

PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CÉRVIX

Umetoki-lepoko
minbizia goiz
detektatzeko
programa.



Versión 2.0
NUEVO PROTOCOLO 2022

Versión para publicación externa - web



A. ÍNDICE

A. ÍNDICE	1
B. INTRODUCCIÓN	4
C. GRUPOS DE TRABAJO DEL PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CÉRVIX EN EUSKADI - 2022.....	7
D. EPIDEMIOLOGÍA.....	9
1. SITUACIÓN A NIVEL MUNDIAL	9
2. SITUACIÓN EN EUSKADI	13
2.1. MORTALIDAD POR CÁNCER DE CÉRVIX EN LA CAPV	13
2.2. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN LA CAPV.....	14
2.3. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN LA C.A.P.V.....	17
E. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO	19
1. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD. CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	19
2. PREVENCIÓN. VACUNACIÓN	21
3. PREVENCIÓN. USO DEL PRESERVATIVO	24
4. PREVENCIÓN. DISMINUIR LA PERSISTENCIA DE LA INFECCIÓN POR VPH	25
Consumo de tabaco.....	26
Uso de anticonceptivos.....	26
Co-infección con otras E.T.S	27
Enfermedades que alteran la inmunidad	27
5. PREVENCIÓN. CRIBADO	28
Política sanitaria	30
Beneficios del cribado	32
Perjuicios potenciales del cribado.....	32
Detección del VPH-AR con genotipado.....	33
Cribado basado en riesgos	34
Umbral de riesgo y actitud clínica:	34

F. NUEVO PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL EN EUSKADI BASADO EN RIESGOS	36
1. POBLACIÓN DIANA	36
EXCLUSIONES.....	37
*Directrices de actuación ante algunas de las causas de exclusiones.....	38
2. ESTRATEGIA DE CRIBADO	39
2.1. PRUEBAS PRIMARIAS DE CRIBADO.....	39
2.2. TIPOLOGÍA Y DESCRIPCIÓN DE LOS DIFERENTES RESULTADOS DE CRIBADO:...	40
3. ACTUACIÓN ANTE LOS POSIBLES RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CRIBADO.....	42
PRUEBA DE CRIBADO COTEST Indicaciones de petición y conducta	44
4. MANEJO DE RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CRIBADO DERIVADOS A CONTROL EN 1 AÑO.....	44
VPH + NO 16/18 Y CITOLOGIA NEGATIVA (CONSULTA DE MATRONA-prueba G)	44
ASC-US o L-SIL Y VPH NO 16/18 o L-SIL y VPH NEGATIVO (CONSULTA DE GINECOLOGÍA-control con prueba C)	45
5. CRIBADO EN SUBGRUPOS ESPECIALES.....	46
MUJERES CON ANTECEDENTE DE CIN2/CIN3 (NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL GRADO 2/3).....	46
MUJERES EN EDAD DE FINALIZACIÓN DE CRIBADO (61 A 65 AÑOS)	47
MUJERES OPORTUNISTAS QUE ACUDEN CON EDAD MAYOR A FIN DE CRIBADO.....	49
MUJERES CON CÉRVIX DOBLE	49
MUJERES EN ESTADO DE INMUNODEPRESIÓN	49
6. PLAZOS DE TIEMPO PARA REMITIR A COLPOSCOPIA:	50
7. MANEJO DE RESULTADOS DE CRIBADO EN COLPOSCOPIA	52
7.1. COLPOSCOPIA Y BIOPSIA NEGATIVA O CIN1 EXOCERVICAL PRECEDIDO DE ALTERACIÓN LEVE (VPH PERSISTENTE, L-SIL O ASCUS CON VPH (+))	52
7.2. COLPOSCOPIA Y CIN1 ENDOCERVICAL PRECEDIDO DE ALTERACIÓN LEVE (VPH PERSISTENTE, L-SIL O ASCUS CON VPH (+)) PERSISTENTE	53
7.3. H-SIL / CIN2-3	54
7.4. COLPOSCOPIA Y BIOPSIA PRECEDIDA DE ALTERACIÓN GRAVE EN CITOLOGÍA DE CRIBADO (H-SIL; ASC-H; ACG)	55
7.5. ALTERACIONES GLANDULARES	56
7.6. VPH (+) PERSISTENTEMENTE EN MUJER SIN LESIÓN CONFIRMADA.....	58

7.7. SEGUIMIENTO DE MUJERES CON CIN 2/3 TRATADAS MEDIANTE CONIZACIÓN	59
7.8. EMBARAZO Y COLPOSCOPIA.....	61
8. ACTUACIÓN ANTE HALLAZGO DE INFECCIÓN EN UNA PRUEBA DE CRIBADO.....	63
9. ACTUACIÓN ANTE SINTOMATOLOGÍA COMPATIBLE CON CÁNCER CERVICAL	63
G. CIRCUITO DEL PROGRAMA POBLACIONAL. DISEÑO.	65
1. PROCESO DE INVITACIÓN A LA POBLACION DIANA	66
1.1. Población diana	67
1.2. Exclusiones	67
2. NOTIFICACIONES DEL PROGRAMA	68
3. PROCESO DE SOLICITUD DE PRUEBA DE CRIBADO Y RECOGIDA DE LA MUESTRA.....	69
4. ANÁLISIS DE LA MUESTRA – UNIDAD DE CRIBADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL DONOSTIA.....	70
5. GESTIÓN DEL RESULTADO.....	70
H. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA.....	72
ABREVIATURAS.....	75
BIBLIOGRAFÍA	77

B. INTRODUCCIÓN

Cada año se diagnostican en el mundo más de 18 millones de nuevos casos de cáncer, un 47% de los cuales son en mujeres. El cáncer de cuello uterino es a fecha 2020, la cuarta neoplasia más frecuente y la cuarta que más mortalidad produce entre las mujeres a nivel mundial ⁽¹⁾.

El cáncer de cuello uterino junto con el de mama, colorrectal y pulmón, representan el 51% de todos los casos de cáncer en mujeres. La prevalencia del cáncer de cérvix varía mucho de unas zonas a otras, siendo mayor en Sudamérica, África y el este de Asia. En muchos casos, esta diferencia es el efecto, en mayor o menor medida, que tiene el cribado en los países desarrollados.

El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical de forma adecuada y mantenida ha conseguido reducir hasta en un 70-80% la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix ⁽²⁾.

En las dos últimas décadas, se ha confirmado que el virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal de la práctica totalidad de los casos de neoplasias de cérvix y de sus lesiones precursoras. Hasta la fecha se han identificado más de 200 tipos diferentes del VPH. De ellos se sabe que alrededor de 40 infectan el epitelio del cuello uterino y que 14 de ellos están clasificados por la Organización Mundial de la Salud como cancerígenos o como de alto riesgo oncogénico e incluyen los siguientes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68. Sólo dos genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR), el 16 y el 18, provocan

Resumen

• • •

Transformar el cribado de cáncer de cérvix de modo oportunista a poblacional en Euskadi supuso un gran reto organizativo. En la línea de continuar mejorando, y tras 4 años desde que dio inicio el Programa poblacional, vemos necesario modificarlo para adaptarse a las últimas recomendaciones científicas. En noviembre de 2022, se publica este nuevo Protocolo de cribado de cáncer de cérvix basado en el riesgo inmediato que tiene cada mujer cribada de tener una lesión precancerosa.

Para ello se han modificado líneas estratégicas y de gestión. Ha sido necesario incluir el genotipado parcial como prueba de cribado y modificar la gestión de los resultados positivos. Todo ello con el objetivo de reducir al máximo la incidencia de cáncer de cérvix en nuestra Comunidad con un cribado más costo-efectivo.

aproximadamente el 70% de las lesiones cervicales invasivas y los otros 12 tipos explican el 25-35% restante.

Hay que recordar que el VPH se transmite mediante el contacto de la piel o mucosas y que la principal vía de contagio es la sexual. De hecho, esta infección constituye la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial ⁽³⁾.

El modelo de carcinogénesis cervical se basa en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer. Durante los primeros años de vida sexual existe una elevada incidencia de infección, pero también de aclaramiento viral. Más del 90% de las infecciones en este grupo de mujeres son transitorias e irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Sin embargo, las mujeres mayores de 30 años presentan una menor prevalencia de infección por VPH, pero con un mayor porcentaje de persistencia, lo que conlleva mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. ⁽²⁾

El objetivo fundamental del cribado es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-uterino (CCU), identificando a las mujeres con lesiones precursoras con mayor riesgo de progresión a cáncer invasor, es decir, detectando las lesiones de alto grado (HSIL).

Las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años.

Tal y como advierte el estudio sobre la “Evolución de la participación y las desigualdades sociales en los cribados de cáncer de mama y de cáncer de cuello uterino en la CAPV, 1992-2013”⁽⁴⁾, las mujeres con seguro privado se realizaron las pruebas de cribado con más frecuencia que aquellas con aseguramiento público único. La diferencia entre los dos grupos era especialmente relevante para la citología. La proporción de citologías realizadas en el sector público fue cercana al 65% hasta 2007 y subió al 72% en 2013. Esa proporción siguió un gradiente social, de manera que aumentaba al descender en el nivel de estudios y en la clase social.

Los resultados de este estudio indican que es necesario aumentar los esfuerzos de los servicios públicos de salud para aumentar la participación y disminuir las desigualdades socioeconómicas en el cribado de cáncer de cuello uterino.

En Euskadi, uno de los objetivos del Plan **Oncológico de Euskadi 2018-2023** ⁽⁵⁾, que se planteó era la implantación del programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix en Euskadi transformando el cribado oportunista en poblacional. Todo un reto organizativo de gran envergadura que supuso modificaciones de todas las líneas estratégicas y de gestión. En junio de 2018 se inició el Programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix de Euskadi, basado en un cribado con VPH y citología.

Recientemente, las guías clínicas enfatizan la importancia de individualizar la conducta clínica en función del riesgo específico de cada paciente. Con ello, se pretende que las personas con el mismo nivel de riesgo se evalúen o traten de la misma manera (“equal risk,equal management”), asegurando la equidad y coherencia dentro de la estrategia de cribado, permitiendo así estrategias de cribado más eficientes y robustas (37).

C.GRUPOS DE TRABAJO DEL PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CÉRVIX EN EUSKADI - 2022.

GRUPO DE TRABAJO COORDINACIÓN DEL PROGRAMA

ANTONIO ARRAIZA ARMENDARIZ Coordinador General de Programas corporativos de Osakidetza.

EDURNE ARENAZA LAMO Matrona. Coordinadora del Programa Cáncer de Cervix de Osakidetza

ANTONIA DÁVILA EXPÓSITO Matrona. TRAC del Programa Cáncer de Cervix de Osakidetza.

AINARA ALUTIZ CAÑEDO Matrona. TRAC de la Subdirección de Enfermería de Osakidetza

ARGIMIRI SOLÍS PARRA Administrativa. Programa Cáncer de Cervix.

ESTÍBALIZ CALZADA BUSTILLO Administrativa. Programa Cáncer de Cervix.

GRUPO DE TRABAJO ANATOMÍA PATOLÓGICA

IRUNE RUIZ DÍAZ Jefe de Servicio de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Donostia.

JHON W. COMBA MIRANDA Fac. Esp. Médico Anatomía Patológica del Hospital Universitario Donostia.

AITZIBER GAYOSO ALBERRO Coordinadora Servicio de Patología Cervical del Hospital Universitario Donostia.

GRUPO DE TRABAJO GINECOLOGÍA

ARANTXA LEKUONA ARTOLA Jefa de Servicio Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Donostialdea - Tolosaldea.

CARLOS D. PÉREZ VERDUGO Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Barrualde - Galdakao.

DAVID DEL VALLE PEÑA Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Donostialdea - Tolosaldea.

ELISA ECENARRO GONZÁLEZ ECHEVARRÍA Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Bidasoa.

IRACHE OCERÍN BENGOA Jefa de Servicio Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Debabarrena.

JAVIER DIEZ GARCÍA Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Ezkerraldea - Enkarterri – Cruces / OSI Uribe / OSI Barakaldo – Sestao.

JOSÉ ÁNGEL LÓPEZ LÓPEZ Jefe de Servicio Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Araba.

JOSÉ R. SERRANO NAVARRO Jefe de Servicio Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Debagoiena.

JULEN BARRENETXEA ARRINDA Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Uribe.

Mª CARMEN ÁLVAREZ LEAL Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Goierri – Alto Urola.

NAHIA ANTOLÍN ARELLANO Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Bilbao-Basurto

JOSÉ CRUZ QUÍLEZ CONDE Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Bilbao-Basurto

SILVIA PALOMINO GONZÁLEZ Fac. Esp. Médico Obstetricia y Ginecología OSI Araba.

