y monitorizar la introducción de nuevos sistemas que requieren una curva de aprendizaje de todos los profesionales (técnicos, citotécnicos y citopatólogos).

La guía sobre cribado de cáncer de cérvix (*Torné 2014*) considera su uso una opción aceptable y la recomienda (recomendación débil a favor) por basarse en un nivel de evidencia moderado.

VI.2. Método

La pregunta de investigación planteada en este apartado es: «**¿Cuál sería el impacto en salud de la implantación de una estrategia de cribado con determinación de ADN del VPH como prueba primaria y triaje mediante citología en el cribado de cáncer de cérvix de las mujeres entre 35 y 65 años?**». Esta pregunta de investigación se ha estructurado en formato PICO(S) con el fin de mejorar la definición de la estrategia de búsqueda:

– *P: Población de estudio:*

Mujeres entre 35 y 65 años, a las que se ha realiza un cribado de cáncer de cérvix. Se han excluido los estudios con mujeres con alto riesgo de infección por VPH como inmunodeprimidas.

– *I: Intervención a estudio:*

Determinación de ADN del VPH como prueba primaria y el *triaje* con citología (citología de base líquida y citología convencional) en mujeres de 35 años o más en el cribado de cáncer de cérvix con técnicas PCR o HC2.

– *C: Intervención de comparación:*

La intervención de referencia o de comparación es la citología (de base líquida o convencional) como prueba primaria en el cribado de cáncer de cérvix.

– *O: Resultados de relevancia clínica:* se han considerado relevantes las siguientes variables de resultado:

- Mortalidad general.
- Mortalidad por cáncer de cérvix.
- Incidencia de cáncer de cérvix invasivo.
- Incidencia de displasia intraepitelial CIN3 o grado equivalente.
- Incidencia de displasia de alto grado CIN3+ (término que engloba las lesiones CIN3, CIS y cáncer invasivo), siempre que los resultados para los componentes individuales se comuniquen por separado.
- Incidencia de displasia de grado moderado (CIN2 y lesiones equivalentes).
- Incidencia de displasia de grado moderado o más severo CIN2+ (término que engloba CIN2, CIN3, CIS y cáncer invasivo) siempre que los resultados para los componentes individuales se comuniquen por separado.
- Utilidad diagnóstica: sensibilidad y especificidad, valores predictivo positivo, valor predictivo negativo.
- Efectos adversos resultantes directa o indirectamente del cribado, incluyendo los resultados falsos positivos y sobrediagnóstico (por ejemplo, conizaciones y otras terapias).
- Calidad de vida relacionada con la salud así como aspectos psicosociales si se han medido con instrumentos validados.

– *S: Tipos de estudios:*

Se han incluido ECA de calidad metodológica media o alta valorados según los criterios de la herramienta FLC 2.0.

Se han incluido estudios con periodos de seguimiento de un año o más.

Se han incluido estudios finalizados y aceptados para publicación en revistas científicas con revisión por pares.

VI.2.1. Identificación de estudios

Se ha realizado una búsqueda de estudios primarios en las bases de datos bibliográficas MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)*, CANCERLIT.

La estrategia de búsqueda se realizó hasta el 30 de septiembre de 2014.

En el Anexo 1 se especifican las estrategias de búsqueda utilizadas para cada una de las bases de datos.

De forma complementaria, se han revisado las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. Además, para aquellos estudios finalizados y aceptados para publicación en revistas científicas con revisión por pares se contactó con los autores y se solicitó información sobre los mismos en los casos en los que fue necesario más datos para el análisis.

VI.2.2. Selección de los estudios

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, se revisó el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica. Asimismo, se recuperó el texto completo de aquellas referencias que carecían de datos suficientes en título y resumen. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se aplicaron los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados a texto completo.

VI.2.3. Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión

– *Población de estudio:*

Se han incluido estudios que analizan programas de cribado de cáncer de cérvix de mujeres de 35 años o más. Se han excluido los estudios que analizan únicamente mujeres con alto riesgo de infección por VPH (por ejemplo mujeres inmunodeprimidas).

– *Intervención a estudio:*

Se han incluido los estudios realizados en el marco de la detección temprana de cáncer de cuello uterino y que aplican como prueba

primaria la determinación de ADN del VPH (con técnicas PCR o HC2) y triaje mediante procedimientos basados en la citología (de base líquida o convencional) a las mujeres que presentaron resultados positivos para la determinación VPH.

Se han excluido los estudios que combinan las dos pruebas (cotest) o no realizan triaje de los casos VPH positivos con citología.

– *Intervención de comparación:*

La intervención de comparación fue el cribado exclusivamente citológico (de base líquida o convencional) como prueba primaria de cribado.

– *Resultados de relevancia clínica:*

- Mortalidad general.
- Mortalidad por cáncer de cérvix.
- Incidencia de cáncer de cérvix invasivo.
- Incidencia de displasia intraepitelial CIN3 o grado equiparable y de carcinoma in situ (CIS).
- Incidencia de displasia de alto grado CIN3+ (variable que engloba las lesiones CIN3, CIS y cáncer invasivo).
- Efectos adversos resultantes directa o indirectamente del cribado, incluyendo los resultados falsos positivos, sobre-diagnóstico (por ejemplo, conizaciones y otras terapias).
- Calidad de vida relacionada con la salud así como aspectos psicosociales si se han medido con instrumentos validados.
- Incidencia de displasia de grado moderado (CIN2 y lesiones equivalentes).
- Incidencia de displasia de grado moderado o más severo CIN2+ (medida que engloba CIN2, CIN3, CIS y cáncer invasivo).
- Rendimiento diagnóstico: sensibilidad y especificidad, valores predictivo positivo, valor predictivo negativo de las pruebas.

– *Tipos de estudios:*

ECA de calidad metodológica alta o media

– *Duración de los estudios:*

Se han tenido en cuenta los estudios con seguimiento de al menos un año de duración.

VI.2.4. Evaluación de la calidad

La calidad metodológica de los estudios incluidos ha sido evaluada mediante el Software FLC 2.0 (www.lecturacritica.com) desarrollado y validado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) (López de Argumedo 2006). Los detalles sobre el análisis de la calidad de los estudios se resumen en el Anexo 3.

VI.2.5. Extracción y síntesis de los datos

Los estudios incluidos han sido sintetizados en tablas de evidencia específicas para cada tipo de estudio mediante el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) (www.lecturacritica.com).

Para evaluar la eficacia y efectividad de la determinación del ADN del VPH como prueba primaria y triaje con citología (grupo experimental) en el cribado de cáncer de cérvix en comparación con la prueba citológica (grupo control) se consideraron tres medidas de resultado: tasa de detección relativa, especificidad relativa y valor predictivo positivo relativo:

- La tasa de detección relativa representa el cociente entre las tasas de detección de los grupos experimental y control donde la tasa de detección es la proporción de lesiones confirmadas por la técnica de cribado sobre el total de mujeres cribadas.

Tasa de detección = $\frac{\text{n}^\circ \text{ lesiones confirmadas}}{\text{n}^\circ \text{ mujeres cribadas}}$

- Análogamente, la especificidad relativa se calcula como el cociente entre las especificidades de los grupos experimental y control donde la especificidad se obtiene según la siguiente fórmula:

Especificidad = $\frac{\text{n}^\circ \text{ negativos en el cribado}}{\text{n}^\circ \text{ mujeres sanas} + \text{n}^\circ \text{ mujeres con prueba negativa} + \text{n}^\circ \text{ mujeres con lesión confirmada}}$

- El valor predictivo positivo relativo se estima haciendo el cociente entre los valores predictivos positivos correspondientes a los grupos experimental y control, siendo el valor predictivo positivo el número de lesiones confirmadas sobre el número de positivos en la prueba de cribado (derivaciones a colposcopia) realizadas.

Valor predictivo positivo = $\frac{\text{n}^\circ \text{ lesiones confirmadas}}{\text{n}^\circ \text{ colposcopias realizadas}}$

Todas las medidas de resultado fueron calculadas tanto para lesiones CIN2+ como para lesiones CIN3+.

El periodo establecido para su estimación fue el de un proceso de cribado completo, es decir, se tuvieron en cuenta tanto los resultados de las pruebas de la primera ronda de cribado como las pruebas de seguimiento intensificado a los 12 meses, que se llevó a cabo en los casos dudosos.

Los valores hallados en los diversos estudios seleccionados se combinaron mediante un metaanálisis de efectos aleatorios dando lugar a estimaciones ponderadas expresadas en forma de riesgos relativos (RR) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Se evaluó la heterogeneidad de los estudios mediante el estadístico I^2 . Todo el análisis se realizó «por intención de tratar».

VI.3. Resultados

VI.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se resumen en la figura 12:

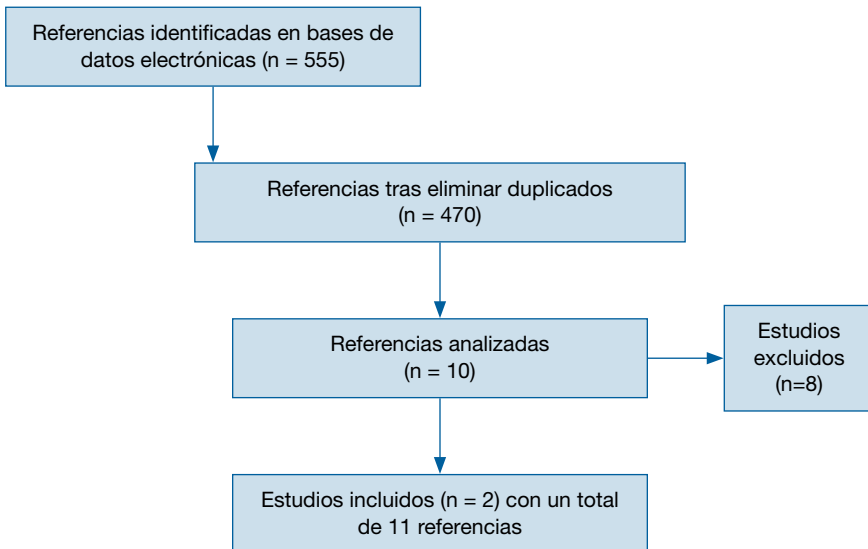


Figura 12. **Resultado de la búsqueda de ECA sobre eficacia y efectividad de la estrategia de cribado VPH con triaje con citología**

En el Anexo 2 se resumen los estudios excluidos, sus referencias y las causas para su exclusión en el análisis.

VI.3.2. Resultados de efectividad

Las características principales de los dos estudios incluidos en el análisis se resumen en la tabla 11.

Tabla 11. **Características de los estudios incluidos en el metaanálisis**

	Leinonen 2012	Ogilvie 2012
Población diana	Mujeres de 30-60 años. En algunos municipios 25-65 años.	Mujeres de 25-65 años que son atendidas por un médico que colabora en el proyecto.
Prueba VPH	Prueba de ADN del HPV (Hybrid Capture 2, Qiagen)	Prueba hrHPV (Hybrid Capture 2, Qiagen)
Citología	Frotis convencional PAP	Citología de base líquida
Prueba VPH positiva si	<i>Ratio of relative light units</i> ≥ 1	<i>Signal/cutoff ratio</i> ≥ 1 . El dato de relative light unit signal se recoge pero no se reporta.
Si VPH negativo	No se analiza la citología	No especifica pero parece que no se analiza la citología
Si VPH positivo	Se analiza la citología	Se analiza la citología
Derivación a colposcopia cuando	Citología Papanicolau clases III-V o Bethesda \geq LSIL	Citología Bethesda \geq LSIL o ASC-US
Cribado intensificado cuando	Citología Papanicolau clase II o Bethesda ASC-US	hrHPV positivo y citología negativa
Cribado intensificado a los	12-24 meses	12 meses
Nivel de evidencia	I	I

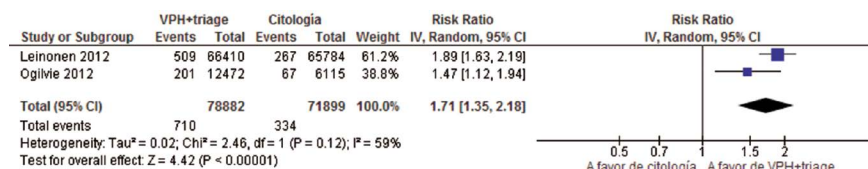
Tasa de detección relativa

Los resultados de los metaanálisis correspondientes a la tasa de detección relativa se presentan en la Figura 13.

La prueba primaria de cribado con determinación de ADN del VPH y triaje con citología muestra una tasa de detección significativamente superior a la de la citología tanto en lesiones CIN2+ (RR=1,71; IC_{95%}=1,35-2,18) como en lesiones CIN3+ (RR=1,79; IC_{95%}=1,45-2,21).

En el caso de las lesiones CIN2+ el estadístico I² indica la existencia de heterogeneidad moderada entre los estudios (I²=59%) mientras que para CIN3+ se cumple prácticamente la homogeneidad.

a) Tasa de detección relativa CIN2+



b) Tasa de detección relativa CIN3+

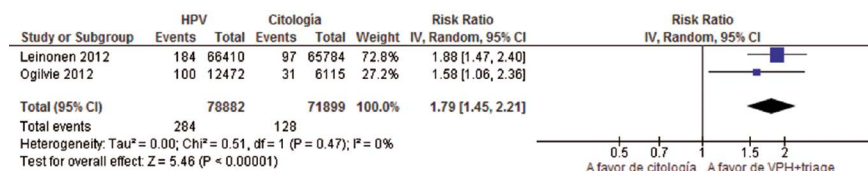
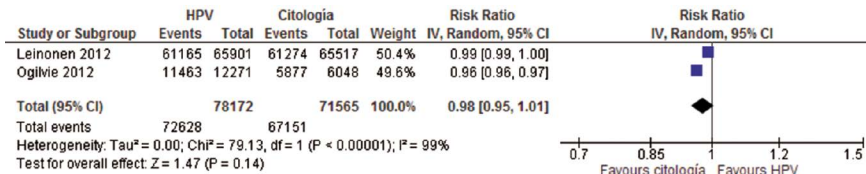


Figura 13. Metaanálisis de la tasa de detección relativa

Especificidad relativa

El estudio de la especificidad relativa, en cambio, no detecta diferencias significativas entre los procedimientos de cribado y sitúa su valor ponderado en 0,98 ($IC_{95\%}=0,95-1,01$) y 0,98 ($IC_{95\%}=0,96-1,00$) para CIN2+ y CIN3+, respectivamente (Figura 14). En esta ocasión, el estadístico I^2 revela una heterogeneidad entre los estudios muy elevada, ya que en ambos casos alcanza valores superiores al 95%. No obstante, una observación más detallada de los resultados de los estudios individuales indica que la heterogeneidad no es tan acusada.

a) Especificidad relativa CIN2+



b) Especificidad relativa CIN3+

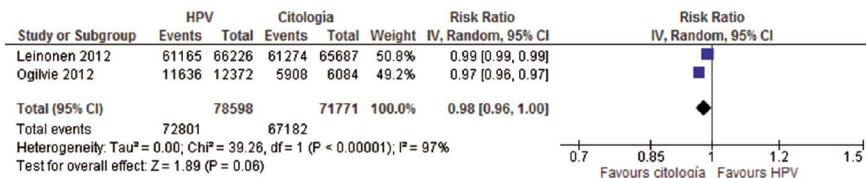


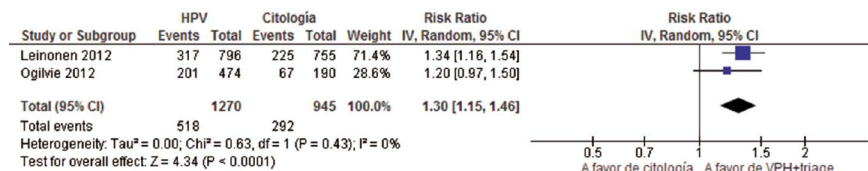
Figura 14. Metaanálisis de la especificidad relativa

Valor predictivo positivo relativo

En la Figura 15 se muestran los metaanálisis correspondientes al valor predictivo positivo relativo. Se observa que el cribado mediante la prueba VPH y triaje con citología es superior al cribado con citología. Concretamente, el valor predictivo positivo para VPH en la detección de CIN2+ es un 30% mejor que el de la prueba citológica ($RR=1,30$; $IC_{95\%}=1,15-1,46$). Ese valor asciende hasta el 41% en el caso de las lesiones CIN3+ ($RR=1,41$; $IC_{95\%}=1,14-1,75$).