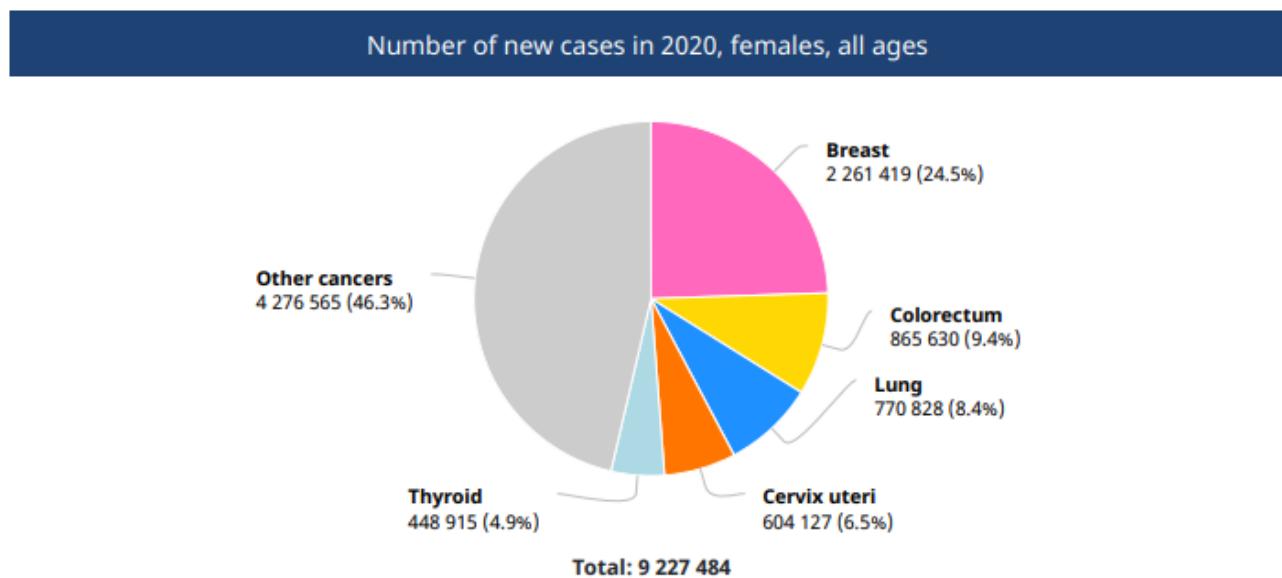
GRUPO DE TRABAJO INDICADORES / EPIDEMIOLOGÍA

ARANTZAZU ARROSPIDE ELGARRESTA Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación sanitarias.
Departamento de Salud del Gobierno Vasco

ARANTZA LÓPEZ DE MUNAIN MARQUÉS Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación sanitarias.
Departamento de Salud del Gobierno Vasco

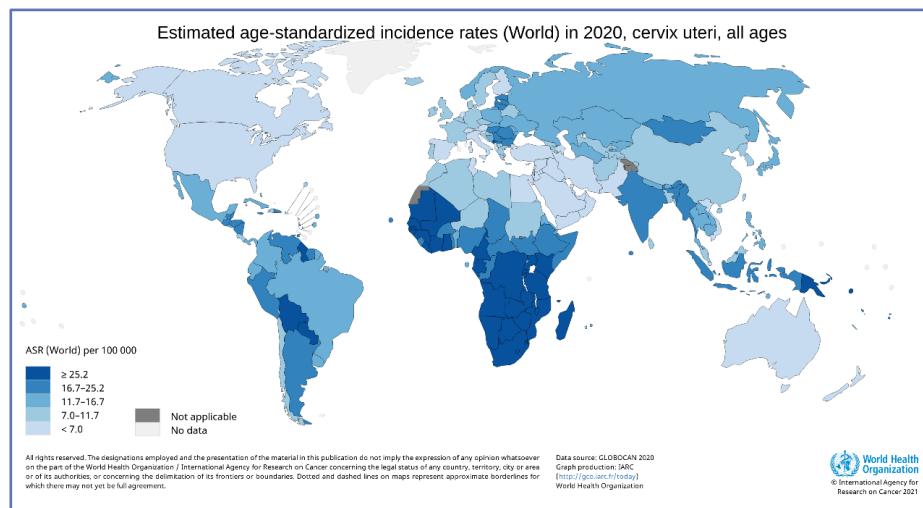
D. EPIDEMIOLOGÍA

1. SITUACIÓN A NIVEL MUNDIAL

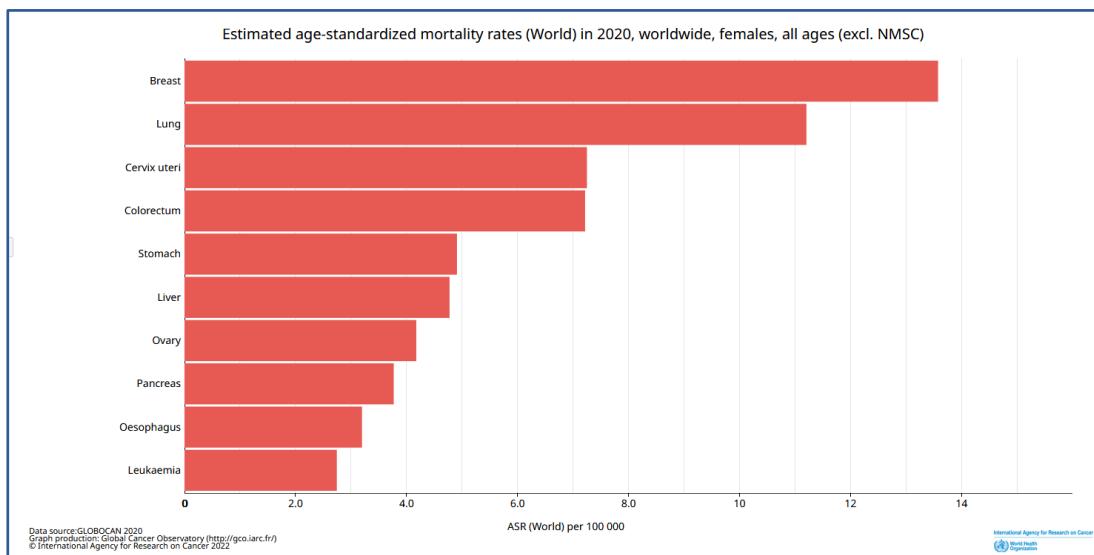


Cada año se diagnostican en el mundo más de 9 millones de nuevos casos de cáncer en la mujer. De ellos, más de 600.000 son casos de cáncer de cuello uterino.

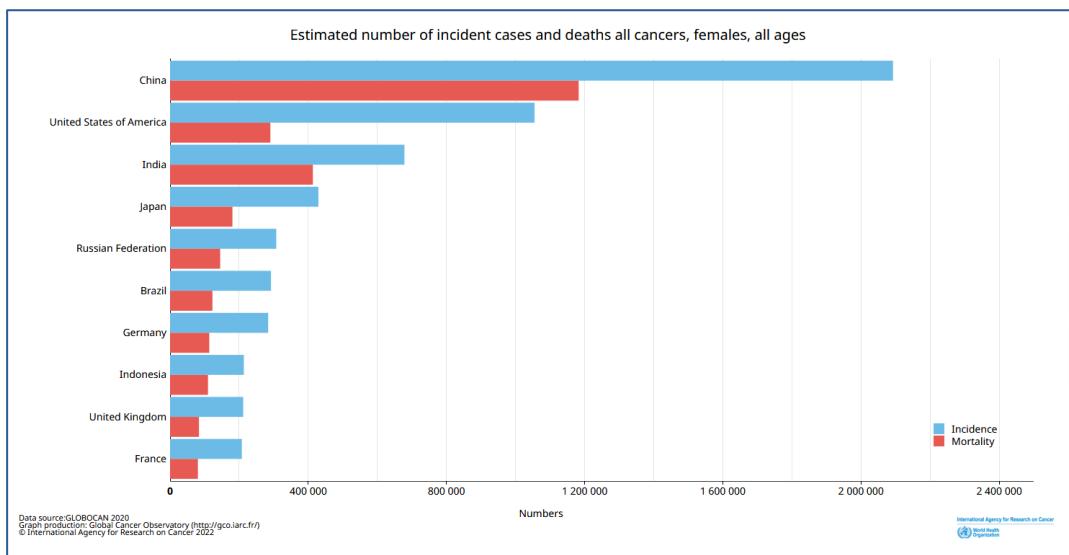
Si se comparan las tasas de incidencia en lugar del número de casos, las tasas son más elevadas en las regiones de ingresos bajos que en las regiones de ingresos altos, cerca del 90%.



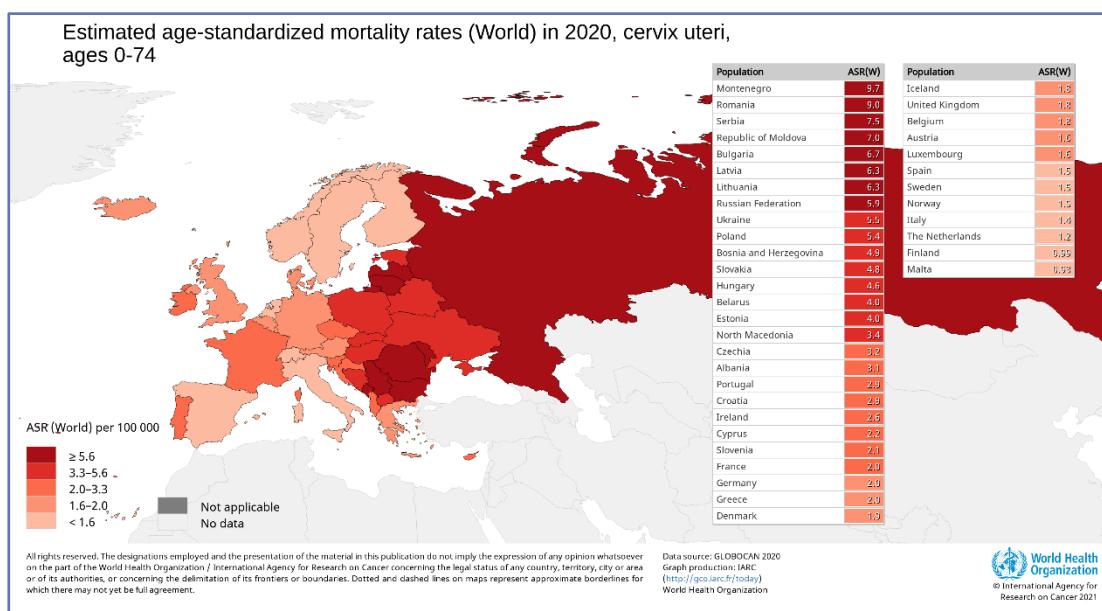
Las tasas de mortalidad por cáncer de cérvix son mucho más bajas que las de incidencia. Aun así, en el ranking mundial, ocupa el tercer lugar en mortalidad en mujeres, por detrás del cáncer de mama y pulmón (ASR world 7.3 / 100.000).



Según los datos de The Global Cancer Observatory (GCO) publicados en 2020, el cáncer de cuello uterino causa la muerte de 341.831 mujeres en el mundo al año.



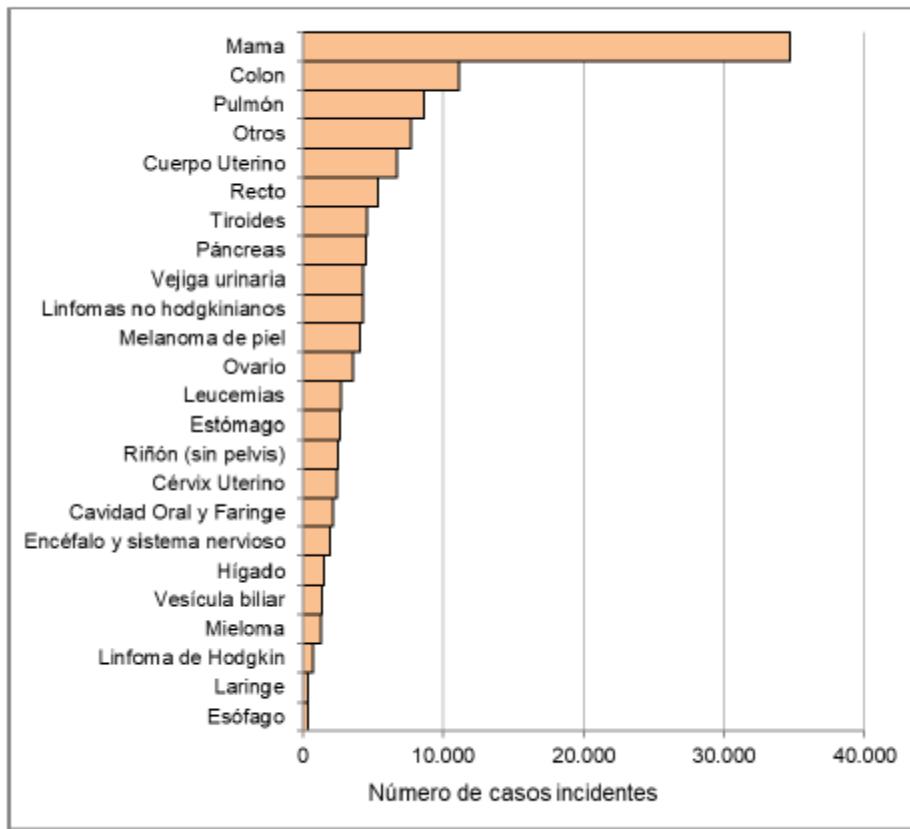
Mortalidad estimada por cáncer de cérvix en Europa, 2020:



En Europa, en 2000-2007, la supervivencia de cáncer de cérvix a los 5 años del diagnóstico fue del 62,4%. El valor más alto de supervivencia lo presentaron los países del Norte de Europa (67,1%) y el más bajo los países de Europa del Este (56,9%). La supervivencia relativa estandarizada por edad del cáncer de cérvix en España fue del 63,9% (6).

Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2019. Mujeres.

Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2022. Mujeres



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

Las estimaciones para el año 2022 en el número de casos de cáncer en España, sitúa al cáncer de cérvix en 16º lugar, muy alejado de la posición que ocupa a nivel mundial. Son datos extraídos del estudio elaborado por REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) (21).

2. SITUACIÓN EN EUSKADI

2.1. MORTALIDAD POR CÁNCER DE CÉRVIX EN LA CAPV

La CAPV presenta una tasa de mortalidad por cáncer de cérvix muy baja (2,1/100.000 TEE en el año 2020), siendo este tumor la causa de defunción de 31 mujeres en 2020. La Evolución de la tasa de defunción por cáncer de cérvix en los últimos 20 años se puede ver en la siguiente tabla:

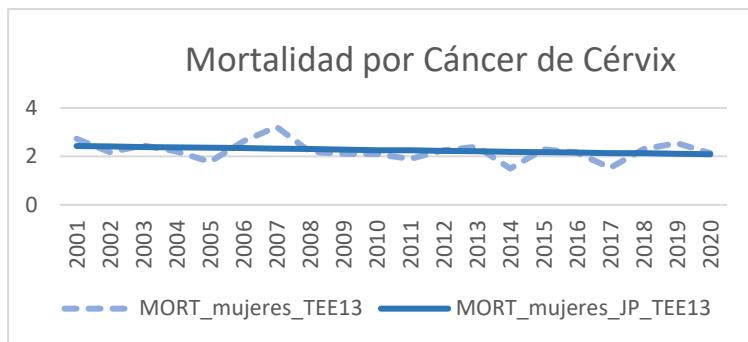
Tabla 1.1. Número de defunciones y tasas de mortalidad por cáncer de cérvix en la CAPV

	Nº	TB	TE13
2001	29	2,7	2,7
2002	24	2,3	2,2
2003	28	2,6	2,5
2004	25	2,3	2,2
2005	21	2,0	1,8
2006	29	2,7	2,6
2007	38	3,5	3,2
2008	25	2,3	2,2
2009	26	2,4	2,1
2010	25	2,3	2,1
2011	24	2,2	1,9
2012	29	2,6	2,3
2013	31	2,8	2,4
2014	19	1,7	1,5
2015	29	2,6	2,3
2016	27	2,4	2,2
2017	21	1,9	1,5
2018	34	3,0	2,3
2019	35	3,1	2,6
2020	31	2,7	2,1

TB: Tasa bruta x 100.000. TAE13: Tasa ajustada por edad a la población europea estándar de 2013 x 100.000.. Fuente: Registro de Mortalidad. Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitarias. Departamento de Salud.

La evolución de las tasas de mortalidad a lo largo del período 2001-2020 presenta una tendencia negativa, con un porcentaje de cambio anual (PAC) de -0,8 (no significativo).

Gráfico 1.1. Evolución mortalidad del cáncer de cérvix. Tasas ajustadas x 100.000. CAPV



Tasas ajustadas y Joint Point (PCA -0,8)

2.2. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN LA CAPV

Entre los años 2001-2016 se han registrado un total de 6.604 tumores de cérvix en la CAPV incluyendo tumores malignos e in situ.

En la tabla 2.1 podemos ver los casos diagnosticados por año junto con las tasas brutas y las ajustadas a la población europea estándar 2013 (TEE13) correspondientes a este periodo.

Casos, Tasa bruta y estandarizada de tumores de cérvix en la CAE 2001-2016									
tumores malignos			tumores in situ			total de tumores			
Nº	TB	TEE13	Nº	TB	TEE13	Nº	TB	TEE13	
2001	75	7,1	6,9	197	18,5	16,4	272	25,6	23,2
2002	82	7,7	7,4	228	21,4	19,1	310	29,1	26,5
2003	92	8,6	8,2	253	23,7	20,8	345	32,3	29
2004	84	7,8	7,5	252	23,5	21	336	31,4	28,4
2005	87	8,1	7,5	271	25,2	22,6	358	33,3	30,1
2006	95	8,8	8,4	263	24,3	22	358	33,1	30,4
2007	91	8,4	7,9	285	26,1	23,9	376	34,5	31,8
2008	96	8,7	8,2	272	24,8	22,8	368	33,5	31
2009	95	8,6	7,8	294	26,6	24,9	389	35,2	32,7
2010	109	9,8	9,3	335	30,2	28,3	444	40	37,6
2011	76	6,8	6,1	335	30,1	28,7	411	36,9	34,8
2012	77	6,9	6,3	398	35,6	34,3	475	42,5	40,6
2013	90	8,1	7,5	387	34,6	33,6	477	42,7	41,1
2014	92	8,3	7,4	379	34	34,5	471	42,2	41,9
2015	91	8,2	7,3	468	41,9	41,9	559	50,1	49,2
2016	83	7,4	6,7	572	51,2	52,9	655	58,7	59,5

TB: Tasa bruta por 100.000 TEE13: Tasa ajustada por edad a la población europea estándar de 2013 por 100.000. Fuente: Registro de Cáncer. Dirección de Planificación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco.

En cuanto a la evolución de las tasas de los tumores de cérvix, si tenemos en cuenta sólo los tumores malignos, se ve que hay un descenso no significativo desde el año 2001-2016 con sólo un porcentaje de cambio anual del -0,6. (Grafico 2.1)

Gráfico 2.1 Evolución de la incidencia de los tumores malignos de cérvix en la CAPV2001-2016

Tasas ajustadas a la población europea estándar de 2013 y ajuste Joint Point con un PCA de -0,6 (no significativo)

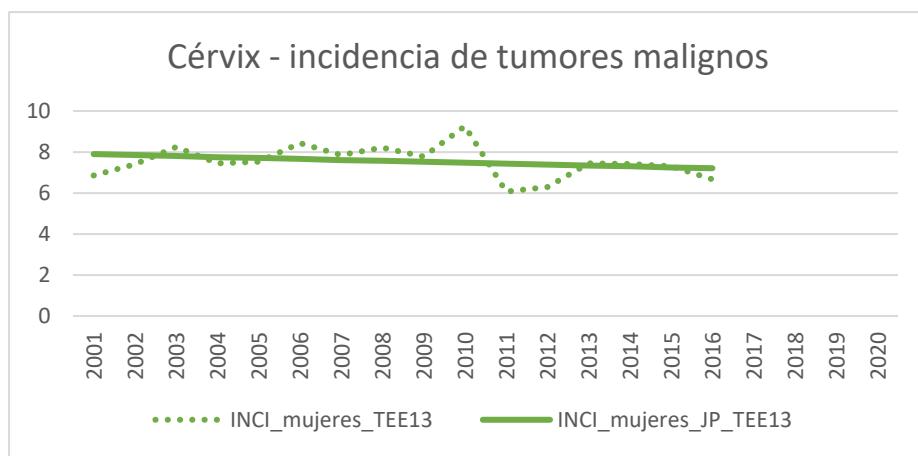
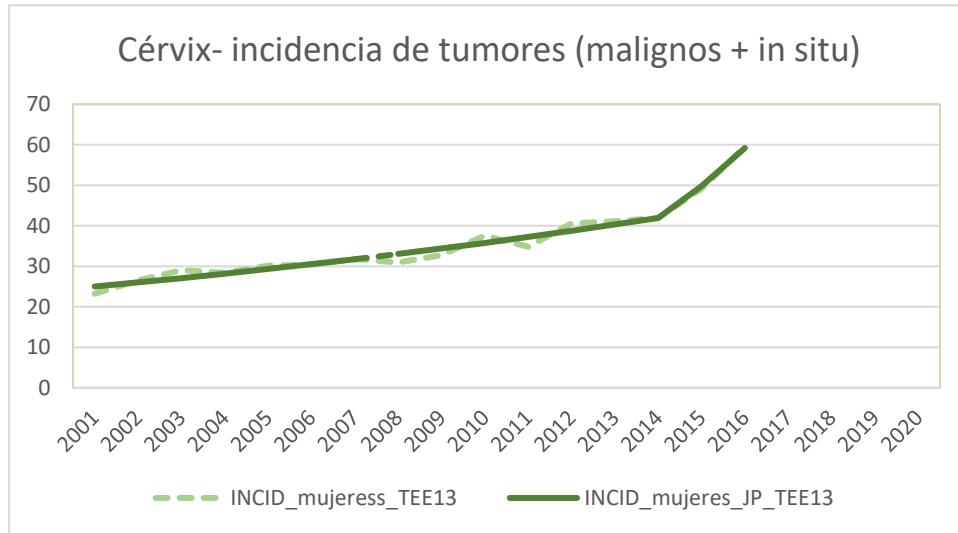


Gráfico 2.2 Evolución de la incidencia de todos los tumores de cérvix en la CAPV2001-2016

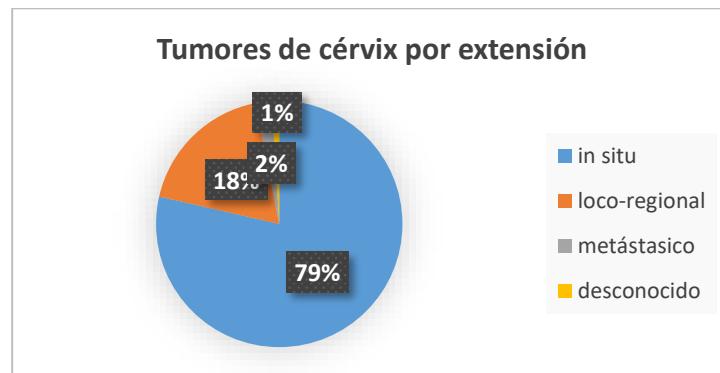


Tasas ajustadas a la población europea estándar de 2013 y ajuste Joint Point con un PCA +4,1 hasta 2014 y +18,8 de 2014-2016 (ambos aumentos significativos)

Sin embargo, si analizamos la evolución de todos los tumores de cérvix en dicho periodo vemos que hay un aumento con un punto de inflexión claro. En la primera parte 2001-2014 se produce un aumento significativo de +4,1 de porcentaje de cambio anual, y desde 2014-2016 este aumento se dispara a +18,8 de porcentaje de cambio anual, siendo este aumento igualmente significativo.

En cuanto a la extensión de los tumores de cérvix, la mayor parte de ellos corresponde a tumores *in situ*, un 79 %, mientras que los metastásicos suponen solo un 2% del total.

Gráfico 2.3. Extensión de las neoplasias de cérvix 2001-2016 CAPV



En la tabla 2.2 se muestran los tumores del último quinquenio analizado, años 2012-2016 por grupos de edad, número de casos y tasas específicas por edad de los tumores malignos, *in situ* y del conjunto de todos los tumores.

Vemos que por debajo de 20 años sólo hay 3 casos en la CAPV, y todos ellos corresponden a tumores *in situ*. Podemos observar que sólo las tasas más altas en los tumores *in situ* corresponden a la franja de edad 30-34 años y en el caso de los tumores malignos a la franja de edad 45-49 años.

Tabla 2.2. Tasas específicas por edad de los tumores de cérvix en la CAPV en el quinquenio 2012-2016

edad	tumores malignos		tumores <i>in situ</i>		todos los tumores	
	Nº	tesp	Nº	tesp	Nº	tesp
<1	0	0	0	0	0	0
1-4	0	0	0	0	0	0
5-9	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	3	1,42	3	1,42
20-24	0	0	78	34,53	78	34,53
25-29	7	2,48	361	127,93	368	130,41
30-34	16	4,39	481	131,96	497	136,35
35-39	34	7,73	459	104,31	493	112,04
40-44	36	8,26	329	75,52	365	83,78
45-49	69	15,96	210	48,57	279	64,53
50-54	54	12,73	106	25	160	37,73
55-59	53	13,76	88	22,84	141	36,6
60-64	40	11,61	50	14,51	90	26,12
65-69	30	9,23	26	8	56	17,23
70-74	28	10,89	6	2,33	34	13,22
75-79	24	9,6	4	1,6	28	11,2
80-84	27	11,68	2	0,87	29	12,55
85-89	10	6,57	1	0,66	11	7,22
90-94	4	6,06	0	0	4	6,06
95 Y +	1	5,43	0	0	1	5,43

2.3. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN LA C.A.P.V.

En Europa, en 2000-2007, la supervivencia de cáncer de cérvix a los 5 años del diagnóstico fue del 62,4%. El valor más alto de supervivencia lo presentaron los países del Norte de Europa (67,1%) y el más bajo los países de Europa del Este (56,9%). La supervivencia relativa estandarizada por edad del cáncer de cérvix en España fue del 63,9%.

En Euskadi, entre los años 2000 y 2012 se diagnosticaron 1.131 casos de cáncer de cérvix, con una media de 87 casos por año (rango: 73-109). La edad media al diagnóstico fue de 57 años. Este tumor supuso el 2% del total de tumores malignos diagnosticados entre las mujeres durante el periodo de estudio.

La supervivencia neta estandarizada por edad para el conjunto de las mujeres disminuyó del 84,8% al año del diagnóstico hasta el 63,3% a los 5 años. La supervivencia disminuyó con la edad, con valores máximos para las mujeres menores de 55 años y mínimos para las mayores de 75 años.