Tal y como indican tanto el estadístico I^2 como el solapamiento de los intervalos de confianza de los estudios individuales en los *forest plots* la heterogeneidad entre estudios es prácticamente inexistente.

a) Valor predictivo positivo relativo CIN2+



c) Valor predictivo positivo relativo CIN3+

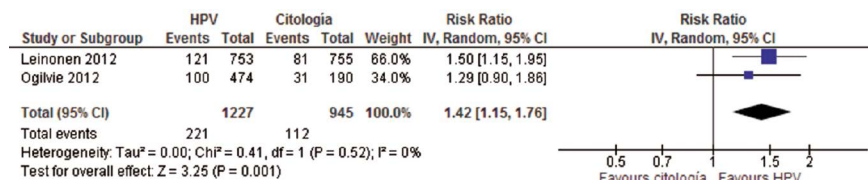


Figura 15. Metaanálisis del valor predictivo positivo relativo

VI.4. Discusión

La prevención secundaria del cáncer de cérvix se basa en la precisión diagnóstica de las pruebas y en el tratamiento de las lesiones precursoras de alto grado, CIN2 y CIN3, para prevenir la progresión a enfermedad invasiva.

Como destaca la guía de cribado de cáncer de cérvix en España, 2014 (*Torné 2014*), los beneficios del cribado del cáncer de cérvix pueden constatarse a distintos niveles: 1) curación de mujeres tratadas después de la detección precoz de la enfermedad y que en ausencia de cribado habrían muerto por un cáncer invasor; 2) mejora de la calidad de vida en mujeres tratadas de un cáncer o una enfermedad preinvasiva que gracias a la detección precoz requieren tratamientos menos mutilantes, y 3) beneficio de conocer el resultado negativo de una prueba de cribado que permita asegurar que una determinada mujer no ha desarrollado un cáncer de cérvix o una enfermedad precursora. Por tanto, el mayor beneficio de una prueba de cribado deriva de la mayor capacidad de detección de CIN3 por dicha prueba y de la mayor reducción de CIN3+ en el intervalo previo a la siguiente prueba de cribado.

Sin embargo, aunque globalmente un programa de cribado del cáncer de cérvix comporta un beneficio evidente para la población, se debe aceptar que, para un subgrupo de mujeres, dicho cribado puede resultar perjudicial. Los perjuicios potenciales del cribado son: 1) anticipación del diagnóstico sin

beneficios en la curación; 2) detección de una lesión intraepitelial no progresiva que supone un sobre-diagnóstico y puede derivar en tratamientos innecesarios; 3) resultado falsamente positivo de la prueba de cribado que genera ansiedad y una serie de estudios diagnósticos y tratamientos innecesarios con su morbilidad asociada (posible impacto reproductivo), y 4) resultado falsamente negativo de la prueba de cribado en una mujer con cáncer o lesión precursora progresiva que ofrece una sensación falsa de seguridad y retrasa un posible diagnóstico y tratamiento (*Torné 2014*). En definitiva, cualquier estrategia de cribado puede causar tanto beneficios como perjuicios, por lo que es imprescindible, en cada escenario de cribado concreto, tener en cuenta el balance neto de beneficio/perjuicio que puede derivar de su aplicación.

En este sentido, actualmente existe evidencia bien establecida que demuestra que la infección cervical por VPH es la causa del cáncer cervical (*Walboomers 1999*) y que la detección de ADN del VPH de alto riesgo a partir de muestras cervicales aumenta la sensibilidad para detectar lesiones precancerosas CIN2+ en comparación con la citología (rango 94,1-95,4% para VPH y 55,5-71,3% para citología) con cierta pérdida de especificidad para CIN2+ (rango 96,8-98,6% para citología y 94,1-94,2% para VPH) (*Nau-cher 2009, Mayrand 2007, Arbyn 2012, Ronco 2008*).

Asimismo, estudios longitudinales han demostrado que el valor predictivo negativo de la Prueba de ADN del VPH para CIN3 o cáncer es sustancialmente superior a la de la citología negativa (*Dillner 2008, Elfström 2014*) y se han realizado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis al respecto que aportan una visión conjunta y ponderada de la evidencia (*IQWiG 2014, Murphy 2012, Djijkstra 2014, Arbyn 2012, Ronco 2014*). Sin embargo, queda pendiente por analizar de forma acumulada y ponderada si la estrategia concreta que incluye la determinación de ADN del VPH de alto riesgo como prueba primaria como parte de un programa organizado con triaje con citología, reduce la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix en comparación con la citología. Para ello se ha realizado un análisis ponderado de los ensayos clínicos que analizan la estrategia en su conjunto y la comparan con la citología.

En este análisis se han identificado dos ensayos clínicos que realizan esta comparación (*Leinonen 2012, Ogilvie 2012*) realizados en Finlandia y British Columbia (Canadá) respectivamente. Como resultados de este análisis se ha observado que la estrategia propuesta en las recomendaciones europeas (ADN del VPH como prueba primaria y triaje con citología en mujeres desde 35 a 65 años) aumenta de forma significativa la tasa de detección relativa para CIN3+ frente a la prueba primaria con citología, así como un valor predictivo positivo y una especificidad significativamente mayor con

la alternativa de cribado propuesta por las recomendaciones europeas frente a la citología.

Sin embargo, este análisis presenta algunas limitaciones metodológicas por lo que las conclusiones obtenidas deben ser consideradas con prudencia. Así, mientras que las recomendaciones europeas, a partir de las cuales se definieron los criterios de inclusión de los estudios, establecen como población diana para el cribado de cáncer de cérvix mediante la prueba VPH y triaje con citología a las mujeres de 35 años o más, los dos estudios seleccionados en el análisis cuantitativo incluyen también mujeres más jóvenes, entre 25 y 34 años, pero no ha sido posible desglosar los resultados de los estudios en función de la edad. En un estudio caso-control realizado en Inglaterra (*Sasieni 2009*) se ha encontrado que la prueba VPH presenta menor especificidad en los grupos de mujeres más jóvenes, pero no así en otro estudio realizado en Suecia (*Andrae 2008*) por lo que es difícil estimar de que forma la inclusión de mujeres jóvenes podría estar afectando al resultado sobre especificidad de la estrategia analizada.

Por otro lado, son múltiples las medidas de resultado consideradas relevantes para valorar la efectividad a la hora de evaluar el impacto de una nueva estrategia de cribado (ver apartado 3.2.). No obstante, los datos presentados por los estudios seleccionados solamente han permitido sintetizar la evidencia relativa a la utilidad diagnóstica de la nueva estrategia de cribado. Así pues, otras cuestiones tales como la mortalidad o la calidad de vida han quedado fuera del alcance de este informe

La valoración de la validez de los ensayos incluidos indica que su calidad metodológica es media. Los hallazgos de los metaanálisis nunca pueden ser superiores, en términos de calidad, a los de los estudios sobre los que se basan. Por lo tanto, los resultados obtenidos son de calidad moderada y habrán de interpretarse con la precaución oportuna. Entre las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos destacan los siguientes: en el estudio finlandés (*Leinonen 2012*) hubo mujeres que recibieron una prueba distinta a la que les había sido asignada mediante aleatorización. Concretamente, a un 6,48% de las mujeres del grupo experimental no se les practicó la prueba del VPH como prueba de cribado primaria sino que se les aplicó la citología. Análogamente, también hubo mujeres pertenecientes al grupo control a las que se les hizo la prueba del VPH aunque la proporción fue mucho menor (0,06%). Estas pequeñas desviaciones del protocolo pueden provocar ligeros cambios en los resultados del estudio. Por su parte, el ensayo HPV FOCAL (*Ogilvie 2012*) no presenta datos al respecto, por lo que se asume que todas las mujeres recibieron la prueba de cribado asignada. El análisis por intención de tratar no evita los posibles errores generados por el incumplimiento del

protocolo. Sin embargo, preserva las bondades de la aleatorización como, por ejemplo, la comparabilidad entre los grupos, y se aproxima más que el análisis por protocolo a la realidad de la práctica clínica.

Además, entre las consecuencias de contar con un número de estudios tan reducido se encuentra la falta de estabilidad o robustez del estadístico de heterogeneidad I^2 . Éste alcanza valores extremadamente bajos cuando los resultados de los estudios individuales son semejantes y valores muy elevados si los estudios difieren, incluso cuando la diferencia no es muy acusada. La interpretación tanto del estadístico I^2 como del propio efecto ponderado obtenido mediante el metaanálisis ha de realizarse con cautela.

A pesar de las limitaciones que presenta el análisis, existe una alta coherencia de los resultados de ambos estudios lo que aporta fortaleza a la estimación del efecto.

VI.5. Conclusiones

La alternativa de cribado organizado con determinación de ADN del VPH con triaje con citología en mujeres de 35 a 65 años presenta,

- una tasa de detección relativa significativamente superior que la citología de lesiones CIN2+ (71%) y de lesiones CIN3+ (79%).
- una especificidad relativa no estadísticamente diferente a la de la citología.
- un valor predictivo positivo superior al de la prueba citológica para la detección de CIN2+ (30%) y 41% superior en el caso de las lesiones CIN3+.

VI.6. Referencias

- Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008 May 7;100(9):622-9.
- Akamatsu S, Kodama S, Himeji Y, Ikuta N, Shimagaki N. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol.* 2012;56(4):370-4.
- Antilla A. Alternative technologies in cervical cancer screening [online]. In: *ISRCTN Register*. 29.04.2010 [Referencia: 02.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN23885553>.

- Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health*. 2006; 6: 252.
- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ*. 2010; 340: c1804.
- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan;111(1):167-77.
- Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88-99.
- Bulk S, Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJP, Verheijen RHM et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer*. 2007; 121(2): 361-367.
- Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007; 370(9601): 1764-1772.
- Bulkman NWJ, Bulk S, Ottevanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, Van Kemenade FJ et al. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *J Clin Pathol*. 2006; 59(11): 1218-1220.
- Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer*. 2004; 110(1): 94-101.
- Bulkman NWJ. High-risk human papillomavirus (HrHPV) in the population research on cervical cancer [online]. In: *ISRCTN Register*. 10.03.2008 [Referencia: 03.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20781131>.
- Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9(10): 937-945.
- Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control*. 2012;23:1323-31.

- Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011 Sep;12(9):880-90.
- Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al. ATHENA HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:184.e1-11.
- Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC Jr, Cuzick J; Athena HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Mar;208(3):184.
- Davey E, D'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, et al. Accuracy of cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol.* 2012;56:370-4.
- Dillner J. Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening (SWEDESCREEN) [online]. In: *ClinicalTrials.gov.* 25.05.2007
- Dillner J. Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening (SWEDESCREEN) [online]. In: *ClinicalTrials.gov.* 25.05.2007 [Referencia: 07.01.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479375>.
- Dijkstra MG, Snijders PJ, Arbyn M, Rijkaart DC, Berkhof J, Meijer CJ. Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. *Ann Oncol.* 2014 May;25(5):927-35
- Elfgren K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.
- Elfgren K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.
- Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucér P, Arnheim-Dahlström L, follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ.* 2014 Jan
- Franco ELF. The Canadian Cervical Cancer Screening Trial of human papillomavirus (HPV) testing versus Pap cytology [online]. In: *ISRCTN Register.* 05.01.2010 [Referencia: 06.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN57612064>.

- Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer*. 1999;87:48-55.
- IQWiG-Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung.Berichte – Nr. 222. 2014
- Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*. 2009; 13(51): 1-150.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(7): 672-682.
- Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*. 2006; 95(1): 56-61.
- Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18(4): 743-748.
- Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer*. 2011; 47(6): 864-871.
- Kitchener HC. A randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening [online]. In: *ISRCTN Register*. 02.02.2010 [Referencia: 31.01.2011]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN25417821>.
- Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M et al. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer*. 2008; 44(4): 565-571.
- Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Nieminen P, Anttila A, Tarkkanen J, Laurila P et al. Test positivity cutoff level of a high risk human papillomavirus test could be increased in routine cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2008; 123(12): 2902-2906.
- Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer*. 2005; 93(8): 862-867.
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(23): 1612-1623.

- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Dec 2;101(23):1612-23.
- Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ.* 2012 Nov 29;345:e7789.
- López de Argumedo M, Reviriego E, Andrío E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la lectura crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA nº 2006/2.
- Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test—a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer.* 2013 May 1;132(9):2141-7.
- Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer.* 2006; 119(3): 615-623.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(16): 1579-1588.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe del grupo de Expertos sobre Concreción de Cartera Común de Servicios para Cribado de Cáncer. Madrid, junio de 2013
- Monsonogo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer.* 2001;84:360-6.
- Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D, Shier M, Paszat L. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 May;34(5):443-52.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(16): 1589-1597.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(2): 88-99.

- Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(16): 1589-1597.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(2): 88-99.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 18;357(16):1589-97. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1637.
- Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Kraiden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, Peacock SJ, Smith LW, Kan L, Cook DA, Mei W, Stuart GC, Franco EL, Coldman AJ. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer.* 2010 Mar 24;10:111.
- Ogilvie GS, Kraiden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, Smith LW, Kan L, Cook DA, Peacock S, Stuart GC, Franco EL, Coldman AJ. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial – the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer.* 2012 Dec 4;107(12):1917-24.
- Pan QJ, Hu SY, Zhang X, Ci PW, Zhang WH, Guo HQ, et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China. *Cancer Cytopathol.* 2013;121:473-82.
- Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial: an overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol.* 2007; 107(1 Suppl 1): S230-232.
- Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer.* 2007; 43 (3): 476-480.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(3): 249-257.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(7): 492-501.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening

- of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(7): 547-555.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(11): 765-774.
- Ronco G. New technologies for cervical cancer screening [online]. In: ISRCTN Register. 14.07.2010 [Referencia: 26.10.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN81678807>.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer.* 2005; 116(4): 617-623.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2009; 360(14): 1385-1394.
- Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology.* 2013;24:254-63.
- Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009 Jul 28;339:b2968.
- Torné Bladé A, del Pino Saladríguez M, Cusidó Gimferrer M, Alameda Quittlet F et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol.* 2014;47(1):1-43
- von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & Anttila A (2015). Executive summary. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp.XIII–XXIV(In press).
- Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:687-97.

Wright TC Jr., Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer*. 2014;134:1835-43.

VI.7. Anexos

Anexo VI.7.1. Estrategia de búsqueda

Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda de ensayos clínicos en las bases de datos bibliográficas MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).

La búsqueda bibliográfica se finalizó el 30 de septiembre de 2014.