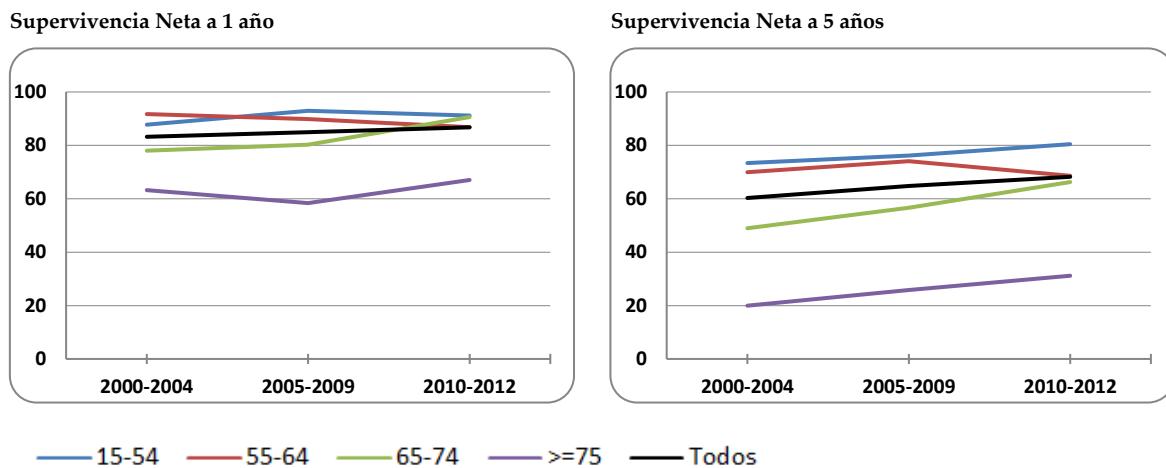
Tabla 3.1. Supervivencia Neta a 1, 3 y 5 años por grupo de edad. CAPV 2000-2012.

< 55 años		55-64 años		65-74 años		>=75		Total*		
(566 casos)		(199 casos)		(180 casos)		(180 casos)		(1125 casos)		
Año	SN%	IC	SN%	IC	SN%	IC	SN%	IC	SN%	IC
1	90,7	88,4-93,1	89,7	85,5-94,0	81,7	75,9-87,4	62,8	55,3-70,4	84,8	82,7-86,9
3	79,1	75,7-82,5	75,5	69,5-81,6	63,7	56,4-71,0	39,5	31,3-47,7	69,7	67,0-72,4
5	76,5	72,9-80,1	70,1	63,4-76,8	53,1	45,2-61,0	25,5	16,8-34,2	63,3	60,4-66,3

*Ajustada por edad

Al analizar la supervivencia por periodo diagnóstico no se observan cambios significativos en su evolución. La supervivencia global a los 5 años del diagnóstico pasa del 60,3% en el primer periodo al 68,2% en el tercero. Así mismo, aumenta en todos los grupos de edad excepto en el grupo de mujeres de 55-64 años⁽⁶⁾.

Gráfico 3.1. Evolución de la supervivencia (%) por periodo diagnóstico y grupo de edad. CAPV 2000-2012



E. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD. CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El cáncer de cuello uterino (CCU), generalmente tarda más de 10 años en desarrollarse, por lo que se dispone de un plazo prolongado para detectarlo, tratarlo y curarlo.

Existen cuatro fases necesarias en el desarrollo del cáncer de cuello uterino: (10,23)

1. Es necesaria una infección por VPH-AR.
2. Es necesario que esa infección persista en el tiempo.
3. Esa infección debe persistir y progresar a lesiones precancerosas.
4. Esa infección debe invadir la membrana basal del epitelio.

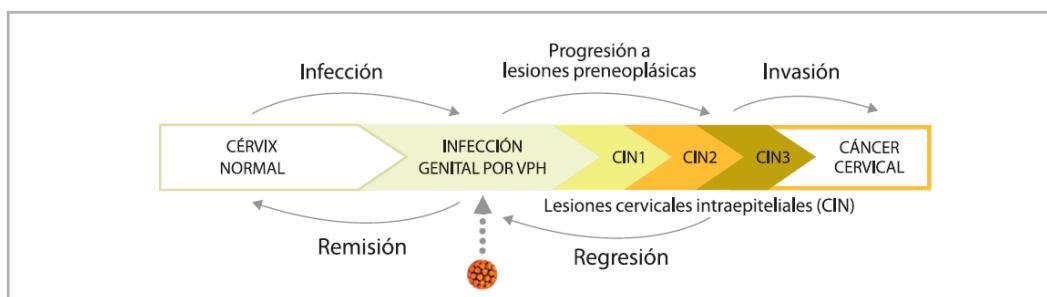


Figura 5. Esquema de un modelo matemático que simula la historia natural del virus del papiloma humano y el cáncer de cuello de útero.

Por lo tanto, la infección por el VPH-AR es el principal factor causal implicado en el desarrollo del cáncer de cérvix y de sus lesiones precursoras.

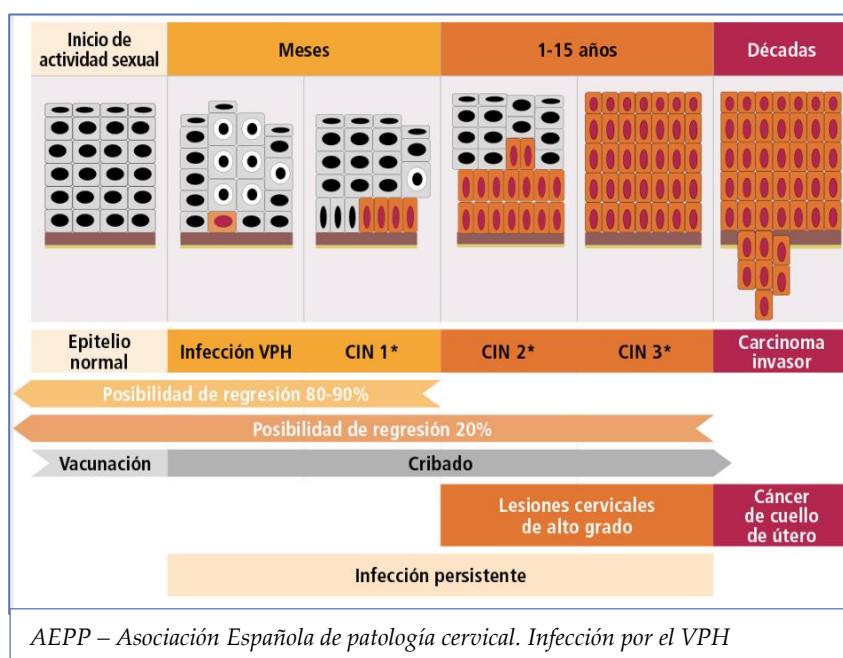
La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente de todas. Tanto es así, que sabemos que aproximadamente el 80% de las mujeres sexualmente activas se infectarán por algún tipo de este virus a lo largo de su vida. Siendo más prevalente la infección en mujeres menores de 30 años (25-35%). Cerca del 90% de estas infecciones son transitorias y se resuelven en el transcurso de los dos años posteriores a la infección. Una respuesta inmunitaria eficaz es el mecanismo más probable para la eliminación espontánea del VPH. Sin embargo, el virus puede permanecer en un estado latente, indetectable y es capaz de reactivarse unos años después (24).

La persistencia del VPH ocurre sólo en el 10% de las mujeres infectadas y de estas, sólo un 1 % desarrollará lesiones neoplásicas asociadas al VPH (24).

En la actualidad, no existe ningún tratamiento para esta infección, pero en la mayoría de los casos evoluciona espontáneamente a la curación. Este proceso puede durar varios años, por lo tanto, la mayoría de mujeres tienen una infección transitoria que no supone riesgo alguno, ya que el VPH acaba por ser eliminado totalmente por el sistema inmunológico de la mujer.

En general, estas infecciones son asintomáticas, por lo que pasan desapercibidas. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos (en torno al 10-15%) en que la infección por VPH se mantiene en el tiempo sin que sus defensas consigan eliminarla, se pueden producir cambios en las células del cuello uterino que derivan en el desarrollo de lesiones pre-malignas que con el tiempo pueden evolucionar a un cáncer.

El riesgo de desarrollar lesiones con capacidad de transformación varía enormemente entre los diferentes tipos de VPH. Entre los 14 tipos de VPH asociados a lesiones premalignas y CCU, los genotipos 16 y 18 son los que presentan mayor capacidad de persistencia y por tanto mayor riesgo oncogénico (entre ambos causan el 70% de todos los casos de CCU). Por este motivo, la detección específica de los genotipos de VPH ha demostrado tener un valor independiente como factor asociado a riesgo de progresión a lesiones precancerosas. (28)



El cáncer de cuello uterino es una complicación grave, pero extremadamente infrecuente, de un fenómeno relativamente común: la infección por el VPH⁽³⁾.

2. PREVENCIÓN. VACUNACIÓN

El objetivo de la vacunación es la reducción de las infecciones por virus del papiloma humano y de sus posibles consecuencias, principalmente el cáncer de cuello de útero.

Se considera que la vacunación que incluye los genotipos oncogénicos VPH 16 y VPH 18 supone una protección directa frente al 70 % de los virus que pueden producir cáncer de cuello de útero. Resultados de efectividad en mujeres de 18-24 años publicados en Australia registran una reducción de las infecciones cervicales del 73% (IC94% 48-86%). Actualmente, con la administración de la nueva vacuna nonavalente, se espera que se reduzca hasta el 90%.

El inicio de las relaciones sexuales no supone una contraindicación para la vacunación, aunque la efectividad de la vacuna puede verse afectada si la mujer ya está infectada con alguno de los serotipos que contiene la vacuna. La máxima eficacia de la vacuna se alcanza si se administra antes del inicio de las relaciones sexuales.

Como aspecto de interés con respecto al cribado de cáncer de cérvix, se debe tener presente que la vacuna sirve para prevenir la infección por el VPH, pero no puede erradicarla ni tampoco puede evitar sus consecuencias una vez que la infección se ha producido.

Tras la autorización por la Agencia Europea del Medicamento de las vacunas frente al Virus del Papiloma Humano (VPH) y su posterior comercialización, el Comité Asesor de Vacunaciones de Euskadi consideró que la inclusión de esta vacuna en el calendario vacunal infantil supondría un beneficio adicional en la prevención primaria del cáncer de cuello de útero. Siguiendo esta recomendación, el Departamento de Sanidad, en noviembre de 2007, tomó la decisión de incluirla.

Entre 2007 y 2015 más de 50.000 niñas vascas de 13 años han sido vacunadas frente al VPH con una cobertura media del 90% sobre la población diana. En el momento en que estas niñas vacunadas lleguen a edad de incluirse en el programa de cribado de cáncer de cérvix, se podría plantear que dicho cribado fuera adaptado a la nueva realidad epidemiológica de las cohortes vacunadas (baja

prevalencia de infección) y de esta forma mantener un alto valor predictivo del programa de cribado de cáncer de cérvix.

Las mujeres nacidas a partir de 1995 fueron vacunadas sistemáticamente según su Calendario de vacunaciones infantil con la vacuna VPH tetravalente, que incluye los serotipos 6, 11, 16 y 18.

Actualmente en Euskadi, y para todos los casos, se está utilizando Gardasil-9®. Las personas que hayan iniciado una pauta de vacunación con la tetravalente (Gardasil®), pueden complementarla con la de 9 serotipos (Gardasil-9®).

El Departamento de Salud lleva a cabo un programa de vacunación frente al Virus del Papiloma Humano, que comprende la vacunación infantil y la de grupos de riesgo ⁽¹¹⁾:

- **Vacunación infantil:**

Las niñas residentes en Euskadi se vacunan a los 12 años; esta vacunación se lleva a cabo en los centros escolares, en 6º curso de Educación Primaria, con una pauta de 0, 6 meses. (las mujeres nacidas a partir del año 1995 han sido candidatas a esta vacunación, que puede formar parte de una adaptación de calendario).

- **Vacunación a grupos de riesgo:**

Determinados grupos de población tienen mayor riesgo de sufrir un cáncer producido por el VPH. Por ello, el Departamento de Salud recomienda la vacunación de las siguientes personas, con una pauta de tres dosis (pauta 0, 2, 6 meses):

- Personas con las siguientes inmunodeficiencias hasta los 45 años:
 - Di George parcial
 - Ataxia telangiectasia
 - Wiskott-Aldrich
 - Inmunodeficiencias humorales parciales
 - Inmunodeficiencias por déficit fagocítico
 - Síndrome Whim
 - Déficit de IgA aislado sintomático
 - Déficit de IgG subclases
- Personas receptoras de progenitores hematopoyéticos, hasta los 45 años de edad.
- Personas entre 9 y 45 años infectadas por el VIH.

- Personas en situación de prostitución, hasta 45 años de edad.
- Hombres que tienen sexo con hombres, hasta 45 años de edad.
- Mujeres hasta 45 años en tratamiento con azatioprina.
- Mujeres de cualquier edad con lesión CIN2 o más o adenocarcinoma in situ de cuello de útero*, que vayan a ser sometidas a conización o lo hayan sido en el último año, y no vacunada previamente.

*NO son grupos de riesgo incluidos por el Departamento de Salud y, por lo tanto, no están sujetos a financiación pública la presencia de VPH ni las lesiones CIN1.

La pauta de vacunación dependerá de la edad al inicio de la vacunación:

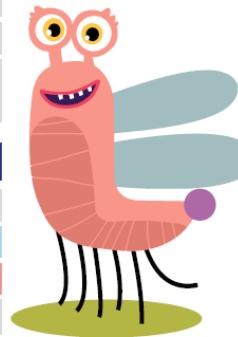
- Hasta 13 años de edad, dos dosis (0, 6).
- A partir de 14 años de edad, tres dosis (0, 2, 6).

El ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), recomienda que en el caso en el que se interrumpa la vacunación por un periodo de tiempo prolongado, se puede reanudar la vacunación sin necesidad de reiniciarla (25).

CALENDARIO VACUNAL INFANTIL DE EUSKADI 2022

2 MESES	4 MESES	11 MESES	12 MESES	15 MESES
Hepatitis B	Hepatitis B	Hepatitis B	Sarampión	Varicela
Difteria	Difteria	Difteria	Rubéola	
Tétanos	Tétanos	Tétanos	Parotiditis	
Tosferina	Tosferina	Tosferina		
Poliomielitis	Poliomielitis	Poliomielitis		
<i>Haemophilus influenzae b</i>	<i>Haemophilus influenzae b</i>	<i>Haemophilus influenzae b</i>		
	Meningococo C		Meningococo C	
Neumococo conjugada	Neumococo conjugada	Neumococo conjugada		
4 AÑOS				
Sarampión	Difteria	Varicela ²	Papiloma ³	16 AÑOS
Rubéola	Tétanos			Difteria ⁴
Parotiditis	Tosferina			Tétanos ⁴
Varicela	Poliomielitis ¹		Meningococo ACWY	
6 AÑOS				
10 AÑOS*				
12 AÑOS				
16 AÑOS				

* Nacidos antes de 2015
 1 Para quienes hayan nacido a partir del 1 de enero de 2017.
 2 Para quienes hayan nacido antes del año 2015, sólo población no vacunada y que no haya pasado la enfermedad. Dos dosis, 2ª dosis al mes de la primera.
 3 Sólo niñas. Dos dosis: 2ª dosis a los seis meses de la primera.
 4 Se recomienda una dosis de recuerdo a los 65 años de edad.




Osakidetza


OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

En resumen, las vacunas protegen de forma eficaz frente a los principales tipos de VPH que causan las lesiones premalignas y malignas de cérvix. No obstante, la importancia del cribado sigue siendo crucial por diferentes razones: no se vacuna sistemáticamente a todas las mujeres adultas sexualmente activas; no todas las niñas se vacunarán; la vacuna no confiere una protección contra todos los tipos oncogénicos de VPH y sus beneficios se conseguirán cuando las niñas actualmente vacunadas alcancen la edad adulta.

3. PREVENCIÓN. USO DEL PRESERVATIVO

Hasta la implementación de las vacunas frente al VPH, el preservativo era el único método anticonceptivo que permitía la prevención primaria del VPH con una reducción significativa de dicha infección.

El VPH se transmite a través de las relaciones sexuales (homosexuales y heterosexuales). No es necesario el coito ya que también puede transmitirse a través del contacto de las zonas genitales.

El uso correcto del preservativo reduce notablemente las posibilidades de transmisión, aunque no las elimina totalmente, ya que el VPH, como hemos dicho, puede afectar a las áreas que no están cubiertas por él.

Casi todas las personas infectadas por este virus no tienen síntomas y pueden transmitirlo sin saberlo. El riesgo de tener VPH aumenta con el número de parejas sexuales.

No hay forma de saber con certeza cuándo se contrajo el VPH o quién lo transmitió. Una persona puede tener el VPH durante muchos años antes de que se le detecte. Por tanto, tener el VPH no significa, necesariamente, que la paciente o la pareja estén teniendo una relación sexual con otra persona.

Es necesario insistir en la importancia de un uso adecuado y correcto del preservativo (manipulación cuidados, inserción desde el inicio de las relaciones, retirada antes de perder la turgencia, etc.) y en todas las relaciones sexuales ya que el uso correcto y consistente del preservativo, reduce el riesgo de infección no sólo por VPH, sino que también por VIH, Chlamydias, Trichomonas, Neisseria y Lues.

En las personas sin relaciones estables, la utilización del preservativo junto con otros métodos anticonceptivos (doble método) ofrece una protección segura frente a las ITS (incluido el VPH).

En personas infectadas por VPH, un uso correcto y consistente del preservativo reduce el riesgo de progresión de las lesiones y favorece el aclaramiento del virus y la regresión de las lesiones ⁽¹⁰⁾

4. PREVENCIÓN. DISMINUIR LA PERSISTENCIA DE LA INFECCIÓN POR VPH

Aunque los factores de riesgo para la persistencia y progresión a cáncer no se han determinado con precisión, sí que se han determinado evidencias de algunos co-factores. Estos pueden agruparse en tres categorías: ⁽¹⁰⁾

- **Co-factores ambientales o exógenos:** consumo de tabaco, uso a largo plazo de anticonceptivos orales, alta paridad y co-infección con otras enfermedades de transmisión sexual.

- **Co-factores virales:** infección por tipos específicos del VPH, co-infección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral.
- **Co-factores del huésped:** incluyendo hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunitaria.

Entre los **co-factores de progresión** destacan:

Consumo de tabaco

Se han identificado productos derivados del tabaco en el moco cervical de las mujeres fumadoras. Las mujeres fumadoras con una infección por el VPH tienen mayor riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso del cuello uterino. El riesgo aumenta con el número de cigarrillos diarios.

El consumo de tabaco disminuye la capacidad del sistema inmune para eliminar la infección por VPH, ya que produce un estado de inmunodepresión local que dificulta el aclaramiento viral.

La nicotina y cotinina, y los carcinógenos que contiene el humo del tabaco como los benzopirenos tienen una acción directa y nociva en el ADN celular.

Según los resultados de un reciente meta-análisis, el tabaquismo pasivo puede incrementar el riesgo de cáncer de cuello uterino de forma significativa e independiente.

Uso de anticonceptivos

HORMONALES

Los criterios de elegibilidad de la OMS de 2015, consideran el uso de anticonceptivos hormonales combinados orales (AHCO) y no orales (parche y anillo vaginal) en mujeres con SIL/CIN, como una categoría 2 (las ventajas de usar el método generalmente superan los riesgos teóricos o probados).

Existe una relación positiva entre el uso de AHCO durante períodos de tiempo prolongados (> 5 años) y el desarrollo de CCU, aunque ese riesgo parece que disminuye 5-10 años tras el cese. Las mujeres infectadas por VPH, usuarias a largo plazo de AHCO, deben ser informadas de que los beneficios derivados del uso generalmente exceden a los riesgos (calidad de evidencia baja. Recomendación débil a favor) ⁽¹²⁾.

Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que el uso de AHCO puede estar asociado con un pequeño aumento en el riesgo de CCU y deben verificar que estas mujeres estén al día del cribado de CCU. Así mismo, deben tener en cuenta el beneficio/riesgo del uso de AHCO, valorando todos los aspectos de la mujer (síndrome premenstrual, dismenorrea, hirsutismo, control del ciclo, alternativas contraceptivas disponibles...) y de la infección por VPH (grado de lesión histológica, tiempo de persistencia viral, edad de la mujer...) (Calidad de la evidencia: moderada. Recomendación fuerte a favor) (12).

En mujeres usuarias de anticoncepción, en las que se diagnostica una infección o lesión por el VPH, es conveniente recomendar el uso de preservativo, bien de forma aislada o bien como doble método.

BARRERA. PRESERVATIVO

Hay estudios que indican que el preservativo reduce la posibilidad de infección por este virus de hasta en un 70%, pero el simple roce con la piel de los genitales infectados o el sexo oral puede ocasionar la transmisión del virus. También sabemos y como ya se ha mencionado anteriormente, en personas infectadas por VPH, un uso correcto y consistente del preservativo reduce el riesgo de progresión de las lesiones y favorece el aclaramiento del virus y la regresión de las lesiones (10).

Co-infección con otras E.T.S

Los resultados de los trabajos que han analizado el papel de la coinfección del VPH con otros patógenos de transmisión sexual, como la Chlamydia Trachomatis, en el riesgo de progresión a cáncer han sido inconsistentes. Por ello, no existe acuerdo en considerar la coinfección propiamente como un cofactor de progresión (10).

No está justificado utilizar la visita de cribado del CCU para realizar cribado de infecciones del tracto genital inferior (20).

Enfermedades que alteran la inmunidad

Cualquier enfermedad y/o tratamiento médico, que altere el sistema inmunitario de la mujer, se tendrá que tener presente por el riesgo mayor que tienen estas mujeres en cuanto a la persistencia de la infección. Es por tanto necesario hacer un estudio individualizado de cada

caso: infección por el VIH, personas que han necesitado un trasplante, tratamiento con inmunosupresores, ...

La infección por el VIH, aumenta de 2 a 22 veces el riesgo de desarrollar cáncer cervical. La gran mayoría de las mujeres infectadas por el VIH lo estarán también por el VPH.

Es la inmunodepresión producida por el VIH, y no el virus en sí mismo, la responsable del incremento de riesgo de progresión a cáncer. Un reciente análisis muestra que, las pacientes que cumplen correctamente los tratamientos antirretrovirales, reducen el riesgo de adquisición de VPH, así como la incidencia de lesiones intraepiteliales y su progresión ⁽¹⁰⁾.

5. PREVENCIÓN. CRIBADO

El cribado es una iniciativa de salud pública por la que se aplica a personas asintomáticas un test previamente validado y con un objetivo final que es el de reducir la mortalidad por una determinada enfermedad.

El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical ha demostrado claramente su eficacia, puesto que su aplicación de forma adecuada y sistemática en determinados países ha conseguido reducir en un 70-80% la incidencia y mortalidad por CCU ⁽²⁾. En los últimos años, la evidencia científica ha demostrado que, el cribado primario con una prueba VPH tiene mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones premalignas y mejor rendimiento en la prevención del CCU.

El objetivo fundamental del cribado es reducir la incidencia y mortalidad por CCU. Idealmente, el cribado debe identificar a las mujeres asintomáticas con lesiones precursoras con mayor riesgo de progresión y cuyo tratamiento evitaría la progresión y mujeres con CCU en estadio inicial que pueden tratarse con menor radicalidad y mayor efectividad. La detección de HSIL/CIN3, se considera la lesión precursora de cáncer y por tanto es la mejor entidad que permite valorar la eficacia del cribado ⁽²⁶⁾.

La prevención de todos los cánceres de cuello uterino es utópica. No hay ninguna prueba con sensibilidad al 100%, por lo que siempre existe un riesgo residual de cáncer tras una ronda de cribado o cáncer de intervalo (falsos negativos o neoplasias de progresión rápida).

La ausencia de cribado es actualmente el factor de riesgo más importante para desarrollar un CCU. En España el 60%-70% de las mujeres diagnosticadas de CCU no se habían realizado ninguna prueba

de cribado en los 10 años previos al diagnóstico (26). En Euskadi, el 72% de mujeres menores de 65 años con cáncer de cuello de útero, no tuvieron un cribado anterior o este había sido inadecuado (estudio de 2018-2021).

Se considera cribado poblacional cuando la 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.

En el modelo de cribado poblacional, existe una infraestructura creada que permite que el sistema sanitario avise a la población de que tiene que acudir a hacerse la prueba. Las características que debe poseer este modelo, son las siguientes:

- Tiene una estructura propia en la que se utiliza un censo para la captación de la población diana, con sistemas de llamada a las mujeres que no acudieron.
- Cobertura adecuada (población cribada por encima del 80%).
- Respeta el intervalo de aplicación de la prueba.
- Ofrece la técnica de cribado validada.
- Asegura el control de calidad de las pruebas de cribado.
- Se establecen circuitos propios de derivación, tratamiento y seguimiento de los casos detectados.
- Se monitoriza y registra todo el proceso.

Tanto los programas de cribado oportunista como los organizados pueden lograr una reducción del CCU, sin embargo, los cribados organizados son más equitativos, efectivos y eficientes.

Política sanitaria

Establecer una política de cribado poblacional para el CCU, tanto en España como en el resto de los países europeos, es una prioridad tal como se expuso en las “*European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*” (13,14). En caso contrario, coberturas subóptimas tanto en la prevención primaria como en el cribado y la utilización de pruebas y pautas de cribado no adecuadas pueden conducir a un incremento del coste sin una reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (2,19).

La OMS, en 2020 elaboró una estrategia a nivel global, cuyo objetivo es conseguir que en 2030 un 90% de las niñas de todo el mundo estén vacunadas antes de los 15 años, un 70% de las mujeres participen en cribados dos veces en la vida – a los 35 y 45 años-, y que el 90% de estas mujeres a las que se les diagnostiquen lesiones precancerosas puedan acceder a un tratamiento eficaz (29).

Las técnicas de detección del VPH, la introducción de la vacuna frente al VPH y los avances en el conocimiento científico, reflejados en la actualización de las guías europeas para la garantía de calidad en el cribado de cáncer de cérvix, plantearon la necesidad de revisar la manera en que el Sistema Nacional de Salud está ofertando este cribado, fundamental para la prevención de este tipo de cáncer en España.

El 26 de abril de 2019, se publica una nueva Orden (Orden SCB/480/2019) que actualiza el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, y que determina lo siguiente:

- Criterios de carácter general para el cribado poblacional de cáncer de cérvix:
 - a. Población objetivo: Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
 - b. Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
 - i. Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: Citología cada tres años.
 - ii. Mujeres con edades comprendidas entre 35 y 65 años: Determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) cada 5 años.