1. EMBASE

Plataforma de búsqueda: Ovid
EMBASE 1980 to 2014 September 30

Searches	
1	exp uterine cervix cancer/
2	(cervical* or cervix*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Wart virus/
5	exp uterine cervix cytology/
6	(smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv).ti,ab.
7	or/4-6
8	(screen* or test* or inspection* or detect*).ti,ab.
9	7 and 8
10	random*.tw.
11	placebo*.mp.
12	double-blind*.tw.
13	or/10-12
14	and/3,9,13

2. Medline

Plataforma de búsqueda: Ovid

§ Ovid MEDLINE(R) 1948 to 2014 September 30

§ Ovid MEDLINE(R) Daily Update 2014 September 30

§ Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 2014
September 30

Searches	
1	Uterine Cervical Neoplasms/
2	Cervical Intraepithelial Neoplasia/
3	(cervical* or cervix*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Papillomaviridae/
6	Vaginal Smears/
7	(smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv).ti,ab.
8	or/5-7
9	(screen* or test* or inspection* or detect*).ti,ab.
10	8 and 9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	randomized.ab.
14	placebo.ab.
15	clinical trial as topic/
16	randomly.ab.
17	trial.ti.
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19	(animals not (humans and animals)).sh.
20	18 not 19
21	and/4,10,20

Motor de búsqueda: Pubmed

§ PubMed – as supplied by publisher

§ PubMed – in process

§ PubMed – OLDMEDLINE

§ PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search cervical*[tiab] or cervix*[tiab]
#2	Search (smear*[tiab] or cytology[tiab] or cytological[tiab] or papillomavirus*[tiab] or hpv[tiab]) AND (screen*[tiab] or test*[tiab] or inspection*[tiab] or detect*[tiab])
#3	Search #1 AND #2
#4	Search #3 NOT Medline[sb]
#6	Search trial[tiab] or random*[tiab] or placebo*[tiab] OR groups[tiab]
#7	Search clin*[tiab] AND trial*[tiab]
#8	Search (singl*[tiab] or doubl*[tiab] or trebl*[tiab] or tripl*[tiab]) and (blind*[tiab] or mask*[tiab])
#9	Search #6 or #7 or #8
#10	Search #4 AND (#5 or #9)

Anexo VI.7.2. Ensayos excluidos del metaanálisis

Nombre estudio	Referencias sucesivas	Referencia	Causas de exclusión
ARTISTIC	<p>Kitchener HC et al. Health Technol Assess. 2014;18(23).</p> <p>Kitchener HC et al. Eur J Cancer. 2011; 47(6): 864-871.</p> <p>Kitchener HC et al. Health Technol Assess. 2009; 13(51): 1-150.</p> <p>Kitchener HC et al. Lancet Oncol. 2009; 10(7): 672-682.</p> <p>Kitchener HC et al. Int J Gynecol Cancer. 2008; 18(4): 743-748.</p> <p>Kitchener HC et al. Br J Cancer. 2006; 95(1): 56-61.</p>	<p>Kitchener HC, Cantell 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. 2014;18(23).</p> <p>Kitchener HC. A randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening [online]. In: ISRCTN Register. 02.02.2010. URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN25417821.</p> <p>Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. Eur J Cancer. 2011; 47(6): 864-871.</p> <p>Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. Health Technol Assess. 2009; 13(51): 1-150.</p> <p>Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial. Int J Gynecol Cancer. 2008; 18(4): 743-748.</p> <p>Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009; 10(7): 672-682.</p> <p>Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. Br J Cancer. 2006; 95(1): 56-61.</p>	<p>La intervención y la comparación no concuerdan con criterios de selección (Intervención: cito Comparación: VPH + cito)</p>

.../...

.../...

Nombre estudio	Referencias sucesivas	Referencia	Causas de exclusión
CCCaST	<p>Mayrand MH et al. N Engl J Med. 2007; 357(16): 1579-1588.</p> <p>Franco ELF. The Canadian Cervical Cancer Screening Trial of human papillomavirus (HPV) testing versus Pap cytology [online]. In: ISRCTN Register. 05.01.2010 URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN57612064.</p> <p>Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). Int J Cancer. 2006; 119(3): 615-623.</p>	<p>Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med. 2007; 357(16): 1579-1588.</p> <p>Franco ELF. The Canadian Cervical Cancer Screening Trial of human papillomavirus (HPV) testing versus Pap cytology [online]. In: ISRCTN Register. 05.01.2010 URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN57612064.</p> <p>Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). Int J Cancer. 2006; 119(3): 615-623.</p>	<p>La intervención y la comparación no concuerdan con criterios de selección (Intervención; VPH Comparación: cito)</p>
ATHENA	<p>Cox JT et al. Am J Obstet Gynecol. 2013 Mar; 208(3):184.e1-184.</p> <p>Wright TC et al. Am J Obstet Gynecol. 2012 Jan; 206(1):46.e1-46</p>	<p>Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC Jr, Cuzick J; Athena HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. Am J Obstet Gynecol. 2013 Mar;208(3):184.e1-184.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.020. Epub 2012 Nov 19. PubMed PMID: 23174289.</p> <p>Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. Am J Obstet Gynecol. 2012 Jan;206(1):46.e1-46.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.024. Epub 2011 Jul 22. PubMed PMID: 21944226.</p>	<p>La intervención y la comparación no concuerdan con criterios de selección (Intervención: prueba conjunta (cotest); VPH + cito)</p>

.../...

.../...

Nombre estudio	Referencias sucesivas	Referencia	Causas de exclusión
ATHENA (cont.)	<p>Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. <i>Lancet Oncol.</i> 2011 Sep;12(9):880-90. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70188-7. Epub 2011 Aug 22. PubMed PMID: 21865084.</p> <p>Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al; and the ATHENA HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2013;208:184.e1-11.</p>	<p>Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. <i>Lancet Oncol.</i> 2011 Sep;12(9):880-90. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70188-7. Epub 2011 Aug 22. PubMed PMID: 21865084.</p> <p>Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al; and the ATHENA HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2013;208:184.e1-11.</p>	
POBASCAM	<p>Rijkskaart 2012</p> <p>Bulkmans NWJ. [online]; 10.03.2008.</p> <p>Bulkmans NWJ et al. <i>Lancet.</i> 2007; 370(9601): 1764-1772.</p> <p>Bulk S et al. <i>Int J Cancer.</i> 2007; 121(2): 361-367.</p>	<p>Rijkskaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2012 Jan;13(1):78-88. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70296-0. Epub 2011 Dec 14. PubMed PMID: 22177579.</p> <p>Bulkmans NWJ. High-risk human papillomavirus (hrHPV) in the population research on cervical cancer [online]. In: ISRCTN Register. 10.03.2008 [Referencia: 03.12.2010]. URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20781131.</p> <p>Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. <i>Lancet.</i> 2007; 370(9601): 1764-1772.</p> <p>Bulk S, Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJP, Verheijen RHM et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. <i>Int J Cancer.</i> 2007; 121(2): 361-367.</p>	<p>La intervención y la comparación no concuerdan con criterios de selección (Intervención: contest -VPH + cito- vs cito)</p>

.../...

.../...

Nombre estudio	Referencias sucesivas	Referencia	Causas de exclusión
POBASCAM (cont.)	<p>Bulkmans NWJ et al. J Clin Pathol. 2006; 59(11): 1218-1220.</p> <p>Bulkmans NWJ et al. Int J Cancer. 2004; 110(1): 94-101.</p>	<p>Bulkmans NWJ, Bulk S, Ottevanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, Van Kemenade FJ et al. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. J Clin Pathol. 2006; 59(11): 1218-1220.</p> <p>Bulkmans NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. Int J Cancer. 2004; 110(1): 94-101.</p>	
Sankaranarayanan 2009	<p>Sankaranarayanan R et al. N Engl J Med. 2009; 360(14): 1385-1394.</p> <p>Sankaranarayanan R et al. Int J Cancer 2005; 116(4): 617-623.</p>	<p>Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009; 360(14): 1385-1394.</p> <p>Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. Int J Cancer. 2005; 116(4): 617-623.</p>	<p>La intervención y la comparación no concuerdan con criterios de selección (Intervención: VPH o cito o inspección)</p>
SWEDESCREEN	<p>Elfström et al. BMJ. 2014 Jan 16;348:g130.</p> <p>Naucler P et al. N Engl J Med 2007; 357(16): 1589-1597.</p>	<p>Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnhem-Dahlström L, Dillner J. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. BMJ. 2014 Jan 16;348:g130. doi: 10.1136/bmj.g130. PubMed PMID: 24435414; PubMed Central PMCID: PMC3898575.</p> <p>Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med. 2007; 357(16): 1589-1597.</p>	<p>La intervención y la comparación no concuerdan con criterios de selección (Intervención: prueba conjunta (cotest): VPH + citología)</p>

.../...

.../...

Nombre estudio	Referencias sucesivas	Referencia	Causas de exclusión
SWEDESCREEN (cont.)	<p>Dillner J. Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening (SWEDESCREEN) [online]; 25.05.2007.</p> <p>Elfgrén K et al. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.</p> <p>Naucler P et al. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(2): 88-99.</p> <p>Naucler P et al. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1637</p>	<p>Dillner J. Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening (SWEDESCREEN) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2007 [Referencia: 07.01.2011]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479375.</p> <p>Elfgrén K, Rylander E, Rådberg T, Strand A, Paajanen K et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.</p> <p>Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(2): 88-99.</p> <p>Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strand B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 18;357(16):1589-97. Erratum in: N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1637. Johansson, Bo [added]. PubMed PMID: 17942872.</p>	

.../...

.../...

Nombre estudio	Referencias sucesivas	Referencia	Causas de exclusión
NTCC 1, NTCC 2	<p>Ronco G et al. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916): 524-32.</p> <p>Ronco G et al. Lancet Oncol. 2010; 11(3): 249-257.</p> <p>Ronco G. New technologies for cervical cancer screening [online]; 14.07.2010.</p> <p>Carozzi F et al. Lancet Oncol. 2008; 9(10): 937-945.</p> <p>Ronco G et al. J Natl Cancer Inst 2008; 100(7): 492-501.</p> <p>Ronco G et al. Gynecol Oncol. 2007; 107(1 Suppl 1): S230-232.</p>	<p>Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):524-32.doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7. Epub 2013 Nov 3. PubMed PMID: 24192252.</p> <p>Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010; 11(3): 249-257.</p> <p>Ronco G. New technologies for cervical cancer screening [online]. In: ISRCTN Register. 14.07.2010 [Referencia: 26.10.2010]. URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN81678807.</p> <p>Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2008; 9(10): 937-945.</p> <p>Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(7): 492-501.</p> <p>Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial: an overview of results during the first phase of recruitment. Gynecol Oncol. 2007; 107(1 Suppl 1): S230-232.</p>	<p>La intervención y la comparación no concuerdan con criterios de selección</p> <p>(NTCC 1: I: VPH + cito – prueba conjunta (cotest) – C: citología)</p> <p>(NTCC 2: I: VPH C: citología)</p>

.../...

.../...

Nombre estudio	Referencias sucesivas	Referencia	Causas de exclusión
NTCC 1, NTCC 2 (cont.)	<p>Ronco G et al. Eur J Cancer. 2007; 43 (3): 476-480.</p> <p>Ronco G et al. Lancet Oncol. 2006; 7(7): 547-555.</p> <p>Ronco G et al. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(11): 765-774.</p>	<p>Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. Eur J Cancer. 2007; 43 (3): 476-480.</p> <p>Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Dei Mistro A, De Marco L et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006; 7(7): 547-555.</p> <p>Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(11): 765-774.</p>	

ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CCCaST = Canadian Cervical Cancer Screening Trial; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam.

Anexo VI.7.3. Valoración de la validez de los ensayos incluidos en la RS

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Ogilvie 2012	<p>Diseño: ensayo paralelo randomizado enmascarado (doble ciego)</p> <p>Objetivos: establecer la eficacia de la determinación VPH ADN como prueba primaria con intervalo de 4 años en una población de mujeres elegibles para el programa de cribado de cáncer de cérvix poblacional de Canadá.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos</p>	<p>Número de participantes / grupo: 12494 VPH, 6154 citología</p> <p>Características de los participantes: Si</p>	<p>Intervención grupo experimental: VPH con HC2 (una unidad luminosa relativa)</p> <p>Intervención grupo control: Citología líquida ThinPrep</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años en grupo intervención, 2 años en el grupo de seguridad y 2 años en el grupo control.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: No</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Si</p> <p>Efectos adversos: No</p>	<p>Conclusiones: Si</p>	<p>Comentarios: No se analizan los posibles efectos adversos. El conflicto de intereses no está bien descrito. La validez externa es limitada ya que no se da coexistencia con el cribado oportunista.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

.../...

.../...

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Leinonen 2012	<p>Diseño: paralelo aleatorizado simple ciego</p> <p>Objetivos: comparar las tasas de detección de lesiones precancerosas y cancerosas mediante el cribado con VPH con triage de citología frente a citología.</p> <p>Periodo de realización: 2003-2007</p>	<p>Número de participantes / grupo: 101678 VPH 101747 citología</p> <p>Características de los participantes: Si</p>	<p>Intervención grupo experimental: VPH HC2 mas citología PAP a los casos positivos</p> <p>Intervención grupo control: Citología PAP</p> <p>Periodo de seguimiento: 5 años (media 3,6 años)</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 35248 grupo VPH y 35963 grupo citología</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): ICC RR 1,87 (1,82-4,27) en mujeres que acuden</p> <p>Efectos adversos: No</p>	<p>Conclusiones: La determinación VPH detecta más lesiones cervicales que la citología en una ronda de 5 años.</p>	<p>Comentarios: El ensayo puede presentar un sesgo al no estar enmascarados los citotécnicos y citólogos con respecto al resultado del VPH. Sin embargo, esta situación es extrapolable a lo que sucede a la práctica habitual por lo que la penalización de la calidad es moderada.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

VII. Implicaciones organizativas de la implementación de las recientes recomendaciones europeas para el cribado de cáncer de cérvix

VII.1. Introducción

La implantación de nuevas estrategias en un programa de cribado conlleva una serie de actividades organizativas dirigidas a hacer posible la transición de un modelo de cribado a otro. Una buena organización es un requisito básico para maximizar los beneficios de las actuaciones y minimizar los efectos adversos de los programas de cribado. La Comisión Europea, en sus Guías para Aseguramiento de la Calidad de los Programas de Cribado de Cáncer de Cérvix (*Colleman 1996, Arbyn 2008, von Karsa 2015*), considera ineludible «que se implementen únicamente programas poblacionales con apropiado aseguramiento de la calidad». Es decir, una adecuada base organizativa es un requisito *sine cuan non* para implementar un programa de cribado poblacional seguro y efectivo.

Tal como se expuso en el capítulo I, en el SNS el cribado de cáncer de cérvix tiene, en general, un carácter oportunista y basado en pruebas citológicas. La adaptación de los servicios de salud del SNS a las más recientes recomendaciones europeas supondría una doble transición: modificar la estrategia de cribado pasando de un sistema basado en pruebas citológicas a otro basado principalmente en pruebas moleculares e implementar un sistema de organizado poblacional. Estos cambios involucrarán necesariamente a todas las fases del proceso de cribado, es decir, desde la fase previa a la planificación, a la propia planificación, a la implementación, al pilotaje, a la puesta en marcha, así como al seguimiento.

VII.2. Método

Las preguntas de investigación planteadas en este apartado han sido las siguientes:

- ¿Cuáles son los aspectos organizativos relevantes para implementar programas de cribado del cáncer siguiendo las recomendaciones europeas?
- ¿Qué recomendaciones se derivan de la experiencia de otros países para la implementación de un programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix?

Las preguntas de investigación planteadas se han estructurado en formato PICO con el fin de mejorar la definición de la estrategia de búsqueda:

– *P: Población de estudio*

Mujeres asintomáticas entre 25 y 65 años.

– *I: Intervención a estudio*

Se han considerado de forma independiente dos intervenciones:

- Programa de cribado de cáncer de organizado, poblacional.
- Cribado mediante determinación de VPH como prueba primaria y triaje con citología en mujeres de 35 o más años de edad cada cinco años y con citología cada tres años en menores de 35 años.

– *C: Intervención de comparación:*

Asimismo se han considerado dos intervenciones de comparación:

- Programas de cribado oportunistas. Se considerará «cribado oportunista» aquel que se realiza de forma aislada con carácter individual y que se oferta dentro de los servicios de salud a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo.
- Programas de cribado basados en pruebas citológicas.

O: Resultados de relevancia:

- Aspectos organizativos relevantes para la organización de un programa de cribado identificados o destacados por entidades nacionales e internacionales.
- Dificultades organizativas en las experiencias de transición de otros países.

VII.2.1. Identificación de estudios

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y CANCERLIT y en páginas web de entidades como la del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, del *National Health Service* británico y de la OMS de estudios publicados hasta el 30 de septiembre de 2014. De forma complementaria, se han revisado las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. Asimismo, se ha consultado con expertos en cribados poblacionales y en cribado de cáncer de cérvix.

Los detalles sobre la estrategia de búsqueda se especifican en el Anexo 1.

VII.2.2. Selección de los estudios

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, se ha revisado el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica. Asimismo, se ha recuperado el texto completo de aquellas referencias que carecían de datos suficientes para su valoración en título y resumen. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se han aplicado los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados a texto completo.

VII.2.3. Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión

a) *Según el tipo de estudio:*

Se han incluido guías de práctica clínica, documentos de consenso de expertos, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios observacionales.

Se han incluido estudios con periodos de seguimiento de un año o más.

b) *Según el idioma de publicación:* se han incluido artículos publicados en español, inglés, alemán, francés, italiano o portugués.

c) *Según la fecha de publicación:* se han incluido artículos publicados hasta el 30 de abril de 2015.

Criterios de exclusión

Se han excluido las comunicaciones a congresos.

VII.3. Resultados

VII.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La estrategia de la búsqueda bibliográfica se resume en el anexo 1. Como resultado de la misma se obtuvieron 160 artículos que fueron examinados por título y resumen estructurado. De éstos se seleccionaron finalmente 18 artículos que han sido incluidos en la evaluación.

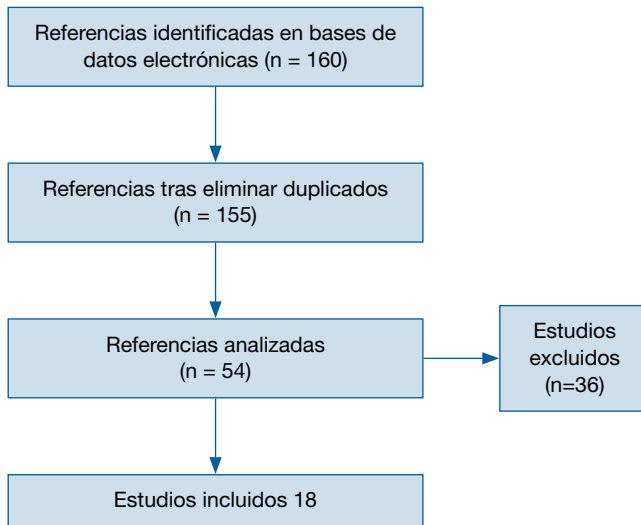


Figura 16. **Flujo grama de los resultados de la búsqueda de estudios sobre el impacto organizativo de las recomendaciones europeas**

VII.3.2. Elementos claves para el éxito de la implementación de un programa de cribado de cáncer de cérvix

La Comisión Europea ha publicado recientemente un suplemento (*Von Karsa 2015*) con la actualización de las recomendaciones europeas del 2008 (*Arbyn 2008*) que enfatiza sobre aspectos para favorecer la adecuada organización de los programas de cribado de cáncer de cérvix (tabla 12):

Tabla 12. **Recomendaciones de la actualización de las guías europeas (von Karsa 2015)**

Organización de cribado de cáncer de cérvix basado en citología o determinación de VPH
Independientemente del método seleccionado para las pruebas primarias, el cribado del cáncer de cérvix debe realizarse siempre mediante programas organizados poblacionales en los que exista una garantía de calidad a todos los niveles (VI-A) .
Si en un país o región no existe todavía un programa poblacional organizado, los decisores deberían revisar las estrategias vigentes sobre cribado de cáncer de cérvix teniendo en cuenta las recomendaciones del Consejo de Europa y las guías europeas de aseguramiento de la calidad, incluido este suplemento (VI-A) .
En los países en los que ya existe un programa de cribado organizado basado en la citología, se recomienda que los decisores consideren si la implementación de la prueba primaria mediante determinación de VPH mejorará el balance entre daños y beneficios, y en caso afirmativo, se deberían integrar los cambios en el programa de control del cáncer (VI-A) .
Proceso de aseguramiento de la calidad en la implementación de programas de cribado
Si se toma la decisión de implementar la determinación de VPH como prueba primaria en un programa poblacional organizado ya existente, de forma previa se debe de realizar una planificación global sobre la factibilidad de la prueba, así como un estudio piloto con el fin de asegurar un adecuado balance daños-beneficios durante la transición, incluyendo la efectividad y el coste-efectividad de los recursos (VI-A) .
Si se toma la decisión de implementar un programa de cribado poblacional en un país o región que carece de este tipo de programa, debe de prestarse especial atención no sólo a seleccionar la prueba primaria más adecuada (citología o determinación del VPH), sino también a desarrollar un programa poblacional que incluya un sistema global de control de calidad (VI-A) .
La introducción de nuevos programas de cribado poblacional, debe ser coordinada desde una Unidad de Coordinación y Gestión con autoridad integral, así como autonomía y recursos suficientes como para asegurar que se siguen las guías europeas de aseguramiento de la calidad y que es posible consultar con expertos internacionales que conocen tanto el proceso de implementación como los determinantes para el éxito del programa (VI-A) .
Enfoque poblacional para el cribado de cáncer de cérvix
Evitación de barreras financieras en la participación en el cribado
Independientemente de la prueba primaria a utilizar, el cribado no debe de suponer coste alguno, o debe ser de poca cuantía, para las mujeres que participan en el cribado (I-A) .
<i>Cartas personales de invitación</i>
La invitación a participar en el programa de cribado se debe realizar de forma individual mediante carta dirigida a cada mujer, y en ella debe constar una cita preestablecida (lugar, fecha y hora) e instrucciones para cambiarla, si esto fuera necesario (I-A)

.../...

.../...

<i>Cartas personales de recuerdo</i>
Se debe realizar un recordatorio personalizado a las mujeres que no hayan acudido tras la primera invitación (I-A) , mediante envío de cartas en las que conste una cita preestablecida (lugar, fecha y hora) e instrucciones para cambiarla, si esto fuera necesario (II-A) .
Si la mujer no responde al primer recordatorio se debe mandar una segunda carta de recuerdo (I-B) .
Los recordatorios pueden realizarse también por teléfono, siempre que se asegure el envío de cartas a las mujeres a las que no se localice por teléfono (I-B) .
<i>Auto-toma de muestras</i>
Se recomienda realizar un estudio piloto para el uso de la auto-toma de muestras en las mujeres que no participan en el programa de cribado a pesar de haber recibido una invitación personal y un recordatorio, siempre que éste se lleve a cabo en el contexto de un programa poblacional organizado que incluya evaluación y monitorización de los objetivos y de los resultados (I-A) .
Previamente a la implantación de la auto-toma de muestras a nivel nacional deberían quedar demostrados, mediante la realización de un estudio piloto que compare ésta con la toma de muestras por profesionales sanitarios, los buenos resultados de esta técnica (tasa de detección, valor predictivo positivo y coste-efectividad). El estudio piloto debería además comprobar que se han solucionado los problemas organizativos más frecuentes como son la adecuación del intervalo de cribado, el nivel de aceptación a la invitación, y el manejo de los protocolos para las mujeres con resultados positivos. (III-D) .
<i>Monitorización del rendimiento del cribado de cáncer de cérvix</i>
La monitorización de los programas de cribado de cáncer de cérvix poblacional debe incluir los parámetros de rendimiento definidos en las directrices europeas para aseguramiento de la calidad en el cribado de cáncer cervical (VI-A) .
Los programas deben alcanzar un nivel de cobertura de invitación suficiente, considerándose aceptable un nivel del 70% (III-A) y deseable un porcentaje mayor del 95% (III-A) .
Los programas deben alcanzar una cobertura de mujeres examinadas suficiente, considerando como nivel aceptable un 70% de la población diana (III-A) ; y deseable un porcentaje mayor del 85% (VI-A) .
Los programas deben lograr una tasa de participación mayor del 70% (nivel aceptable) (III-A) , siendo deseable una tasa mayor del 85% (VI-A) .

Como aspectos clave para el éxito de los programas de cribado de cáncer de cérvix destacan los siguientes:

- En un mismo país se debe implantar de forma general el mismo modelo de cribado.
- Es recomendable que exista una buena aceptación y alta participación de la población diana (se considera aceptable una participación mayor

- del 70%) y deseable una tasa de participación superior al 85% tras la invitación de la población seleccionada para el pilotaje.
- Es importante la adherencia de los profesionales sanitarios a las guías.
 - Es necesario comprobar que las mujeres y los profesionales sanitarios han interpretado correctamente la información, lo que permite evitar la realización de pruebas innecesarias (cribado en mujeres muy jóvenes o en intervalos muy cortos que puede llevar a una sobreutilización de los recursos) así como que los profesionales siguen las recomendaciones.
 - La adecuada integración a todos los niveles de atención implica definir quién invita, quién toma las muestras, quién analiza, quién informa a las mujeres, quién realiza las recomendaciones, y quién realiza la confirmación diagnóstica y el tratamiento.

Gestión y análisis de las muestras

La Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España publicada en 2014 (*Torné 2014*) considera que en el caso de que se instaure un sistema de cribado basado en la detección primaria del VPH, tendría que plantearse cuál sería el efecto de este nuevo sistema de cribado sobre la citología. En principio, se esperaría un descenso importante del número de citologías en los laboratorios y un cambio en la distribución del tipo de citología, que pasaría a ser una prueba de «selección» de las mujeres VPH positivas. Por tanto, se considera necesaria una estandarización de la muestra citológica que hasta ahora no se ha alcanzado en nuestro país. La citología podría realizarse como prueba «reflex» si la muestra se obtiene en medio líquido.

Además, esta guía destaca que se va a producir un cambio sustancial en la manera de trabajar de los laboratorios de citología por lo que debe pensarse en la adaptación progresiva del personal y los recursos a una nueva era en la que posiblemente las pruebas moleculares, la automatización y la estandarización se sitúen como ejes de la prevención del cribado de cáncer de cérvix. Los conocimientos morfológicos seguirán siendo útiles, pero serán el complemento a otras pruebas de detección de alteraciones moleculares asociadas a procesos oncogénicos, como ocurre en otras áreas de la oncología.

El desarrollo de los sistemas automatizados conllevará una estandarización de todos los procesos, incluida la interpretación de las alteraciones morfológicas y la posibilidad de trabajar con imágenes de referencia o con expertos a distancia (telepatología). Los procesos de control de calidad, la integración de datos y la monitorización son imprescindibles para evaluar los cambios del sistema de cribado y aportarán la base para futuros cambios (*Torné 2014*).

El papel de la citología también se modificará sustancialmente con la llegada de las cohortes de mujeres vacunadas contra el VPH a la edad de cribado. Por ello, será necesaria la adaptación progresiva del personal y de los recursos a las pruebas moleculares, la automatización y la estandarización y el análisis morfológico como método de confirmación, como ejes de la prevención del cáncer de cérvix.

Es importante tener en cuenta que las citologías analizadas presentarán un mayor porcentaje de anomalías y que la interpretación puede estar influida por el hecho de saber que las citologías provienen de mujeres VPH positivas. Por tanto, se debería plantear una monitorización y registro de los resultados de la citología en función de las distintas situaciones (*Saslow 2012, Massad 2013*).

Aplicación informática de gestión

La aplicación informática utilizada en la gestión del programa de cribado deberá cumplir los siguientes requerimientos:

- Mantenimiento de Catálogos (tablas básicas).
- Gestión de Perfiles de Usuarios.
- Filtros de Selección.
- Presentación de los resultados personalizados según la selección y el perfil del usuario.
- Todas las salidas obtenidas podrán ser objeto de impresión.
- Todas las salidas obtenidas serán descargables a Excel.

Información a las mujeres

En relación con la información a las mujeres, un informe de investigación cualitativa realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias de Galicia (*Avalia-T 2007*) aporta información sobre la percepción de las mujeres y de las profesionales sobre la información que se ofrecía hasta el año 2007 en España a las mujeres en el cribado de cáncer de cérvix. Así, en cuatro reuniones de grupo focal integrado por mujeres objeto del cribado realizadas en cuatro municipios diferentes de España, se verificaron carencias informativas sobre el cribado de cáncer de cérvix, la prueba de cribado, la edad de inicio, el intervalo de cribado y la relación del HPV con la enfermedad. De esta forma se indicaron como preferencias de las mujeres los siguientes aspectos:

- la combinación de mecanismos para la transmisión de la información (folletos, charlas, ginecólogo, médico de cabecera).

- comunicación personal de los resultados de la prueba por parte de un profesional sanitario.
- los resultados de la prueba de cribado deben comunicarse personalmente y mostraron preferencia porque sea a través de los profesionales sanitarios, especialmente cuando deben realizar pruebas de confirmación diagnóstica, para poder hacer preguntas y obtener respuestas de forma inmediata. En estos casos, se recomienda además complementar la información oral con información escrita para que la mujer tenga tiempo de hacer una reflexión más pausada.
- acceso a más información a través de páginas web o teléfonos específicos para complementar la información facilitada o consultar dudas.

En el grupo de profesionales se destacaron los siguientes aspectos:

- las usuarias reciben una información deficiente;
- es importante comunicar siempre los resultados de la prueba, sean normales o patológicos;
- si es necesario realizar una colposcopia, el procedimiento debe explicarse por el médico que va a realizarla;
- sería conveniente proporcionar información escrita antes de realizar el cribado, explicando que no significa tener cáncer para reducir el impacto emocional de los resultados patológicos;
- ofrecer información de alta calidad sobre el VPH para mejorar la comprensión de la relación existente entre conducta sexual, VPH, citología y cáncer de cérvix. Esta información debería facilitarse antes del cribado;
- debería explicarse claramente en el momento de comunicar los resultados patológicos cuál es su significado, para reducir el impacto emocional.

Un análisis realizado por Marlow *et al.* (Marlow 2014) destaca que el cambio de citología a VPH como prueba primaria supone una diferencia sutil pero importante en un programa de cribado, ya que a algunas mujeres se les informará que tienen una infección por VPH y citología normal. Estas mujeres necesitarán entender que presentan un mayor riesgo de cáncer que las mujeres con VPH negativo y que por ello necesitarán hacer un seguimiento, pero que no deben estar ansiosas ya que es probable que la infección por VPH remita y es factible que la prueba resulte negativa en los siguientes exámenes. Por ello, una buena comunicación sobre los cambios que se puedan realizar en el cribado de cáncer de cérvix daría lugar a claros beneficios.

Los principales problemas que se producen en la organización del cribado de cáncer de cérvix incluyen la baja participación, y la pérdida del seguimiento de las mujeres con resultados anormales. El estudio de Bruger *et*

al. (Bruger 2014) determina que mejorar todas las fuentes de incumplimiento produce beneficios importantes en salud y monetarios.

Otro estudio, (Bernard 2003), evaluó el conocimiento de las mujeres sobre el cribado del cáncer cervical, para poder examinar su relación con la participación en el cribado. Se realizó una encuesta telefónica en una muestra aleatoria de mujeres de 25-65 años de Val-d 'Oise, Francia, y se determinó que mejorar el conocimiento de las mujeres sobre el cribado del cáncer cervical puede ayudar a aumentar la participación en el cribado. El estudio sugiere que los médicos deben estar más involucrados en el cribado del cáncer cervical y que debe promoverse su papel en facilitar información sobre la prevención.

VII.3.3. Dificultades en la implementación o mantenimiento de programas poblacionales de cribado del cáncer de cérvix en otros países

Las dificultades organizativas variarán en función del tipo de cambio que se va a implementar en el cribado de cáncer de cérvix, por lo que el análisis se ha dividido en base a los cambios a implementar:

a) De cribado oportunista a poblacional

Existen algunas experiencias recientes de países europeos que han realizado la transición de un cribado oportunista a un cribado organizado poblacional.

Un estudio ha analizado la implementación de cribados poblacionales en los nuevos países miembros de la Unión Europea (Nicula 2009) y ha destacado las siguientes dificultades en el proceso de transición:

- Bajos niveles de cobertura, lo que limita la efectividad del programa de cribado.
- Falta de recursos para mantener una calidad adecuada.
- Ausencia de un control adecuado de calidad.
- Insuficiente comprensión de los programas poblacionales por parte de los profesionales sanitarios.
- Baja tasa de aplicación de colposcopias, tratamientos y seguimientos.
- Falta de respaldo institucional y legal, así como falta de recursos para las UCG.

- Falta de reconocimiento de los decisores y gestores sanitarios de la importancia de los programas poblacionales de cribado, y de la importancia de contar con unidades de coordinación, así como con una Escuela Europea de Gestión de Cribados para asegurar la calidad de los programas nacionales.

Por ello, para organizar con éxito un programa de cribado organizado poblacional recomiendan tomar las siguientes medidas:

- contar con la experiencia y ayuda de otros países europeos con más conocimiento sobre el proceso de transición y de implementación de programas organizados;
- gestionar el programa a nivel regional y con un pequeño número de profesionales;
- en el caso de contar con recursos económicos escasos para el programa plantean la posibilidad de citar únicamente a una parte de la población diana o realizar menos pruebas a cada mujer mediante el aumento del intervalo de cribado en la fase de implementación.