- Implantación del cribado poblacional de cáncer de cérvix de manera progresiva, con el objetivo de que para el año 2024, la cobertura de invitación se aproxime al 100% ^(15,16)

Desde hace más de 25 años Osakidetza oferta la realización de citología para la detección de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino de forma oportunista. En 1999 se elaboró el primer documento bajo el título **“Documento de Consenso. Prescripción de citologías de cérvix en Osakidetza / Servicio Vasco de Salud”**.

Diez años después, en 2009, otro Grupo de Trabajo, formado por profesionales del Departamento de Sanidad, de la Dirección General de Osakidetza y responsables de servicios hospitalarios de Obstetricia y Ginecología, Oncología, Microbiología y Anatomía Patológica, realizó una actualización del protocolo de cribado, que se denominó **"Programa de cribado de cáncer de cérvix en Osakidetza"** ⁽²⁰⁾ y que fue presentado al Consejo Asesor del Cáncer el 24 de abril de 2018.

Más tarde se produjeron una serie de hechos que han logrado convertir el programa oportunista de cribado en un programa poblacional:

- La centralización de todas las pruebas de cribado de cáncer de cérvix del País Vasco
- Convertir la detección del VPH-AR en la prueba primaria de cribado en las mujeres a partir de 35 años.
- Establecer el medio líquido como medio de recogida de las muestras, aumentando así la calidad del procesamiento de las mismas.
- El desarrollo de Osabide (historia clínica electrónica) y de herramientas informáticas necesarias para la gestión y la evaluación de todo el proceso de cribado.
- Constitución de un equipo coordinador del programa, que ha sentado las bases del programa, el diseño del programa poblacional y será el encargado de coordinar y evaluar el programa en todas sus fases.

Dentro de los objetivos del Plan Oncológico de Euskadi 2018-2023 ⁽³⁾, está el implantar un Programa de cribado de cáncer de cérvix transformando el actual cribado oportunista en poblacional.

Todos estos cambios sentaron las bases para el diseño del Programa Poblacional de Cribado de Cáncer de Cérvix en Euskadi que dio inicio en junio de 2018.

Los objetivos actuales del Programa son principalmente dos:

- Evaluar y monitorizar el proceso en cada ronda, desde el inicio con la invitación a participar en el Programa, hasta la finalización o salida de la mujer en cada ronda de cribado, ya sea por resultado de bajo riesgo en la prueba de cribado o por control en patología cervical.
- Implantar estrategias de mejora con las que poder aumentar las coberturas de invitación y participación.

Beneficios del cribado

Los principales beneficios del cribado son:

1. Curación de mujeres tratadas tras la detección precoz que en ausencia de cribado hubieran desarrollado y/o muerto por un cáncer invasor.
2. Mejora de la calidad de vida asociada a la posibilidad de realizar tratamientos menos agresivos gracias a la detección precoz.
3. Beneficio psicológico de saber que el resultado negativo de la prueba de cribado ofrece un intervalo de seguridad libre de enfermedad (riesgo mínimo de desarrollar un CCU)

Perjuicios potenciales del cribado

Pueden agruparse en físicos y psicológicos:

1. Molestias físicas asociadas a la exploración como dolor, sangrado o complicaciones derivadas del tratamiento de lesiones.
2. Efectos obstétricos adversos asociados a tratamientos de lesiones precancerosas.
3. Ansiedad al recibir un resultado de cribado anormal y someterse a un examen colposcópico y tratamiento posterior. Este aspecto es más importante cuando se utiliza la prueba VPH ya que muchas mujeres pueden tener resultados positivos sin tener ninguna lesión asociada. Presentar una prueba positiva, someterse a exploraciones adicionales y/o tener que esperar meses para comprobar si la infección persiste, con frecuencia genera ansiedad y un impacto adverso en las relaciones de pareja. Sin embargo, es importante señalar que la ansiedad generada en estos casos suele remitir en pocas semanas (26).
4. Detección de una lesión intraepitelial no progresiva – sobrediagnóstico, que puede comportar tratamientos innecesarios.
5. Resultado falsamente positivo que genera ansiedad, estudios diagnósticos y tratamientos innecesarios con su morbilidad asociada (posible impacto reproductivo).

6. Resultado falsamente negativo en una mujer con cáncer o lesión progresiva que comporta una sensación de falsa seguridad y retrasa un posible diagnóstico y tratamiento.

Detección del VPH-AR con genotipado

Existen más de 200 tipos diferentes de VPH. De ellos, 15-20 afectan de diferente manera a la zona genital masculina o femenina. Podemos dividirlos en dos grandes grupos:

- **Virus de alto riesgo u oncogénicos (VPH-AR)** son virus que tienen capacidad de desarrollar lesiones precursoras del cáncer. Están identificados los siguientes: **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58**. De estos los tipos 16 y 18, son los causantes del 70% de los cánceres de cérvix.
- **Virus de bajo riesgo (VPH-BR):** 6, 11, 54, 55 y 57, son virus que no están relacionados con el cáncer y causan lesiones benignas. Los tipos 6 y 11, causan el 90% de las verrugas genitales.

Los datos publicados demuestran que el cribado basado en el test de VPH-AR como prueba primaria ofrece un 60-70% más de protección contra el carcinoma cervical invasivo en comparación con la citología (mejor valor predictivo negativo) ⁽²²⁾. Los datos de los grandes ensayos aleatorizados de cribado basado en VPH apoyan su utilización a partir de los 30-35 años y el aumento de los intervalos entre rondas de cribado hasta, al menos, los 5 años.

La incidencia acumulada de CCU a los 5,5 años tras una prueba de VPH negativa fue menor que a los 3,5 años tras una citología negativa. Además de que existe mayor beneficio con la prueba de VPH en la detección de los casos con adenocarcinoma que con la citología.

Los potenciales efectos adversos son un aumento de resultados positivos y derivación a colposcopia diagnóstica, así como de biopsias cervicales y sobrediagnóstico de lesiones CIN2+ (potencialmente regresivas), especialmente cuando se emplea en las mujeres más jóvenes.

El resultado del genotipo del VPH también aporta información sobre el riesgo de desarrollar HSIL/CIN3+ y por tanto afecta la conducta clínica. Las mujeres con infección VPH16/18, tienen un riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ superior a las mujeres infectadas por otros tipos de alto riesgo. Datos de la Cohorte Kaiser Permanente de Estados Unidos estimaron que el riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ en las mujeres con infección VPH16 y citología negativa era del 5,3%. Sin embargo, mujeres con infección por otros tipos de alto riesgo diferentes del VPH 16/18 con citología negativa,

ASC-US y LSIL, presentaron un riesgo de HSIL/CIN3+ inmediato del 1,3%, 2,8% y 3,7%, respectivamente, y un riesgo a 5 años de 2,2%, 4,0% y 4,7%, respectivamente.

Si la infección por otros tipos de VPH (no 16/18) se asocia a citología ASC-H y AGC el riesgo inmediato se sitúa en el 11% y 5,4%, respectivamente. Las mujeres con prueba VPH positiva (independientemente del genotipo VPH) y citología de H-SIL+ tienen un riesgo inmediato de H-SIL/CIN3+ superior al 30%, y las que tienen VPH16 positivo y citología H-SIL tienen un riesgo del 60% (26).

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

La SEGO (Sociedad Española de Ginecología), la AEPP (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia), la SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica) y la SEC (Sociedad Española de Citología) indican que el cribado en mujeres entre 30-65 años debe realizarse con una prueba de VPH-AR clínicamente válida cada 5 años (*opción preferente*), pero dando como *opción aceptable* el cribado con citología cada 3 años en este tramo de edad (2,15).

Cribado basado en riesgos

La conducta clínica basada en el riesgo se fundamenta en el principio de “*Equal management of equal risk*” (misma conducta clínica para el mismo nivel de riesgo) y que además de valorar los resultados de las pruebas de cribado tienen en cuenta los factores modificadores del riesgo gracias al estudio del genotipo, la prueba de triaje y a la historia previa de cribado (28).

Umbral de riesgo y actitud clínica:

La estratificación del riesgo se propone en diferentes actuaciones clínicas:

1. Retorno al cribado rutinario, en resultados de bajo riesgo
2. Seguimiento en un periodo variable de tiempo mediante repetición de prueba, en resultados de riesgo medio.
3. Derivación a colposcopia, en resultados de alto riesgo.

Niveles de riesgo inmediato de H-SIL/CIN3+ y correspondencia con la actuación clínica recomendada por la AEPCC (28)

Riesgo inmediato de HSIL/CIN3+	Resultados de pruebas de cribado	Actuación clínica según umbral de riesgo
≥ 25%	<ul style="list-style-type: none"> Citología HSIL o ASC-H, ACG, AIS o carcinoma (independientemente de resultado de la prueba VPH) 	
≥ 10 - 25%	<ul style="list-style-type: none"> VPH 16/18 y citología (<i>triage</i>) ASC-US o LSIL 	Colposcopía
≥ 5 - 10%	<ul style="list-style-type: none"> VPH 16/18 y citología (<i>triage</i>) negativa VPH positivo (no genotipado) y citología (<i>triage</i>) ASC-US o LSIL 	
≥ 0,5 - 5%	<ul style="list-style-type: none"> VPH positivo (no genotipado) y citología (<i>triage</i>) negativa VPH no 16/18 y citología (<i>triage</i>) negativa, ASC-US o LSIL Citología LSIL y VPH (<i>triage</i>) negativo 	Seguimiento con pruebas de cribado (en 1 año)
≥ 0,15 - 0,5%	<ul style="list-style-type: none"> Citología (cribado) negativa Citología ASC-US y VPH (<i>triage</i>) negativo 	Seguimiento con pruebas de cribado (a los 3 años)
< 0,15%	<ul style="list-style-type: none"> VPH (cribado) negativo 	Cribado rutinario

F. NUEVO PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL EN EUSKADI BASADO EN RIESGOS

De acuerdo con los nuevos estándares de las guías clínicas de cribado del CCU, el cribado poblacional de CCU de Euskadi se basa en la estimación del riesgo inmediato y a los 5 años de tener o desarrollar una lesión de H-SIL / CIN3+ (28).

La toma de la muestra se realizará en medio líquido. De este modo, sobre el mismo material utilizado se posibilita el estudio diferido (réflex) con prueba de VPH – AR o con citología respectivamente, sin necesidad de volver a citar a la mujer y volverle a realizar la toma.

La prueba inicial a mujeres de entre 35 a 65 años se hará mediante VPH-AR acompañado del genotipado (VPH 16; VPH 18; VPH otros genotipos de alto riesgo (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 y 68). En todos los casos positivos, se realizará además una prueba de triaje con citología cérvico-vaginal, para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo del cribado. Para las mujeres de entre 25 a 34 años, la prueba primaria de cribado recomendada seguirá siendo la citología cérvico-vaginal, que, en los casos de citología alterada, vendrá acompañada de la prueba triaje que en estos casos se hará con la detección del VPH-AR genotipado.

Además de ello, se tendrá en cuenta la historia individual de cribado para conformar y ajustar el riesgo de forma individual dentro de un cribado poblacional.

1. POBLACIÓN DIANA

El cribado está acotado por edad y dirigido a mujeres de entre 25 y 65 años de edad. No se recomienda el cribado antes de los 25 años, independientemente de las relaciones sexuales u otros factores de riesgo.

La incidencia de CCU por debajo de 25 años es extremadamente baja y el cribado sistemático no ha demostrado ningún beneficio en la reducción de la incidencia. Antes de los 25 años se debe promover la prevención primaria del CCU, desarrollada más extensamente en este mismo documento en el apartado E.

Del mismo modo, el cribado debe finalizar a la edad de 65 años siempre y cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Cribado previo adecuado y negativo para células malignas / VPH-AR negativo durante los 10 años previos.
- No antecedentes de CIN II o más o CCU tratado durante los 25 años previos.

EXCLUSIONES

El Programa invita a participar a todas las mujeres de entre 25 y 65 años de edad de Euskadi. Pero existen causas por las que se puede / debe cancelar su participación en él, bien de forma **temporal** (cancelación de esta ronda de cribado, se la volverá a invitar cuando le corresponda por edad, es decir, en 3/5 años), o bien, de forma **definitiva**, el programa no vuelve a invitarla a participar.

CAUSAS DE EXCLUSIÓN TEMPORAL

- Control en patología cervical.
- Realización de la prueba de cribado en clínica privada. Tras información expresa de tipo de prueba y próxima invitación, decide no realizarse la prueba por esta causa*.
- Realización de la prueba de cribado en Osakidetza en los últimos 12 meses*.
- Embarazo en segundo o tercer trimestre. Asignar cita a los 4 meses de la FPP.
- No relaciones sexuales. Tras información expresa no deseo de la prueba*.
- Decisión voluntaria informada. Tras información expresa no deseo de prueba.
- Notifica actual residencia fuera de Euskadi.
- Enfermedad temporal que impide la realización de la prueba y/o inmovilidad temporal que impide la realización de la prueba.

CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEFINITIVA

- Histerectomía total por patología benigna (excepción histerectomía subtotal).
- Histerectomía por cáncer de ovario, endometrio, útero, vagina en control con ginecología.
- Diagnóstico de cáncer de cérvix en control con ginecología.
- Ausencia de cérvix por agenesia uterina o por agenesia de cuello uterino.
- Ausencia de cérvix por transexualidad*.
- Enfermedad terminal.