Este estudio describe datos concretos de algunos países como Rumania en cuyo programa de cribado destacan como aspectos positivos el aumento en la tasa de cobertura en las mujeres de más edad de la población diana, circunstancia que no se daba en el cribado oportunista. Como aspectos negativos detectan el importante número de pruebas que se realizan fuera del programa, y los problemas para vincular los datos del programa con el registro de cáncer.

En el caso de Estonia (*Veerus 2010*) se indica como el problema más relevante durante el primer año de transición de cribado oportunista a poblacional, el alto número de pruebas realizadas fuera del programa. Para el correcto funcionamiento del programa recalcan la importancia de utilizar una aplicación informática centralizada que permita la gestión de las invitaciones y recordatorios enviados, del resultado de las pruebas, así como de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Un estudio realizado en Polonia (*Januszek-Michalecka 2013*), subraya que en su programa la invitación individual por carta ha resultado poco efectiva y costosa, ya que sólo entre un 6 y un 8% de las mujeres cribadas acudieron por la carta recibida y este sistema consumió entre el 30 y 51% del presupuesto asignado al programa. Para aumentar la cobertura del programa proponen invertir más en campañas de información social y en el entrenamiento de los profesionales implicados en el cribado, de forma que sean ellos los que animen a la participación en el mismo.

Otro punto de vista es el que aportan los países en los que la implementación de los programas de cribado se realizó hace décadas. Así el estudio de

Arbyn *et al.* (Arbyn 2009) destaca como problemas principales de estos programas más experimentados la baja participación de las mujeres jóvenes cuyas tasas de participación va disminuyendo en países como Inglaterra y Holanda. Además, detectan una baja participación persistente de los grupos poblacionales con menor nivel socio-económico lo que se traduce en un aumento de las tasas de incidencia de cáncer cervical.

En Finlandia, el problema se centra en el bajo rendimiento de los laboratorios de citología lo que comporta una mayor tasa de cáncer cervical. En los países en los que la responsabilidad del desarrollo de los programas de prevención es regional como, por ejemplo, en Dinamarca o Italia, la extensión de los programas bien organizados es más lenta.

Una auditoría realizada en Suecia a nivel nacional ha detectado diferencias regionales en la terminología y en la codificación que obstaculiza la puesta en común de datos, por lo que destacan la necesidad de utilizar métodos de recogida similares.

b) De citología a determinación de ADN del VPH

Información a usuarias sobre el cribado de cáncer de cérvix

Un informe de evaluación realizado en Holanda (*Health Council of the Netherlands 2011*) ha analizado los problemas organizativos que se producen al pasar de un programa de cribado de cáncer de cérvix basado en pruebas citológicas a otro basado principalmente en pruebas moleculares. En este análisis destaca la importancia de proporcionar de forma efectiva a las mujeres una correcta información sobre los aspectos principales del cribado con determinación de VPH. Consideran que existe poco conocimiento y comprensión sobre el cáncer de cérvix, sobre los pros y contras del cribado y sobre la relación entre VPH y cáncer de cérvix. Esta misma observación se realizó en el estudio de investigación cualitativa realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (*Avalia-T 2007*) que aporta información sobre la percepción de las mujeres y de las profesionales sobre la información que se ofrecía hasta el año 2007 en España en el cribado de cáncer de cérvix. La escasez de conocimientos sobre el VPH ha sido también identificada en el Reino Unido, los Estados Unidos y Australia en un estudio más reciente (*Marlow 2013*) en el que se entrevistaron a mujeres entre 18 y 70 años. Así, por ejemplo, un tercio de las mujeres que habían oído previamente sobre el VPH no sabían que «el uso de condón reduce el riesgo de infectarse por VPH» y la mitad de ellas desconocían que «la mayoría de las personas sexualmente activas adquieren la infección por VPH a lo largo de

su vida» y todas desconocían que «la infección por VPH habitualmente no requiere tratamiento».

Según un estudio realizado en Holanda, la participación en un programa de cribado produce ansiedad e inseguridad, especialmente cuando las pruebas presentan resultados anómalos. Así mismo destacan que dado que la transmisión del VPH se produce por vía sexual se puede producir la estigmatización y las personas podrían verse impresionadas por la relación entre sexo y cáncer, lo que podría afectar en el aspecto psicosexual. Por ello, consideran que los médicos de Atención Primaria juegan un papel fundamental a la hora de proporcionar información sanitaria sobre el cribado, para lo cual es necesario que todos los profesionales implicados dispongan de protocolos actualizados.

VII.4. Conclusiones

- Una adecuada base organizativa es un requisito *sine cuan non* para implementar un programa de cribado poblacional seguro y efectivo.
- Las recomendaciones europeas aconsejan implantar el mismo modelo de cribado de forma uniforme en el territorio.
- La transición de un modelo oportunista a poblacional debe de hacerse de forma gradual y mediante un programa piloto previo en una o varias regiones.
- La implantación de un sistema de cribado basado en la detección del VPH como prueba primaria, tendrá un efecto importante sobre la actividad de los laboratorios, por lo que esta transición deberá hacerse mediante estudios pilotos que permitan verificar el adecuado nivel de calidad a todos los niveles.
- Es importante comprobar que los profesionales siguen las recomendaciones.
- Es necesario comprobar que las mujeres y los profesionales sanitarios interpretan correctamente la información, lo que evitará la realización de pruebas innecesarias (cribado en mujeres muy jóvenes o en intervalos muy cortos que pueden llevar a una sobreutilización de los recursos en un 90%).
- La adecuada integración a todos los niveles de la atención implica que esté bien definido quién invita, quién toma las muestras, quién analiza, quién informa a las mujeres, quién realiza las recomendaciones, y quién realiza la confirmación diagnóstica y el tratamiento.
- Es necesario aumentar la información en las mujeres pues existe poco conocimiento y comprensión sobre el cáncer de cérvix, sobre los pros y contras del cribado y sobre la relación entre VPH y cáncer de cérvix.

- Los profesionales sanitarios implicados en el cribado juegan un papel fundamental a la hora de proporcionar información sanitaria sobre el cribado, para lo cual es necesario que todos ellos dispongan de protocolos actualizados.

VII.5. Referencias

- Antilla A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patrick J et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45:2649-2658.
- Arbyn M, Antilla A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening. 2ed. Brussels. European Community; 2008.
- Arbyn M, Antilla A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, L. von Karsa. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. European Communities; 2008.
- Arbyn M, Reboj M, de Kok I, et al. The challenges of organizing cervical cancer screening programmes in the 15 old Member States of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2671-8.
- Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, Andrae B. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009 Oct;45(15):2671-8.
- Bernard E, Saint-Lary O, Haboubi L, Le Breton J. Cervical cancer screening: women's knowledge and participation *Sante Publique*. 2013 May-Jun;25(3):255-62.
- Burger EA, Kim JJ. The value of improving failures within a cervical cancer screening program: an example from Norway. *Int J Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1931-9.
- Council of the European Union (16 December 2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC). *OJ L* 327: 34-38.
- Cerdá Mota T, Ascunce Elizaga N. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. 3a Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Sociedad Española de Epidemiología. Edita: EMISA. Impresión: Gráficas Enar, S.A. Depósito Legal: M-742-2006.
- European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. Arbyn M, Antilla A, Jordan J, Schenck U, Ronco G, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, von Karsa L (eds) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.
- European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth edition Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2006.

- Health Council of the Netherlands. Population screening for cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 201107E.
- Januszek-Michalecka L, Nowak-Markwitz E, Banach P, Spaczynski M. Effectiveness of the National Population-Based Cervical Cancer Screening Programme in Poland--outcomes, problems and possible solutions 7 years after implementation. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(4):859-64.
- Lynge E, Törnberg S, von Karsa L, Segnan N, van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer.* 2012 Mar;48(5):743-8.
- Marlow LA, Zimet GD, McCaffery KJ, Ostini R, Waller J. Knowledge of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination: an international comparison. *Vaccine.* 2013;31(5):763-769.
- Marlow LA. Communicating the changes to cervical cancer screening in England: the choice to have an HPV test. *Women's Health.* 2014;10(3):221-223.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:S1-27.
- Nicula F, Antilla A, Neamtiu L, Zákely MP, Tachezy R, Chil A, Grce M, Kesic V. Challenges in starting organized screening programmes for cervical cancer in the new Member States of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45:2676-2684.
- Queiro Verdes T, Cerdà Mota T, España Fernández S, coordinadoras. Información a usuarias sobre el cribado de cáncer en la mujer: Evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia: 2. Información a usuarias sobre el cribado de cáncer de cérvix. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Avaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: avalia-t N°. 2007/05-2.
- 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;137:516-42.
- Torné Bladé A, del Pino Saladrígues M, Cusidó Gimferrer M, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol.* 2014;47(Supl 1):1-43.
- Veerus P, Arbyn M, Amati C, Paolo B; EUROCHIP Working Group. Impact of implementing a nationwide cervical cancer screening program on female population coverage by Pap-tests in Estonia. *Tumori.* 2010 Jul-Aug;96(4):524-8.
- von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & Anttila A (2015). Executive

summary. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp.XIII–XXIV(In press).

VII.6. Anexos

Anexo VII.6.1. Estrategia de búsqueda

PUBMED

((«uterine cervical neoplasms»[MeSH Terms] OR («uterine»[All Fields] AND «cervical»[All Fields] AND «neoplasms»[All Fields]) OR «uterine cervical neoplasms»[All Fields]) AND («early detection of cancer»[MeSH Terms] OR («early»[All Fields] AND «detection»[All Fields] AND «cancer»[All Fields]) OR «early detection of cancer»[All Fields])) AND («organisation and administration»[All Fields] OR «organization and administration»[Subheading] OR («organization»[All Fields] AND «administration»[All Fields]) OR «organization and administration»[All Fields] OR «organization and administration»[MeSH Terms] OR («organization»[All Fields] AND «administration»[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND hasabstract[text] AND «2005/02/06»[PDat]: «2015/02/03»[PDat] AND «humans»[MeSH Terms])

EMBASE, Cochrane Library y CANCELRLIT

exp neoplasm/pc [Prevention] AND cervical and organization

VIII. Análisis de costes de la implementación en el SNS del cribado de cáncer de cérvix de acuerdo a las recomendaciones europeas

VIII.1. Introducción

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC), financiada por el programa «Europa contra el cáncer» (Red europea de cáncer de cérvix) y el programa Europeo de Salud Pública (Red Europea del Cáncer), ha publicado en diferentes ediciones, recomendaciones orientadas a garantizar la calidad de los cribados de cáncer de cérvix en los países europeos. Las recomendaciones más actuales de la IARC (*von Karsa 2015*) proponen programas organizados del cribado de cáncer de cérvix de tipo poblacional, en los que para la población de 35 años y más se plantea: que la prueba de ADN del VPH sea la prueba inicial con citología de triaje para los casos positivos; que en los casos en los que la prueba de ADN del VPH sea positiva y la citología negativa se repita la prueba de ADN del VPH al año; que en los casos en los que la prueba de ADN del VPH y la citología sean positivos se realice una colposcopia diagnóstica y que el intervalo entre rondas de cribado sea de cinco años para mujeres VPH negativas.

El SNS se ha planteado la necesidad de revisar la manera en que se realiza el programa de cribado de cáncer de cérvix en las distintas CC.AA., por lo que en el 2014 se creó un grupo de trabajo formado por los representantes de las CC.AA. designados por los Directores Generales de Salud Pública, además de los técnicos de la Unidades del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad relacionadas con el tema, en particular la SDG de cartera básica de Servicio y fondo de cohesión, y bajo la coordinación conjunta de la SDG de Promoción de la Salud y Epidemiología con el fin de adaptar los programas de cribado de cáncer de cérvix de las distintas CC.AA.

(mayoritariamente oportunistas, en donde, de manera generalizada, la prueba de cribado es la citología de Papanicolaou, la población diana son mujeres de 25 a 65 años y el intervalo de cribado es mayoritariamente cada tres años) a las recomendaciones propuestas por el IARC y por las actualizaciones de las «Guías europeas para la garantía de calidad en el cribado de cáncer de cérvix». En dicho grupo de trabajo se está discutiendo la oportunidad de garantizar la introducción, con suficientes garantías de calidad, de la prueba de ADN del VPH como prueba primaria de cribado en programas poblacionales organizados, que dicha prueba no se utilice en poblaciones por debajo de los 30 años, que los intervalos de cribado sean al menos de cinco años y que para los casos en que la prueba de ADN del VPH sea positiva se realice una prueba de triaje con citología previa a la colposcopia.

La transición de un programa de cribado de cáncer de cérvix oportunista a uno poblacional, implica una planificación cuidadosa, una evaluación del programa actual y un análisis exhaustivo del programa a implantar, de las nuevas necesidades técnicas y organizativas requeridas. En una situación como la actual en la que los recursos sanitarios son escasos, es necesario realizar estudios de evaluación económica que ayuden a los decisores sanitarios a la realización de este cambio.

Con la finalidad de conocer cuál es la estrategia de cribado de cáncer de cérvix más coste-efectiva, a lo largo de los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios de evaluación económica, de análisis coste-efectividad, en los que se compara el cribado basado en la determinación del VPH frente al cribado mediante citología. Uno de los estudios más recientes es el publicado por Kitchener et al. (*Kitchener 2014*), el cual concluye que la prueba de ADN del VPH seguida de triaje mediante citología es la más coste efectiva. Sin embargo, la información clave que se extrae de los estudios de coste efectividad es que los parámetros que más influencia tienen en dichos análisis son el coste de la prueba de ADN del VPH y la prevalencia del VPH. Como la prevalencia es dependiente de la edad, el coste efectividad de la prueba se puede maximizar si en el cribado basado en la determinación del VPH se evita invitar a los grupos de edad más jóvenes. En cuanto al precio de la prueba, hasta que no se haya publicado el expediente de licitación de la prueba no se conocerán. (*Dillner 2013*).

Como un primer paso para conocer el gasto que puede suponer al SNS el cambio de un programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix a otro poblacional se lleva a cabo un análisis de costes, el cual ayudará a conocer el coste de ambos programas y a la elección de uno de ellos en función de la capacidad de gasto del SNS. Además, dicho análisis posibilitará la identificación de los costes sanitarios con más peso en ambos programas. Una evalua-

ción eficiente de estos costes, permitirá un mejor conocimiento de las variables que influyen en ellos y por tanto su mejor control.

VIII.2. Método

El análisis de costes se ha llevado a cabo desde la perspectiva del financiador del Sistema Nacional de Salud. Se han calculado los costes directos relacionados con un programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix realizado de acuerdo con las recomendaciones del IARC, y con un programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix como el que realiza de forma mayoritaria en el SNS. No se han tenido en cuenta los costes indirectos asociados a los programas de cribado a estudio (pérdidas de productividad y costes indirectos en los que incurren los pacientes), ni los costes intangibles (dolor, etc.). Todos los costes se han valorado en euros de 2014 y en los casos en los que ha sido necesario su actualización, se ha realizado de acuerdo con el índice de precios al consumo (IPC), proporcionado por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

El programa poblacional analizado presenta las siguientes características: la recogida de la muestra citológica se realiza mediante preparaciones de base líquida, dicha muestra se utiliza para la realización de la prueba citológica, de la determinación de ADN del VPH y de la prueba de triaje mediante citología. Para la población de entre 25 y 34 años la prueba de cribado primaria es la citología, mientras que para la población de entre 35 y 65 años es la determinación de ADN del VPH. En los casos en que la prueba de ADN del VPH sea positiva se realizará triaje mediante citología. En los casos en los que la prueba de ADN del VPH sea positiva y la citología negativa se repetirá la prueba de ADN del VPH a los 12 meses y en los casos en los que la prueba de ADN del VPH y la citología sea positiva se realizará una colposcopia diagnóstica. El ciclo entre rondas de cribado para las mujeres entre 25-34 años será de tres años y para el resto de cinco años para las mujeres negativas.

Por otro lado, el programa oportunista se caracteriza en que la prueba de cribado primaria para la población entre 25-65 años será la citología convencional (Prueba de Papanicolau). En el caso en que la prueba citológica sea positiva, dependiendo del diagnóstico, se realizará una nueva citología al año o una colposcopia diagnóstica y el ciclo de cribado serán de tres años para las mujeres negativas.

Los datos necesarios para el cálculo de los costes se han obtenido principalmente de la literatura y de distintos organismos situados en la Comuni-

dad Autónoma del País Vasco (CAPV). Así, los datos sobre el tiempo necesario para la realización de las distintas pruebas de cribado se han obtenido de la literatura, mientras que su coste, el del personal implicado en las mismas y el del envío y sistema de información, se ha calculado en base a precios obtenidos de la contabilidad analítica de los hospitales de referencia de la CAPV, de datos de costes proporcionados por la Dirección de Recursos Humanos y Nóminas de Osakidetza Servicio Vasco de Salud y de precios correspondientes a otros programas de cribado población ya implantados en la CAPV, respectivamente. El haber elegido datos de costes de la CAPV para el cálculo se debe, en primer lugar, a la disponibilidad de los mismos y, en segundo lugar, a que se piensa que los resultados obtenidos, pueden ser representativos para el resto de comunidades autónomas, al ser la CAPV una comunidad de tamaño mediano, en donde el precio de los productos sanitarios no es de los más elevados y en la que desde el año 2012, el análisis de las pruebas de citología se encuentra centralizado en un único laboratorio de anatomía patológica.

Para cada modalidad de cribado se ha calculado el coste unitario de cada uno de los diferentes procesos de los que se componen. Para el programa de cribado oportunista se ha calculado el coste de recoger la muestra en la consulta de Atención Primaria, el coste de la lectura citológica y el coste de la colposcopia; mientras que para el programa de cribado poblacional además de los anteriores, se incluyen el coste del envío de la invitación, el coste de lectura de la prueba de citología de base líquida y de la prueba de ADN del VPH así como el del sistema informativo (aplicación informática de gestión) necesario para llevarla a cabo. De acuerdo con la opinión de expertos, no se ha computado el coste de transporte de las muestras citológicas al considerarse igual para ambos programas, ni el coste del personal administrativo, ya que se asume que el número del personal administrativo que trabaja en el laboratorio y el número de horas trabajadas van a ser las mismas, independientemente del tipo de prueba citológica que se utilice. Tampoco se ha calculado el coste que puede suponer organizar una oficina de cribado que se encargue de la organización, gestión y evaluación del programa de cribado poblacional, ya que el mismo puede variar de una CC.AA. a otra dependiendo de si ya hay se dispone de una para los distintos cribados poblacionales que ya están en marcha o no. Si ya la hay, solamente se debería adecuar su funcionamiento a las necesidades que surgirían por la introducción del nuevo cribado.

Una vez calculados los costes unitarios, se ha calculado el coste de las pruebas primarias de cribado de cérvix (citología de base líquida-CBL, prueba de ADN del VPH y Prueba de Papanicolau) para los distintos ciclos de ronda de cribado señalados con anterioridad. Para dicho cálculo, se ha dise-

ñado un árbol de decisión para cada una de las pruebas. En dichos árboles de decisión y para un ciclo de cribado de tres años para la prueba de CBL, de cinco años para la prueba de ADN del VPH, y de tres años para la Prueba de Papanicolau, quedan recogidos los distintos eventos que generan el coste de las mismas: realización de la prueba primaria de cribado de cáncer de cérvix al inicio y selectivamente a los 12 meses cuando así se requiera, de la prueba de triaje cuando la prueba primaria haya sido positiva en el programa que así lo requiera y de colposcopia diagnóstica también cuando se requiera.

Por último, se calculan los costes atribuibles a un año para los dos programas de cribado de cáncer de cérvix objeto del análisis y para 100.000 pruebas citológicas realizadas. Los costes calculados para el programa de cribado poblacional han sido los siguientes: el coste de envío de la invitación, el coste de la consulta de atención primaria, el coste de las pruebas primarias de cribado de cérvix utilizadas de acuerdo a los tramos de edad analizados (CBL para población entre 25-34 años y prueba de ADN del VPH para población entre 35-65 años), y el del sistema informativo. Para el programa de cribado oportunista se han calculado el coste de la consulta de Atención Primaria y el coste de la prueba primaria de cribado de cérvix utilizada (Prueba de Papanicolau).

VIII.2.1. Costes Directos

Envío de la invitación

Para el programa de cribado poblacional, el coste unitario de la invitación a participar en el cribado se asume que es igual al de otros cribados de cáncer de carácter poblacional ya implementados en la CAPV, como puede ser la detección de cáncer colorrectal. En este coste se computa el coste de la carta de invitación más el de un tríptico en el que se explica en que consiste el cribado de cérvix más el coste de envío.

Consulta ginecológica de atención primaria

En la consulta ginecológica de Atención Primaria se recibe a la paciente para explicarle lo concerniente al programa de cribado, a la prueba de cribado utilizada y, si accede a participar para la obtención de la muestra citológica. Su coste se calcula en base al tiempo medio empleado por los profesionales sanitarios en la toma de la muestra y en las explicaciones necesarias, coste del material empleado y coste de personal. El tiempo empleado en la consulta, cuando la técnica empleada para la obtención de la muestra es la CBL,

se ha obtenido del estudio publicado por Kitchener *et al.* (Kitchener 2009), mientras que cuando la prueba es la citología convencional, el tiempo se ha obtenido del estudio publicado por Moss *et al.* (Moss 2004). El coste del material utilizado en la toma de la muestra mediante citológica convencional (Cytobrus, espátula de Ayre, porta, etc.) y en la toma de la muestra mediante CBL (cepillo Cervexbrush y frasco Preservcyt) se ha obtenido del estudio publicado por Ronco *et al.* (Ronco 2012). El coste de personal ha sido proporcionado por la Dirección de Recursos Humanos y Nóminas de Osakidetza Servicio Vasco de Salud para el año 2014. En dicho coste, además del salario, se incluye la parte proporcional del mismo correspondiente a la Seguridad Social.

Realización y lectura de la prueba citológica convencional (Prueba de Papanicolau)

En la CAPV, la realización y lectura de la prueba de Papanicolau, hasta hace poco, se centralizaba en los laboratorios de anatomía patológica de los hospitales de referencia de las distintas comarcas sanitarias de las que se compone Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. El coste unitario de laboratorio de realización y lectura de la prueba de Papanicolau se ha calculado, para cada laboratorio adscrito a los hospitales de referencia, en función del coste del personal de laboratorio, del material empleado y del número de pruebas realizado (lecturas citológicas). Los datos necesarios para realizar el cálculo se han obtenido de la contabilidad analítica de los hospitales de referencia en donde están ubicados los laboratorios. El cálculo se ha realizado en base a datos y costes referidos al año 2009, por lo que el coste unitario calculado ha sido actualizado a euros de 2014 de acuerdo al IPC señalado por el INE.

Realización y lectura de la prueba citológica de base líquida (CBL)

El cálculo del coste unitario de realización y lectura de la prueba de CBL se ha calculado en función del coste de los materiales ThinPrep (equipamiento y consumibles necesarios para procesar las muestra de CBL), el tiempo medio empleado por el personal de laboratorio, técnico especialista en anatomía patológica (TEAP) y facultativo especialista área de anatomía patológica (FEA), en el procesamiento de la muestra y su lectura, y en el coste de personal de laboratorio implicado en el procesamiento y lectura de las muestras.

En la actualidad, en la CAPV, la realización y lectura de pruebas citológicas está centralizado en un único laboratorio de anatomía patológica situado en el Hospital Universitario Donostia perteneciente a Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Mediante concurso público, Osakidetza se encarga

de la compra centralizada de los materiales del equipo ThinPrep necesarios para la realización y lectura de la prueba de CBL. En 2014 ha salido a concurso público la adjudicación del suministro de productos y equipos necesarios para la realización de citología en el cribado poblacional de carcinoma cérvico-vaginal. El precio de dichos productos y equipos se ha computado de acuerdo con el precio unitario de licitación para el equipo ThinPrep.

El tiempo medio empleado por el personal del laboratorio de anatomía patológica en procesar la muestra y leerla, ha sido obtenido del artículo publicado por Kitchener *et al.* (Kitchener 2009). Se ha computado el tiempo medio empleado por los TEAP en la revisión en todas las muestras citológicas de los 22 campos marcados por el Imager®, en la revisión rápida de las muestras negativas y en la comprobación de las positivas, y el empleado por los FEA en efectuar la lectura convencional en las muestras patológicas.

El coste de personal, TEAP y FEA, ha sido proporcionado por la Dirección de Recursos Humanos y Nóminas de Osakidetza Servicio Vasco de Salud para el año 2014. En este coste, además del salario y de la parte proporcional abonada a la Seguridad Social, se computa el complemento de hospitalización y el de turnicidad para el TEAP, y el complemento de hospitalización y el de productividad para el FEA.

Realización y lectura de la prueba de ADN del VPH

El cálculo del coste unitario de realización y lectura de la determinación ADN del VPH se ha calculado en función del coste del equipamiento y consumibles necesarios para procesar las muestra, del tiempo medio empleado por el personal de laboratorio en el procesamiento de la muestra y su lectura y del coste de personal de laboratorio implicado en las mismas.

Se ha utilizado la técnica de análisis Aptima HPV de Hologic para la realización y lectura de la prueba de ADN del VPH. Dicha técnica se lleva a cabo mediante un procesador automático, lo cual permite procesar 275 muestras en ocho horas. El procesamiento lo realiza un TEAP, mientras que la lectura un FEA. Al igual que para la CBL, la realización y lectura de la prueba está centralizada en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Universitario Donostia perteneciente a Osakidetza-Servicio Vasco de Salud y el precio unitario de los productos y equipos necesarios para su realización se obtienen del precio unitario de licitación para la técnica de análisis Aptima, reflejado en el concurso público para la adjudicación del suministro de productos y equipos necesarios para la realización de citología en el cribado poblacional de carcinoma cérvico-vaginal y llevado a cabo por Osakidetza en 2014.

Se ha asumido que el tiempo medio empleado por el personal del laboratorio en procesar la muestra y leerla con la técnica Aptima HPV es igual al consumido con la técnica HC2 para la determinación de ADN del VPH, el cual se ha obtenido del artículo publicado por Moss *et al.* (Moss 2004). De acuerdo con la opinión de los expertos consultados, se asume que del tiempo total computado, un 50% es empleado por el TEAP y el otro 50% por el FEA.

El coste de personal (TEAP y FEA), ha sido proporcionado por la Dirección de Recursos Humanos y Nóminas de Osakidetza Servicio Vasco de Salud para el año 2014. En este coste, además del salario, complemento de hospitalización y de la parte proporcional abonada a la Seguridad Social, se computa el complemento de turnicidad para el TEAP, y el de productividad para el FEA.

Colposcopia

El coste unitario de la colposcopia se ha obtenido del artículo publicado por Orly de Labry Lima *et al.* (Orly de Labry Lima 2012). En dicho estudio, el coste de la colposcopia, valorado en euros de 2011, fue calculado de acuerdo con la contabilidad analítica del Hospital Universitario Virgen de la Nieves de Granada. El coste se ha actualizado a euros de 2014 de acuerdo al IPC señalado por el INE.

Sistema de información

El sistema de información deberá dar soporte a las diferentes tareas requeridas para el programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix: mantenimiento de catálogos, gestión de perfiles de usuarios, filtros de selección, presentación de resultados, etc. Se asume que el coste del sistema de información será igual al ya implantado en la CAPV para el programa de detección de cáncer colorrectal, cuyo coste máximo asignado queda recogido en el informe de «contratación de los servicios de análisis, desarrollo e implantación de un sistema de información para el programa de detección de cáncer colorrectal en Osakidetza». Al igual que éste, deberá estar centralizado y la arquitectura del sistema se basará en un modelo multicapa y estará integrado con algunos de los sistemas de información corporativos de Osakidetza.

El sistema de información se amortiza de acuerdo a lo establecido por la Dirección General de Osakidetza en la instrucción número 3 de 13 de junio de 2003, en la que se recoge los plazos de amortización para el software informático.

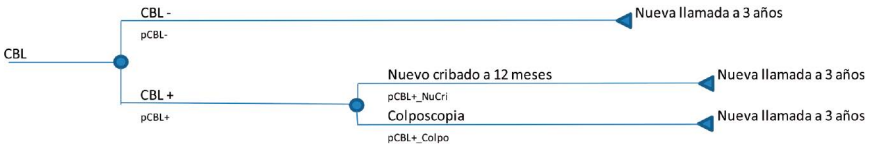
Costes de estructura

El coste de estructura imputado a la realización y lectura de las pruebas de CBL y determinación ADN del VPH realizadas por el laboratorio centralizado de anatomía patológica situado en el Hospital Universitario Donostia, se ha obtenido de la contabilidad analítica de dicho hospital, y se calcula en función del porcentaje que suponen los gastos estructurales del laboratorio en los gastos estructurales totales del hospital para el año 2013.

VIII.2.2. Modelización

En las figuras 16 y 17 se puede visualizar los árboles de decisión para los dos programas.

Población entre 25-34 años



Población entre 35-65 años

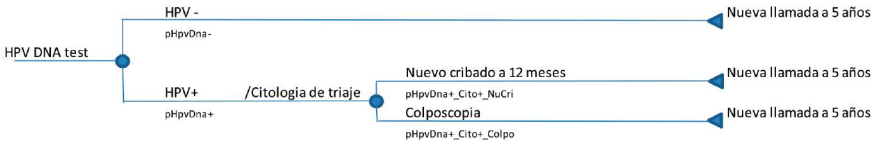


Figura 16. **Árbol de decisión del programa poblacional de cribado de cérvix**

Población entre 25-65 años

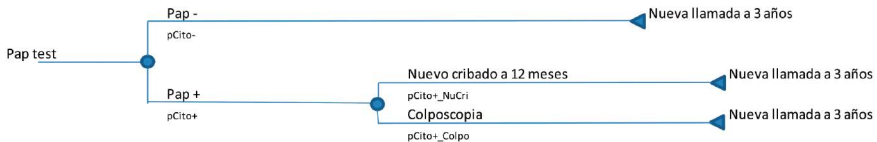


Figura 17. **Árbol de decisión del programa oportunista de cribado de cérvix**

A las mujeres con resultado negativo en la prueba primaria de cribado se les realizará un nuevo cribado de rutina a los tres o cinco años, dependiendo del tipo de programa aplicado y de la edad de cribado. Aquellas que hayan tenido un resultado positivo, serán referidas inmediatamente a colposcopia, si su diagnóstico es de lesión intraepitelial escamosa de bajo a alto grado (Papanicolau de clase III a IV), o se les señalará la necesidad de realizarles un seguimiento activo, una nueva valoración a los 12 meses, si su diagnóstico es de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US/ Papanicolau de clase II) o si el resultado de la prueba de ADN del VPH es positivo, pero tienen una citología normal. Una vez realizado el cribado de seguimiento, si el resultado es positivo se les realizará colposcopia y si es negativo se les volverá a llamar para un cribado de rutina.

Los datos necesarios para el cálculo de las probabilidades necesarias para cumplimentar los árboles de decisión se han obtenido para el programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix del estudio ARTISTIC (Kitchener 2009) para el grupo de edad 25-34 años y del estudio ANTILLA (Leinonen 2012) para el grupo 35-65 años, y para el programa oportunista de cribado de la «guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014» (Torné Bladé 2014).

Para realizar el cálculo se ha utilizado la hoja de cálculo Excel 2010 de Microsoft Office.

VIII.3. Resultados

VIII.3.1. Costes directos

Envío invitación

El coste unitario de envío de la invitación a participar en el programa de cribado de cáncer de cérvix poblacional es de 1 € por carta enviada. Dicho coste es igual al facturado en el programa de detección de cáncer colorrectal por la empresa externa contratada por Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. En el coste de invitación está incluido la recogida en la Unidad de Control y Gestión del programa de cribado del sobre con la carta de invitación más el tríptico explicativo y su envío al paciente.