- Enfermedad o inmovilidad permanente que impide la realización de la prueba.

***Diretrices de actuación ante algunas de las causas de exclusiones**

Es importante recordar, que no se debe cancelar a las mujeres que no acuden a la cita de cribado. Sólo se debe cancelar a la mujer del Programa cuando tenga un motivo de exclusión.

a) Realización de la prueba de cribado en clínica privada en un periodo igual al intervalo de cribado.

Se dará información de cuáles son las pruebas de cribado que se realizan dentro del Programa y cuál es el intervalo de realización de cada una.

Si la mujer decide no realizarse la prueba, se le informará de que la próxima invitación por parte del Programa la recibirá en 3/5 años desde la fecha de invitación.

b) Realización de la prueba de cribado en Osakidetza en los últimos 12 meses.

Si hay una mujer que acude tras ser invitada por el Programa y no le toca porque:

- tiene prueba anterior G → Contactar con el programa. No debemos cancelarla.
- tiene prueba anterior C realizada en los últimos 12 meses → cancelarla del programa.
- tiene prueba anterior C realizada hace más de 1 año → realizar la prueba (si cancelación la próxima invitación será en 3/5 años).

c) No relaciones sexuales. Tras información expresa no deseo de la prueba.

Informar a la mujer de que la causa del cáncer de cérvix es una infección por virus de VPH que se transmite por relaciones sexuales, incluso por contacto piel con piel de la zona perineal, sin necesidad de coito. Tras la información, es la mujer la que decide si quiere realizarla o no.

d) Ausencia de cérvix por transexualidad.

Puede ocurrir que el Programa invite a mujeres que tienen sexo biológico masculino y por tanto carecen de útero y se debe cancelar por este motivo. Esto ocurre porque tienen codificado en su historia el sexo actual, mujer y no el biológico. Son personas transgénero que han notificado a Osakidetza la resolución favorable de cambio de nombre y género. Para identificarlas, el sistema da un aviso de este tipo:

Esta persona, ha obtenido resolución favorable por parte del Departamento de Empleo y Políticas Sociales de cambio de nombre y sexo tanto en la TIS como en la ficha administrativa de paciente en Osabide, (Transexual). Hay que tenerlo en cuenta para la desactivación de los PAPs relacionados con el género así como para las posibles patologías propias del mismo.

En estos casos se cancelará eligiendo el motivo “ausencia de cérvix por transexualidad”.

e) Mujeres con histerectomía previa

Las mujeres con histerectomía total por causa maligna (ca. endometrio, ovario, vagina) serán controladas por ginecología.

A las mujeres con histerectomía total por causa benigna (miomas, prolapsos, ...) NO será necesario realizarles la prueba de cribado.

Si la causa de la histerectomía fue por una lesión pre-maligna de alto grado en cérvix, CIN2+, seguirán con cribado rutinario al menos durante 25 años desde el diagnóstico.

2. ESTRATEGIA DE CRIBADO

El Programa actual de cribado de cérvix de Osakidetza está dirigido a mujeres de edades comprendidas entre 25-65 años. Las pruebas primarias de cribado que se ofertan son:

- **Citología cérvico-vaginal: mujeres de 25 -34 años**
- **Detección del VPH-AR (genotipado): mujeres de 35-65 años.**
- **Co-test en los siguientes casos:**
 - **Mujeres en estado actual de inmunodepresión.**
 - **ASCUS con VPH negativo en anterior ronda de cribado.**

*El intervalo recomendado entre pruebas de cribado depende de la última prueba realizada que para la citología sería de 3 años y para la detección del VPH-AR sería de 5 años, el intervalo entre co-test, se valorará según caso (ver apartado F.3).

2.1. PRUEBAS PRIMARIAS DE CRIBADO

Citología cérvico-vaginal como prueba primaria de cribado (prueba G) en mujeres de 25 a 34 años:

Ante un resultado alterado en la prueba primaria de cribado, se hará la prueba “traje” que en este caso será la determinación del VPH-AR con genotipado.

Detección del VPH-AR con genotipado como prueba primaria de cribado (prueba G) en mujeres de 35 a 65 años:

Ante un resultado alterado en la prueba primaria de cribado, se hará la prueba “traje” que en este caso será la citología cervical.

Co-test como prueba primaria de cribado*(prueba G) en mujeres de 25 a 65 años (casos especiales):

Se denomina co-test a la prueba primaria de cribado en la que se analiza la citología y el VPH-AR en el mismo momento, independientemente del valor de una o de la otra respectivamente.

Se solicitará co-test sólo en los siguientes casos:

- Mujer en estado actual de inmunodepresión
- Mujer cuyo resultado en la anterior ronda de cribado fue de ASCUS con VPH negativo.

2.2. TIPOLOGÍA Y DESCRIPCIÓN DE LOS DIFERENTES RESULTADOS DE CRIBADO:

Categorización general CITOLOGÍA:

- Negativo con respecto a lesiones intraepiteliales o malignidad.
- Anomalías celulares epiteliales:
 - En células escamosas:
 - Células escamosas atípicas (ASC):
 - De significado indeterminado (ASC-US).
 - No puede excluirse una lesión de alto grado (ASC-H).
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL).
 - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL).
 - Carcinoma escamoso in situ.
 - Carcinoma escamoso.
 - En células glandulares:
 - Células glandulares atípicas (AGC) (especificar endocervicales, endometriales o sin especificar).
 - Células glandulares atípicas indicativas de neoplasia (especificar endocervicales o sin especificar).

- Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS).
- Adenocarcinoma.

Categorización VPH: ESTUDIO MOLECULAR PARA LA DETECCIÓN DE VPH:

- **POSITIVO para el virus del papiloma humano de alto riesgo. OTROS GENOTIPOS (no incluidos 16- 18).** Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- **POSITIVO para el virus del papiloma humano de alto riesgo. GENOTIPO 16.** Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- **POSITIVO para el virus del papiloma humano de alto riesgo. GENOTIPO 18.** Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- **POSITIVO para el virus del papiloma humano de alto riesgo. GENOTIPOS 16 Y 18.** Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- **POSITIVO para el virus del papiloma humano de alto riesgo. GENOTIPOS 16, 18 Y OTROS genotipos no especificados.** Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- **POSITIVO para el virus del papiloma humano de alto riesgo. GENOTIPO 16 Y OTROS genotipos no especificados.** Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- **POSITIVO para el virus del papiloma humano de alto riesgo. GENOTIPOS 18 Y OTROS genotipos no especificados.** Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- **NEGATIVO para el virus del papiloma humano de alto riesgo.** Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.

Otros resultados posibles:

- **Resultado No Concluyente:** es necesario repetir la prueba en un intervalo no inferior a 4 meses para la reepitelización óptima del cérvix. En los casos en los que la prueba de cribado anterior tuviera también un resultado NO concluyente, **será necesario derivar directamente a colposcopia.** Las causas posibles podrían ser:
 - No válido por escasa celularidad.
 - No válido por sangre en la muestra que impide el estudio.
 - No válido por inflamación intensa.
 - No válido por lubricante.
 - No válido por otras causas (artefactos no identificados).
- En el apartado “**Notas**”, en ocasiones se describe la detección de una infección. Esto es independiente del resultado citológico. Para ello se ha establecido un protocolo consensuado de

actuación ante las infecciones más habituales que puedan aparecer en el resultado de cribado.
 (Anexo no publicado en esta versión).

3. ACTUACIÓN ANTE LOS POSIBLES RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CRIBADO

Resultados de la prueba de cribado	Actuación clínica según umbral de riesgo
Citología H-SIL o ASC-H, ACG, AIS o carcinoma (independientemente del VPH-AR)	Colposcopia
VPH + 16/18	
No concluyente persistente (2 resultados seguidos)	
Citología ASC-US o L-SIL con VPH + OTROS Citología L-SIL con VPH negativo	Cotest en 1 año (prueba C) Gine
VPH no 16/18 y citología negativa	VPH en 1 año (cribado) Matrona
Citología negativa Citología ASC-US y VPH-AR negativo	Cribado a los 3 años Matrona
VPH-AR negativo	Cribado a los 5 años Matrona
No concluyente	Repetir prueba en 4 meses

resultado de alto riesgo – derivación a colposcopia

La actuación correcta ante un resultado de alto riesgo, es la derivación directa a colposcopia.

resultado de riesgo medio – derivación a consulta de ginecología

Cuando un resultado está alterado, pero tiene un riesgo inmediato de CIN3+ medio, no está indicada la colposcopia, lo indicado será realizar controles con co-test, es por ello que el

seguimiento se realizará en un nivel medio, en la consulta de ginecología, y las pruebas que se solicitarán en ese seguimiento, no serán pruebas de cribado, sino controles co-test como pruebas de seguimiento, es decir, pruebas C estudiadas en los servicios de anatomía patológica de cada OSI.

resultado de medio - bajo riesgo – derivación a consulta de matrona

Los resultados de más bajo riesgo, se controlarán en las consultas de matrona, con pruebas de cribado (pruebas G).

Resultado no concluyente

Un resultado NO CONCLUYENTE, es un resultado que requiere su repetición para la comprobación fehaciente de un resultado de bajo o alto riesgo.

Para repetir la prueba deben transcurrir al menos 4 meses para conseguir la reepitelización óptima del cérvix.

Si el resultado volviera a ser el mismo, es decir, **un resultado “No Concluyente” (reiterado)**, la acción correcta sería derivar a la mujer a Patología cervical para colposcopia o valoración del cérvix ⁽²⁶⁾.

NOTA: En ocasiones el resultado viene acompañado en comentarios la nota de “ausencia de células endocervicales”, en estos casos, si el anatomopatólogo responsable ha emitido un diagnóstico y ha dado como muestra válida, es decir, material satisfactorio, no es necesario repetir la prueba de cribado. Eso sí, se aconseja revisar la forma en la que se recoge la muestra para que esto suceda en el mínimo de casos, o plantearse tratamiento previo a la recogida en casos de atrofia importante.

Muestra(s): A) CRIBADO VPH	MATERIAL CITOLOGICO VAGINO-CERVICAL
DIAGNOSTICO	
A) ESTUDIO MOLECULAR PARA LA DETECCIÓN DE VPH:	
- POSITIVO PARA VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) DE ALTO RIESGO Genotipos estudiados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.	
ESTUDIO CITOLOGICO: - MATERIAL SATISFACTORIO. - NEGATIVO PARA CÉLULAS MALIGNAS.	
Comentarios :	
A) Ausencia de células endocervicales.	

PRUEBA DE CRIBADO COTEST Indicaciones de petición y conducta

Sólo en los siguientes casos, está indicado solicitar co-test como prueba primaria de cribado (prueba G):

- **Antecedentes de ASCUS con VPH negativo en su última prueba de cribado (hace 3 años)**
- **Mujeres en estado actual de inmunodepresión (ver apartado F.1.4)**

Ante un co-test positivo solicitado en estas circunstancias, se debe derivar directamente a colposcopia sin esperar el año (como sucede en VPH no 16/18 y cito negativa o ASCUS o LSIL / cito LSIL y VPH negativo) ni tres años (como sucede en citología ASC-US con VPH negativo).

Se considera co-test positivo a:

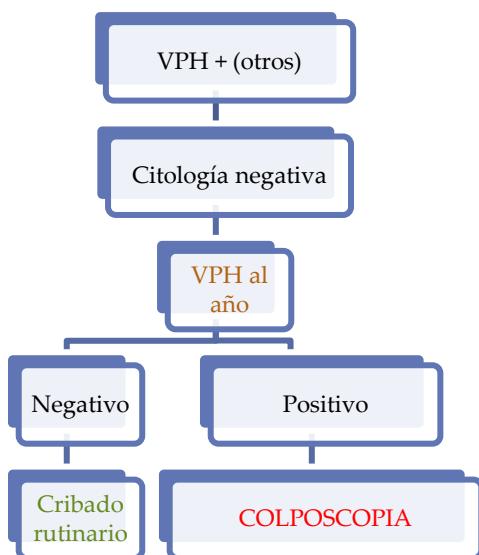
- VPH +, independientemente del resultado de citología.
- Citología +, independientemente del resultado de la detección del VPH-AR.

4. MANEJO DE RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CRIBADO DERIVADOS A CONTROL EN 1 AÑO

VPH + NO 16/18 Y CITOLOGIA NEGATIVA (CONSULTA DE MATRONA-prueba G)

El resultado citológico de ASC-US con VPH-AR (réflex) negativo, se considera también un resultado de bajo riesgo, ya que el riesgo de desarrollar una lesión de CIN3 en 3 años, es muy similar al caso de citología negativa. Y, por tanto, tiene una validez de 3 años.

El resultado de VPH + (OTROS), es un resultado intermedio por lo que debe repetirse prueba de cribado al año. Según la historia natural de la infección VPH, la mayoría de las infecciones VPH se aclaran espontáneamente en un intervalo de 1-2 años.



ASC-US o L-SIL Y VPH NO 16/18 o L-SIL y VPH NEGATIVO (CONSULTA DE GINECOLOGÍA-control con prueba C)

El resultado ASC-US representa la alteración citológica más común. La prevalencia global de infección por VPH en mujeres con ASC-US oscila entre 33-51% (en mujeres menores de los 25 años alcanza el 70% y disminuye progresivamente con la edad).

La presencia de lesiones CIN2+ en mujeres con este resultado oscila entre 5-12%, y la de CCU entre 0,1-0,2 %.

Así, la determinación del VPH en este caso es equivalente a la colposcopia inmediata en términos de sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado.