Consulta de atención primaria

El coste unitario de la consulta de Atención Primaria calculado en función de la técnica empleada en la toma de la muestra citológica, queda reflejado en la tabla 13.

Tabla 13. **Coste unitario consulta de Atención Primaria**

	Muestra CBL	Muestra citología convencional
Coste personal:	5,78	5,68
<i>Tiempo consulta</i>	<i>13,45</i>	<i>13,20</i>
<i>Coste/min Matrona</i>	<i>0,43</i>	<i>0,43</i>
Material	1,43	0,44
Total	7,21	6,12

Se observa que el tiempo medio de consulta es muy similar para ambas técnicas. Esto se puede entender debido a que, por lo general, las consultas de Atención Primaria están sometidas a un tiempo medio determinado por el cupo de pacientes/día que deben pasar por la misma.

Realización y lectura de la prueba citológica convencional (Prueba de Papanicolau)

En la tabla 14 queda recogido el número total de lecturas citológicas realizadas en los laboratorios de anatomía patológica de los distintos hospitales de referencia de Osakidetza en el año 2009.

Tabla 14. **Número total de lecturas citológicas. Año 2009**

Hospitales	Alto Deba	Santiago	Txagorritxu	Basurto	Gal-dakao	Cruces	San Eloy	Bidasoa	Donostia	Mendaro	Zumarraga
Nº citologías	3.662	5.940	20.102	28.087	23.293	35.088	8.786	5.105	21.875	5.218	6.709

En la tabla 15 se refleja el coste total del personal y del material empleado por dichos laboratorios en la realización y lecturas citológicas para el año 2009.

Tabla 15. **Costes total del personal y del material de laboratorio. Año 2009**

Hospitales	Alto Deba	Santiago	Txagorritxu	Basurto	Gal-dakao	Cruces	San Eloy	Bida-soa	Donos-tia	Men-daro	Zuma-rraga
Coste personal (€)	41.462	168.723	175.706	287.510	147.334	440.159	106.885	99.193	247.826	60.979	95.775
Coste material (€)	11.658	33.742	20.464	37.497	43.259	57.053	12.537	14.582	39.433	9.085	6.328
Coste total	53.120	202.465	196.170	325.007	190.593	497.212	119.422	113.775	287.259	70.064	102.103

En base al número de citologías y a su coste total, se calcula el coste por lectura de citología realizada en cada hospital (Ver tabla 16).

Tabla 16. **Coste por lectura citológica. Año 2009**

Hospitales	Alto Deba	Santiago	Txagorritxu	Basurto	Gal-dakao	Cruces	San Eloy	Bida-soa	Donos-tia	Men-daro	Zuma-rraga
Coste/citología (€)	14,50	34,08	9,76	11,57	8,18	14,17	13,59	22,29	13,13	13,43	15,21

Para el año 2009 el coste medio por lectura citológica convencional en la CAPV fue de 15,45 €. Actualizado a euros de 2014, el coste es de 16,66 €.

Realización y lectura de la prueba citológica de base líquida (CBL)

El tiempo empleado por el TEAP y por el FEA de anatomía patológica en la realización y lectura de una CBL queda recogido en la tabla 17. En dicha tabla se diferencia entre el tiempo empleado en la lectura de una citología positiva con el empleado en la lectura de una negativa.

Tabla 17. **Tiempo realización y lectura de la CBL**

	Lectura citológica +	Lectura citológica -
TEAP	10,8	7,45
Primera lectura (min.)	5,4	5,4
Comprobación (min.)	5,4	-
Revisión rápida (min.)	-	2,05
FEA	6,23	-
Lectura convencional (min.)	6,23	-

El precio unitario de licitación de los productos y equipos necesarios para la realización y lectura de la CBL, recogido en el concurso público para la adjudicación de productos y equipos necesarios para la realización de citología en el cribado poblacional de carcinoma cérvico-vaginal realizado por Osakidetza en 2014, es de 4,25 € (sin IVA), 4,67 € si se computa con el 10% de IVA.

El coste por minuto para el personal de laboratorio, TEAP y FEA, queda señalado en la tabla 18.

Tabla 18. **Coste por minuto del personal de laboratorio, TEAP y FEA**

	Coste/año (€)	Nº horas trabajo/año	Coste/min. (€)
TEPA	33.656,45	1.614,5	0,35
FEA	64.015,67	1.614,5	0,66

El coste de personal en el caso de que la lectura citológica sea positiva es de 7,87 € y de 2,59 si la lectura es negativa.

El gasto de estructura del laboratorio de anatomía patológica del Hospital Universitario Donostia ha sido de un 7,12% del total en 2013. Este porcentaje aplicado sobre el coste de equipo, consumibles y de personal calculado, hace que el coste de estructura por realización y lectura citológica positiva sea de 0,89 € y por lectura negativa de 0,52 €.

El coste unitario de laboratorio para la realización y lectura de la CBL queda reflejado en la tabla 19.

Tabla 19. **Coste unitario realización y lectura CBL. Año 2014**

	Coste/lectura citológica + (€)	Coste/lectura citológica - (€)
Equipo y consumibles	4,67	4,67
Personal	7,87	2,59
<i>Subtotal</i>	<i>12,54</i>	<i>7,26</i>
Estructura	0,89	0,52
Total	13,43	7,78

El coste total unitario de realización y lectura para la CBL es de 13,43 € para el caso en que la lectura citológica sea positiva y de 7,78 € si es negativa.

Realización y lectura de la prueba de ADN del VPH

El tiempo empleado en la realización y lectura en el laboratorio de anatomía patológica de la prueba de ADN del VPH es de 14,45 minutos. El tiempo consumido por el TEAP en la preparación de la muestra para su lectura es de 7,23 minutos, mientras que el empleado por el FEA en la lectura es de 7,22 minutos.

Siendo el coste por minuto del TEAP y FEA, de 0,35 € y 0,66 €, respectivamente, el coste unitario de personal del laboratorio para la prueba de ADN del VPH es de 7,28 €.

El precio unitario de licitación de los productos y equipos necesarios para la realización y lectura de la determinación de ADN del VPH, recogido en el concurso público para la adjudicación de productos y equipos necesarios para la realización de citología en el cribado poblacional de carcinoma cérvico-vaginal realizado por Osakidetza en 2014, es de 11,46 € (sin IVA), 12,61 € si se computa con el 10% de IVA.

Dado que el gasto de estructura para el laboratorio de anatomía patológica ha sido del 7,12%, el coste de estructura por la realización y lectura de la prueba de ADN del VPH ha sido de 1,42 €.

El coste unitario de laboratorio para la realización y lectura de la prueba de ADN del VPH queda reflejado en la tabla 20.

Tabla 20. **Coste unitario realización y lectura de la prueba de ADN del VPH. Año 2014**

	Coste/lectura citológica (€)
Equipo y consumibles	12,61
Personal	7,28
<i>Subtotal</i>	<i>19,89</i>
Estructura	1,41
Total	21,31

El coste total unitario de realización y lectura de la prueba de ADN del VPH es de 21,31.

Colposcopia

El coste unitario de la colposcopia es el aportado por el Hospital Universitario Virgen de las Nieves en el 2011 recogido en el estudio de Orly de Labry Lima (*Orly de Labry Lima 2012*). El coste recogido era de 126,9 €, que actualizado a euros de 2014 es de 130,45 €.

Sistema de información

Siendo el coste del sistema de información de 150.000 € (IVA incluido), igual al coste del sistema ya implantado por Osakidetza para el programa de detección del cáncer colorrectal en la CAPV, y el periodo de amortización del mismo de cinco años, su coste anual es de 30.000 €. A dicho coste se le suma el de mantenimiento de dicho sistema, que es de 20.000 € al año. Luego el coste anual del sistema de información es de 50.000 €.

VIII.3.2. Coste pruebas primarias de cribado de cáncer de cérvix para cada ronda de cribado

Prueba de citología de base líquida (CBL)

Para el cálculo del coste de la prueba de cribado de CBL para el tramo de edad de 25-34 años y para un ciclo de cribado de tres años, como se ha señalado en la metodología, se ha desarrollado un árbol de decisión (figura 16 del apartado VIII.2.2). Las probabilidades de que los eventos señalados en el árbol de decisión tengan lugar quedan señaladas en la tabla 21.

Tabla 21. **Probabilidad eventos para la prueba de CBL para el tramo de edad 25-34 y para una ronda de cribado de 3 años**

	Probabilidad
Prueba inicial CBL	
Probabilidad prueba CBL negativa	0,7769
Probabilidad prueba CBL positiva	0,2230
Probabilidad prueba de CBL positiva más nuevo cribado con CBL a los 12 meses	0,4531
Probabilidad prueba de CBL positiva más colposcopia	0,5469

Los costes de los eventos para la prueba de CBL quedan recogidos en la tabla 22. Se considera la lectura de las citologías de seguimiento a los 12 meses las realiza personal FEA.

Tabla 22. **Coste eventos para la prueba de CBL para el tramo de edad 25-34 y para una ronda de cribado de 3 años**

	Coste (€)
Prueba inicial CBL	
Coste prueba CBL negativa	7,78
Coste prueba CBL positiva	13,43
Coste prueba CBL positiva más nuevo cribado con CBL a los 12 meses	26,86
Coste prueba de CBL positiva más colposcopia	143,88

En función de las probabilidades y costes anteriores, se calcula el coste de los eventos para cada prueba. Para una ronda de cribado de tres años y para el tramo de edad de 25-34 años, el coste de la prueba de CBL es igual a 26,31 €.

Prueba de ADN del VPH

Al igual que para la prueba de CBL, para el cálculo del coste de la prueba de cribado de ADN del VPH para el tramo de edad de 35-65 años y para un ciclo de cribado de cinco años, se ha desarrollado un árbol de decisión (figura 16 del apartado VIII.2.2). Las probabilidades de que los eventos señalados en el árbol de decisión tengan lugar quedan señaladas en la tabla 23.

Tabla 23. **Probabilidad eventos para la prueba de ADN del VPH para el tramo de edad 35-65 y para una ronda de cribado de cinco años**

	Probabilidad
Prueba inicial ADN del VPH	
Probabilidad prueba de ADN del VPH negativa	0,9408
Probabilidad prueba de ADN del VPH positiva más prueba de triaje con CBL	0,0592
Probabilidad prueba de ADN del VPH positiva más prueba de triaje con CBL más nuevo cribado con la prueba de ADN del VPH a los 12 meses	0,8452
Probabilidad prueba de ADN del VPH positiva más prueba de triaje con CBL más colposcopia	0,1548

Los costes de los eventos para la prueba de ADN del VPH quedan recogidos en la tabla 24. Se considera que tanto la lectura de la citología de triaje cuando la prueba de ADN del VPH ha sido positiva, como de la lectura de las citologías de seguimiento a los 12 meses las realiza personal FEA.

Tabla 24. **Coste eventos para la prueba de ADN del VPH para el tramo de edad 35-65 y para una ronda de cribado de cinco años**

	Coste (€)
Prueba inicial ADN del VPH	
Coste prueba de ADN del VPH negativa	21,31
Coste prueba de ADN del VPH positiva más prueba de triaje con CBL	34,74
Coste prueba de ADN del VPH positiva más prueba de triaje con CBL más nuevo cribado con la prueba de ADN del VPH a los 12 meses	56,05
Coste prueba de ADN del VPH positiva más prueba de triaje con CBL más colposcopia	165,19

En función de las probabilidades y costes anteriores, se calcula el coste de los eventos para cada prueba. Para una ronda de cribado de cinco años y para el tramo de edad de 35-65 años, el coste de la prueba de ADN del VPH es de 24,37 €.

Prueba de Papanicolau

El cálculo del coste de la prueba de Papanicolaou primaria para el tramo de edad 25-65 años y para un ciclo de cribado de tres años, se ha realizado en base al árbol de decisión descrito en la figura 17 del apartado VIII.2.2). Las probabilidades de que los eventos señalados en el árbol de decisión tengan lugar quedan señaladas en la tabla 25.

Tabla 25. **Probabilidad eventos para la prueba de Papanicolau para el tramo de edad 25-65 y para una ronda de cribado de tres años**

	Probabilidad
Prueba primaria de Papanicolaou	
Probabilidad prueba de Papanicolau negativa	0,9731
Probabilidad prueba de Papanicolau positiva	0,0269
Probabilidad prueba de Papanicolau positiva más nuevo cribado a los 12 meses	0,4819
Probabilidad prueba de Papanicolau positiva más colposcopia	0,5150

Los costes de unitarios de las pruebas que se realizan quedan recogidos en la tabla 26. Se considera que la lectura de las citologías de seguimiento a los 12 meses las realiza personal FEA.

Tabla 26. **Coste eventos árbol de decisión. Ronda de cribado tres años**

	Coste (€)
Prueba primaria de Papanicolaou	
Coste prueba de Papanicolau negativa	16,66
Coste prueba de Papanicolau positiva	16,66
Coste prueba de Papanicolau positiva más nuevo cribado a los 12 meses	33,32
Coste prueba de Papanicolau positiva más colposcopia	147,11

En función de las probabilidades y costes anteriores, se calcula el coste de los eventos para la prueba. Para una ronda de cribado de tres años y para el tramo de edad de 25-65 años, el coste de la prueba de Papanicolau es igual a 18,69 €.

VIII.3.3. Coste atribuible a un año de los programas de cribado de cáncer de cérvix

Programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix

El coste atribuible a un año del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix se ha calculado para un número total 100.000 pruebas de cribado realizadas.

En función de los datos poblacionales proporcionados por el INE a 1 de enero de 2014, se ha estimado que el número de mujeres residentes en España para el tramo de edad de 25-34 es del 22%. En base a esto se ha calculado que de las 100.000 pruebas de cribado realizadas anualmente, 22.000 corresponden a mujeres de entre 25-34 y 78.000 a mujeres de entre 35-68 años.

En base a los datos utilizados en el modelo, de las 100.000 pruebas anuales de cribado, el 10% de las pruebas de CBL realizadas a mujeres de entre 25-34 años y el 5% de las pruebas de ADN del VPH realizadas a mujeres de entre 35-65 años son pruebas de seguimiento a los 12 meses, 6.126 pruebas en total. Por consiguiente, el número de pruebas anuales de cribado realizadas a las mujeres invitadas para ello es de 93.874.

En los programas de cribado poblacional se estima que el mismo se desarrolla de forma adecuada cuando un 80% de la población invitada acude a hacerse la prueba de cribado. Si 93.874 son las pruebas de cribado realizadas a mujeres invitadas, el total de la población invitada al año habrá sido de 117 343 mujeres.

Para la población invitada y para el número de pruebas de cribado señaladas, el coste atribuible a un año del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix es de 1.461.455 € (tabla 27).

Tabla 27. **Coste atribuible a un año del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix. Tasa de participación 80%**

	Nº mujeres	Coste (€)	Coste total (€)
Coste invitación (mujeres invitadas)	117.343	1	117.343
Coste consulta atención primaria (mujeres cribadas)	100.000	7,21	721.000
Coste prueba de cribado (mujeres cribadas)	100.000		573.112
<i>Prueba de CBL</i>	22.000	8,77*	192.940
<i>Prueba de ADN del VPH</i>	78.000	4,87*	380.172
Coste sistema de información			50.000
TOTAL			1.461.455

* Coste de la prueba de cribado para el tramo de edad correspondiente, entre el número de ciclos correspondientes a dicho tramo de edad

Programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix

Al igual que para el programa poblacional, el coste atribuible a un año del programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix se ha calculado para un número anual de pruebas citológicas realizadas de 100.000.

Para el número de pruebas de cribado señaladas, el coste atribuible a un año del programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix es de 1.235.000 € (tabla 28)

Tabla 28. **Coste del programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix. Ronda de cribado tres años**

	Nº mujeres	Coste (€)	Coste total (€)
Coste consulta atención primaria (mujeres cribadas)	100.000	6,12	612.000
Coste prueba de Papanicolau de cribado (mujeres cribadas)	100.000	6,23*	623.000
TOTAL			1.235.000

* Coste de la prueba de cribado para el tramo de edad correspondiente, entre el número de ciclos correspondientes a dicho tramo de edad

VIII.4. Discusión

Con el objeto de conocer el coste que al SNS puede suponer la implementación de las recomendaciones europeas sobre del cribado de cáncer de cérvix, desde la perspectiva del financiador del SNS se ha realizado esta evaluación económica, para lo que se han calculado los costes directos relacionados con un programa de cribado de cáncer de cérvix poblacional, estructurado siguiendo las recomendaciones propuestas por el IARC, y de un programa oportunista, regulado acorde a los programas implementados en la mayoría de las CC.AA.

Del análisis de costes realizado, se obtiene que para una población anual invitada y cribada de 117.343 y 100.000 mujeres, respectivamente, el coste total atribuible a un año del programa de cribado de cáncer de cérvix poblacional es de 1.461.455 € (14,61 € por mujer cribada), y que para una población anual cribada de 100.000 el coste total atribuible a un año para un programa oportunista es de 1.235.000 € (12,35 € por mujer cribada), es decir, el coste atribuible a un año del programa de cribado de cáncer de cérvix poblacional es un 18% más caro que el del programa de cribado oportunista.

Además de los costes totales señalados en el párrafo anterior, la evaluación económica también proporciona un conocimiento de los costes unitarios de los que se componen y de los parámetros utilizados en su cálculo. Una evaluación eficiente de ambos, se entiende que puede proporcionar un mejor conocimiento de las variables a partir de las cuales se calculan, lo que puede ocasionar su mejor control. Un análisis de los distintos costes computados en el cálculo del coste total de los programas de cribado de cáncer de cérvix, señala al coste de las pruebas de cribado (coste del personal de laboratorio y coste del equipo y consumibles) y a la proporción de la población invitada que acude a hacerse la prueba de cribado como las variables de mayor peso. Variaciones en los valores base de las mismas, ayudará a reducir la incertidumbre que pueden ocasionar en el cálculo del coste para los programas de cribado analizados.

El coste del personal de laboratorio se ha calculado en base a su sueldo y al tiempo de preparación y lectura de las muestras citológicas. Dado que el sueldo del personal de laboratorio se percibe difícil de modificar, al ser la mayoría personal funcionario perteneciente a los Servicios de Salud de las CC.AA. y al estar su sueldo regulado anualmente por la ley de presupuestos generales de cada CC.AA., incidir sobre el tiempo para la preparación y lectura de las pruebas, aparece como la acción más factible para actuar sobre el coste de personal. Este tiempo se ha obtenido de dos estudios realizados en Inglaterra; esto puede ocasionar que los tiempos medidos no sean ade-

cuados para la realidad nacional. Un análisis en el que se modifica el tiempo medido con el objeto de comprobar si su variación supone una alteración del coste, muestra que una disminución en el tiempo que el personal TEAP emplea en la preparación y primera lectura de la CBL del 18% (un minuto) y del 13% (un minuto) en la preparación de la prueba de ADN del VPH, supone una disminución en el coste por ciclo de la prueba de CBL y de la prueba de ADN del VPH del 3,5% y 1,7%, respectivamente, y del 1,3% en el coste total del programa de cribado poblacional; mientras que una disminución en el tiempo que el personal FEA utiliza en la lectura de la CBL y de la prueba de ADN del VPH del 16% (un minuto) y del 13% (un minuto), ocasiona una disminución en el coste por ciclo del 0,8% (prueba CBL) y del 3,2% (prueba de ADN del VPH), y del 2,1% en el coste total del programa poblacional. Esto indica que los tiempos empleados, aun habiéndose extraído de la literatura, parecen ser válidos para nuestra realidad. Además, el tiempo medido para el personal TEAP en la preparación y primera lectura de la CBL es similar al referido por, Bladé AT *et al.*, quien indica que el número de citologías cérvico-vaginales que un citotécnico debe revisar al día, sin que esté sometido a sobrecarga de trabajo y sin que suponga una disminución en la calidad de la interpretación, es de 10 muestras a la hora (cinco o seis minutos por preparación), no recomendándose el cribado de más de 80 muestras ginecológicas por día por citotécnico según criterio de la FDA y de la *International Academy of Cytology*. Se debe tener en cuenta que estos tiempos se han tomado de laboratorios centralizados y estructurados y organizados para la óptima realización de las pruebas de cribado señaladas, por lo que si fuese necesario la modificación de los laboratorios existentes y su adaptación a las nuevas técnicas, se presupone que el tiempo que se emplearía para la preparación y lectura de las muestras sería superior al indicado, al considerarse necesario un periodo de aprendizaje para una la adecuación del personal de laboratorio a las nuevas tecnologías.

Con respecto al coste del equipo y consumibles utilizado en el laboratorio para la preparación y lectura de las muestras citológicas, es importante destacar que la compra centralizada por el órgano competente de los diferentes Servicios de Salud de la CC.AA. del material de laboratorio puede suponer una posición ventajosa de negociación del precio como consecuencia de las economías de escala que puedan surgir. En el análisis, la compra del equipo y consumibles se realiza, mediante concurso público, por el órgano de contratación de Osakidetza Servicio Vasco de Salud para el laboratorio centralizado de anatomía patológica encargado de la preparación y lectura de las citologías. Que esto sea así, permite la obtención del mejor precio. Un análisis del precio computado en el estudio, indica que una disminución del 15% (de 4,67 € a 3,95 €) para las pruebas de cribado de CBL y del 13% (de

12,61 € a 11 €) para la prueba de ADN del VPH supone una rebaja en el coste por ciclo de la prueba de CBL y de ADN del VPH del 7,2% y 7,7%, respectivamente, y del 5,4% en el coste total del programa poblacional. También se ha considerado importante observar el caso extremo en el que como consecuencia de una implantación masiva de la prueba de ADN del VPH para el cribado de cáncer de cérvix, las Administraciones Públicas consigan que el precio del equipo y consumibles utilizados en ella sea igual al precio computado para el equipo y consumibles de la prueba de CBL. Una disminución del precio de 12,61 € a 4,67 € supone que el coste atribuible a un año del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix sea de 1.385.171 €, lo que significa una disminución del 9,5% del mismo con respecto al caso base. Este menor coste supone que el programa de cribado poblacional sea un 7% más caro que el programa de cribado oportunista en lugar del 18% correspondiente al caso base. Este análisis indica que modificaciones moderadas en los precios computados no suponen variaciones importantes en el coste total del programa, mientras que las variaciones extremas en dichos precios sí señalan variaciones significativas. Una posición ventajosa en la negociación de los precios de equipos y consumibles utilizados en la prueba de ADN del VPH, puede suponer una disminución importante en el coste atribuible a un año del cribado poblacional, lo que puede provocar que las diferencias entre los costes atribuibles a un año correspondientes a cada programa de cribado disminuyan significativamente.

El coste atribuible a un año del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix (1.461.455 €) se ha calculado pensando que el 80% de la población invitada acudía a realizarse la prueba. Esta asunción tal vez se puede considerar demasiado optimista teniendo en cuenta que según los datos de la encuesta de Salud del año 2012, el 63,7% de las mujeres entre 25 y 64 años se habían hecho una citología en los últimos cinco años. Ante este hecho se ha analizado qué sucedería si la proporción de población invitada que acude al cribado fuese del 60% o del 100%. Cuando es del 60%, el coste anual atribuible al mismo es de 1.500.569 €, mientras que cuando es del 100%, su coste anual atribuible es de 1.437.986 €. En consecuencia, cuando la cobertura es del 60% o del 100%, el cribado poblacional será un 21,5% o un 16% más caro que el programa de cribado oportunista, respectivamente. Esto señala que para el programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix conseguir que la proporción de mujeres invitadas que aceptan el cribado sea alta es importante para su aceptación y desarrollo.

Como primera limitación del estudio cabe señalar que la mayoría de los costes utilizados en el análisis económico se han obtenido de laboratorios, centros sanitarios e instituciones situadas en la CAPV. Se optó por trabajar con dichos costes, en primer lugar, debido a la disponibilidad de los mismos

y, en segundo lugar, a porque se piensa que los resultados obtenidos con ellos pueden ser representativos para el resto de comunidades autónomas, al ser la CAPV una comunidad de tamaño mediano, en donde el precio de los productos sanitarios no es de los más elevados, aunque dado que las realidades entre las distintas CC.AA. con respecto al cribado de cáncer de cérvix son diferentes, valorar los costes en función de los obtenidos de una sola Comunidad puede no ser lo más adecuado al poder no ser representativos para todas. Se considera que hubiese sido más conveniente contar con los costes de las distintas CC.AA. para la realización del análisis de costes, pero hasta el momento no se disponen de los mismos.

Una segunda limitación es que no se ha calculado el coste que puede suponer organizar una oficina de cribado que se encargue de la organización, gestión y evaluación del programa de cribado poblacional.

Una tercera es que el análisis se ha realizado teniendo en cuenta que la preparación y lectura de la CBL y de la prueba de ADN del VPH se ha llevado a cabo en un laboratorio centralizado de anatomía patológica. Esto ha sido debido a que en la CAPV, desde el año 2012, el análisis de las pruebas de citología se realiza en el laboratorio de anatomía patológica situado en el Hospital Universitario Donostia. Esta realidad difiere a la de la mayoría del resto de las CC.AA., ya que en ellas el análisis de las pruebas citológicas se realiza en laboratorios de anatomía patológica situados en los hospitales de referencia.

Como última limitación señalar que los datos de efectividad utilizados en el cálculo del coste por ciclo de la prueba de cribado de CBL y ADN del VPH se han obtenido del estudio ARTISTIC, realizado en Inglaterra, y del estudio ANTILLA, realizado en Finlandia, respectivamente. Aplicar dichos datos a un servicio sanitario distinto al original, como en nuestro caso, puede significar que estos puedan diferenciarse de los que se hubiesen obtenido para el sistema sanitario nacional. Así, por ejemplo en el ensayo ANTILLA a un 6,48% de las mujeres a las que se tenía que practicar la prueba de ADN del VPH como prueba primaria se les aplicó la citología. Esto puede implicar que el número de pruebas con resultado positivo fuese menor del que debería haber sido, lo que puede suponer cambios en el coste.

El análisis económico realizado proporciona una primera pista al decisor sanitario, quien en función los costes calculados, de la capacidad de gasto del SNS y de otra serie de factores, como la efectividad de los programas, población a cribar, etc..., puede hacerse una idea de cuál de los dos programas de cribado de cáncer de cérvix es el más adecuado.

VIII.5. Conclusiones

El coste total atribuible a un año del programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix es de 1.461.455 €, para una población de mujeres de entre 25-65 años invitada de 117.343 y cribada de 100.000. El programa consiste en la introducción de una prueba de cribado de citología en base líquida cada tres años para las mujeres entre 25-34 años y una prueba de ADN del VPH en las mujeres de 35-65 años en intervalos de cinco años para aquellas mujeres con resultados negativos. En el caso de que la prueba de cribado sea positiva, se realizará derivación a colposcopia, a determinación de VPH o citología según corresponda a la edad y/o diagnóstico. En los casos en que la prueba de ADN del VPH sea positiva y la citología negativa se repetirá la prueba de ADN del VPH a los 12 meses. El coste atribuible a un año del programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix es de 1.235.000 €, para 100.000 pruebas de cribado de cáncer de cérvix realizadas a mujeres de entre 25-65 años. El programa consiste en la realización como prueba inicial de cribado de la citología convencional (prueba de PapanicolaU) cada tres años para aquellas de ese grupo de edad con resultados negativos. En el que en el caso de que la prueba citológica sea positiva, dependiendo del diagnóstico, se realizará una nueva citología al año o una colposcopia diagnóstica.

VIII.6. Referencias

- Bladé AT, del Pino Saladrígues M, Gimferrer MC, Quítillet FA, Ortiz DA, Piqué XC, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Revista Española de Patología*. 2014; 47: 1-43.
- De Labry Lima AO, Epstein D, Mochón LG, Aragón JR, Balbino JE. Análisis de coste-efectividad de la prueba de citología cervicovaginal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2012; 55(7): 304-11.
- Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013; 25 (1): 11-6.
- Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J; ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*. 2009; 13(51): 1-150.
- 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 randomized trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess*. 2014; 18 (23).

- Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ*. 2012; 345: e7789.
- Moss S, Gray A, Marteau T, Legood R, Henstock E, Maissi E. Evaluation of HPV/LBC Cervical Screening Pilot Studies: Summary of Report to the Department of Health (Revised October 2004). Sheffield: NHSCSP; 2004.
- Nahvijou A, Hadji M, Marnani AB, Tourang F, Bayat N, Weiderpass E, et al. A systematic review of economic aspects of cervical cancer screening strategies worldwide: discrepancy between economic analysis and policymaking. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(19): 8229-37.
- Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev*. 2012; 36(3-4 Suppl 1): e1-72.
- von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & Anttila A (2015). Executive summary. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp.XIII–XXIV(In press).

IX. Conclusiones generales

Relativas al impacto de la implantación de un programa poblacional y organizado

- La implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix produce una reducción significativa y relevante de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de cérvix comparado con el cribado oportunista. Estos efectos se obtienen únicamente en unas condiciones adecuadas de coordinación, organización y control de calidad.

Relativas al impacto de la implantación de la estrategia con determinación de ADN del VPH y triaje con citología

- La alternativa de cribado organizado con determinación de ADN del VPH con triaje con citología en mujeres de 35 a 65 años presenta, una tasa de detección relativa significativamente superior que la citología de lesiones CIN2+ (71%) y de lesiones CIN3+ (79%), una especificidad relativa no estadísticamente diferente a la de la citología y un valor predictivo positivo superior al de la prueba citológica para la detección de CIN2+ (30%) y 41% superior en el caso de las lesiones CIN3+.

Relativas a las implicaciones organizativas

- Una adecuada base organizativa es un requisito *sine cuan non* para implementar un programa de cribado poblacional seguro y efectivo.
- Se recomienda implantar el mismo modelo de cribado en un país y realizar una gestión regional con equipos pequeños.
- La transición de un modelo oportunista a poblacional debe de hacerse de forma gradual y con un pilotaje previo en una o varias regiones.
- La implantación de un sistema de cribado basado en la detección del VPH como prueba primaria, tendrá un efecto importante sobre la actividad de los laboratorios, por lo que esta transición deberá hacer-

- se mediante estudios pilotos que permitan verificar el adecuado nivel de calidad a todos los niveles.
- Es necesario comprobar que las mujeres y los profesionales sanitarios han interpretado correctamente la información, lo que permite evitar la realización de pruebas innecesarias (cribado en mujeres muy jóvenes o en intervalos muy cortos que puede llevar a una sobreutilización de los recursos en un 90%) por lo que los profesionales sanitarios de Atención Primaria juegan un papel fundamental a la hora de proporcionar información sanitaria sobre el cribado, para lo cual es necesario que todos los profesionales implicados dispongan de protocolos actualizados.
 - Los profesionales sanitarios implicados en el cribado juegan un papel fundamental a la hora de proporcionar información sanitaria sobre el cribado, para lo cual es necesario que todos ellos dispongan de protocolos actualizados.

Relativas a los costes

- El coste total atribuible a un año del programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix es de 1.461.455 €, para una población de mujeres de entre 25-65 años invitada de 117.343 y cribada de 100.000. El programa consiste en la introducción de una prueba de cribado de citología en base líquida cada tres años para las mujeres entre 25-34 años y una prueba de ADN del VPH en las mujeres de 35-65 años en intervalos de cinco años para aquellas mujeres con resultados negativos. En el caso de que la prueba de cribado sea positiva, se realizará derivación a colposcopia, a determinación de VPH o citología según corresponda a la edad y/o diagnóstico. En los casos en que la prueba de ADN del VPH sea positiva y la citología negativa se repetirá la prueba de ADN del VPH a los 12 meses.
- El coste atribuible a un año del programa oportunista de cribado de cáncer de cérvix es de 1.235.000 €, para 100.000 pruebas de cribado de cáncer de cérvix realizadas a mujeres de entre 25-65 años. El programa consiste en la realización como prueba inicial de cribado de la citología convencional (prueba de Papanicolau) cada tres años para aquellas de ese grupo de edad con resultados negativos. En el que en el caso de que la prueba citológica sea positiva, dependiendo del diagnóstico, se realizará una nueva citología al año o una colposcopia diagnóstica.