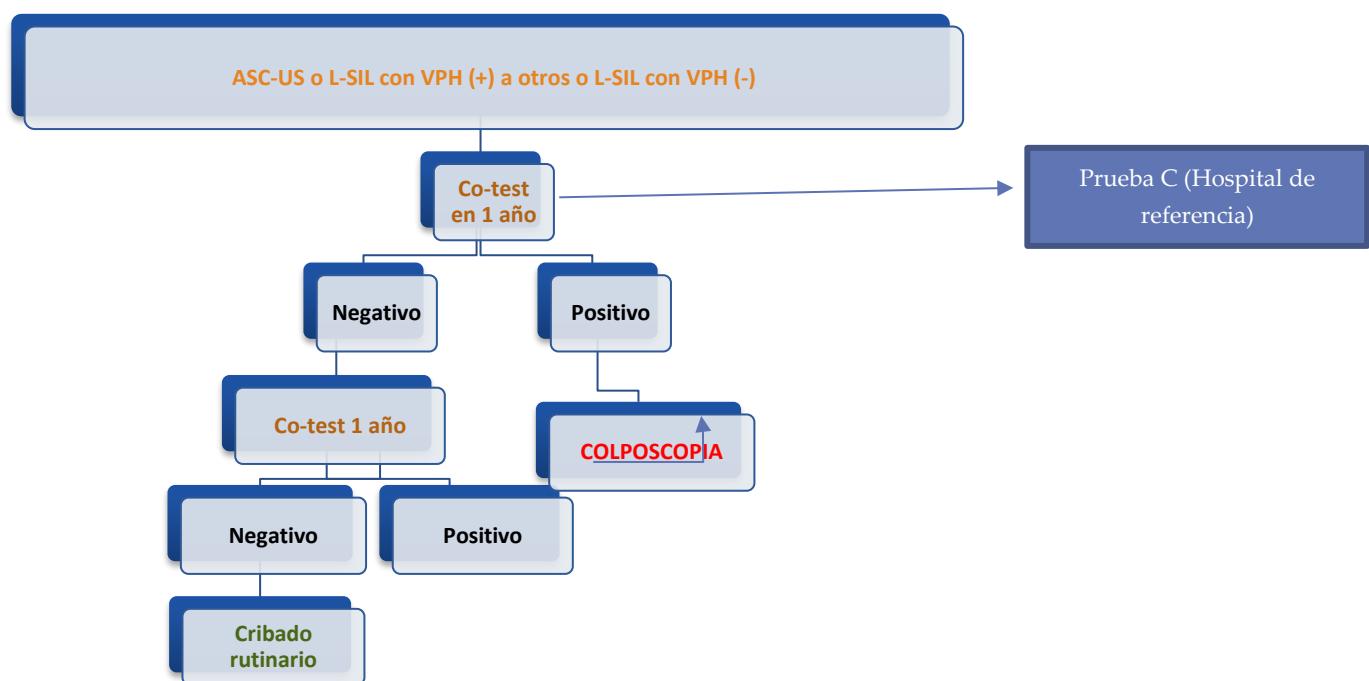
La citología de L-SIL (del inglés low grade squamous intraepithelial neoplasia) constituye el 1,7% de los resultados observados en mujeres a las que se realiza cribado primario con citología. La historia natural y el riesgo de CIN2+ en mujeres con citología L-SIL es comparable con el de las mujeres con citología ASC-US y VPH positivo.

En el sistema de cribado de la CAPV existe la posibilidad de realizar un genotipado inmediato sobre la muestra que se recibe en la Unidad de procesamiento de muestras del Programa de cribado, sea

cual sea la determinación primaria o la prueba de triaje en cada caso. Esto quiere decir que, si bien conocemos la alteración citológica debido a una determinación primaria o a un triaje secundario a un VPH positivo previo, conoceremos igualmente y en cualquier grupo etario ambas determinaciones simultáneamente, lo que nos permite simplificar mucho nuestro manejo posterior.

El control se hará con co-test solicitando “prueba citológica vagino-cervical / prueba C”, nunca solicitarlo como prueba de cribado (prueba G) ya que son pruebas de control ante una alteración y no pruebas de detección precoz.

Por ello, se propone el siguiente manejo:



5. CRIBADO EN SUBGRUPOS ESPECIALES

MUJERES CON ANTECEDENTE DE CIN2/CIN3 (NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL GRADO 2/3).

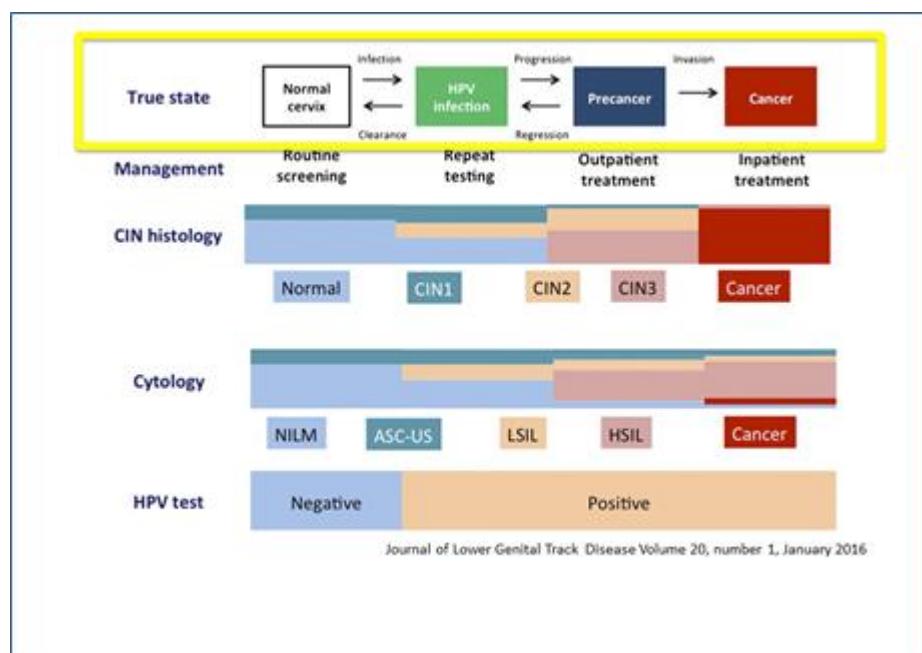
A las mujeres que tengan en su historia de salud, antecedente de CIN2+, se les realizará controles con prueba de cribado en función de la edad a fecha de prueba (citología cérvico – vaginal en mujeres de

25-34 años; VPH-AR en mujeres de 35-65 años) durante 25 años tras el diagnóstico/tratamiento de CIN 2+.

Ante estos antecedentes y una prueba de cribado alterada, se procederá a derivar directamente a colposcopia, sin esperar el año (como sucede en los casos de primer VPH +) ni tres años (como sucede en los casos de ASC-US con VPH -).

El antecedente de CIN2 o más significa que ha habido lesión pre-maligna de alto grado confirmada en biopsia tras haber tenido una prueba de cribado alterada.

Ejemplo: Un resultado de H-SIL en citología con resultado de biopsia confirmado CIN2 / CIN3 o carcinoma in situ.



MUJERES EN EDAD DE FINALIZACIÓN DE CRIBADO (61 A 65 AÑOS)

La prueba de cribado para las mujeres de 61 a 65 años será la detección de VPH-AR.

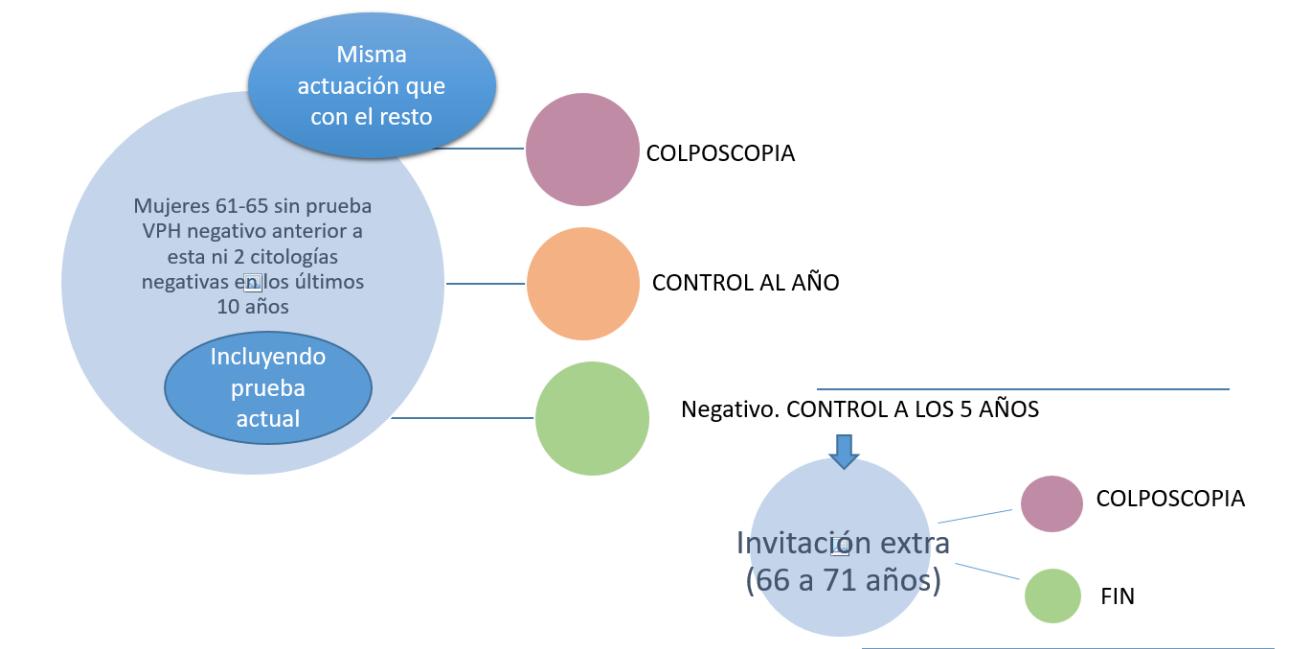
Se finalizará el cribado siempre que se cumpla un cribado previo adecuado y negativo (últimos 10 años) y no haya antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial (CIN2+) al menos durante los 25 años previos.

*Se considera cribado adecuado si en los últimos 10 años dispone de (incluyendo la prueba actual):

- 2 pruebas de VPH –AR negativas, o dos co-test negativos, consecutivos, con el último realizado dentro de los cinco últimos años.
- 2 citologías negativas para células malignas y un VPH-AR negativo, con el último realizado dentro de los cinco últimos años.

Las mujeres de entre 61 a 65 años con buen cribado anterior que tengan un último resultado VPH-AR negativo o un co-test negativo, finalizará su paso por el Programa y ya no se les invitará más a participar.

Para las que tengan un cribado inadecuado anterior (no cumplan los anteriores requisitos), éste será su algoritmo de actuación:



A las mujeres que participen con 61 a 65 años y no cumplan criterios para poder finalizar su paso por el Programa de cribado de forma definitiva, se las invitará a participar a los 5 años de su última prueba de cribado y se las volverá a cribar con VPH-AR. Si esta última prueba es negativa, finaliza su paso por el Programa, si fuera positiva, se derivará a la consulta de patología cervical.

MUJERES OPORTUNISTAS QUE ACUDEN CON EDAD MAYOR A FIN DE CRIBADO

No están incluidas en el Programa de cribado. Las mujeres de **más de 66 años que acudan de forma oportunista** y no hayan tenido un cribado anterior adecuado, se les realizará **co-test como prueba C**, con el objetivo de excluir una posible lesión. Finalmente, no es necesario que las mujeres con resultado negativo en el co-test realicen más pruebas.

MUJERES CON CÉRVIX DOBLE

En mujeres con cérvix doble, se recogerán dos muestras de cribado para una misma mujer y por tanto para una misma solicitud de prueba de cribado. Procedimiento recogido en el Anexo 6 (Anexo no publicado en esta versión).

MUJERES EN ESTADO DE INMUNODEPRESIÓN

Las mujeres en estado de inmunodepresión serán controladas con co-test por el Programa de cribado (prueba G) desde la consulta de ginecología. Se valorará cada caso de forma individualizada en función del estado inmunológico que presente en el momento de la toma de la muestra. Es decir, el inicio de cribado, el fin de cribado, el tipo de estudio y el intervalo inter-prueba serán valorados individualmente.

Se ha elaborado un documento que ayuda en la identificación de este grupo de mujeres y el control a seguir. (Ver anexo 16- Anexo no publicado en esta versión).

Cuando la mujer haya acudido a la consulta de matrona y tras realizar la anamnesis se considere el caso como inmunodepresión, se recogerá la muestra para el estudio como cribado en ese momento, y se derivará a ginecología para valoración de este resultado. A partir de este momento, se quedará en control por ginecología mientras su situación de inmunodepresión no revierta.

6. PLAZOS DE TIEMPO PARA REMITIR A COLPOSCOPIA:

El tiempo de espera para realizar una colposcopia en mujeres asintomáticas con prueba de cribado alterado se ha establecido en un máximo de 4 semanas, salvo los siguientes resultados que se evaluaran **antes de 2 semanas**:

- Carcinoma escamoso.
- Carcinoma escamoso in situ (CIN III)
- Adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS).

El plazo para la derivación a colposcopia de cada caso, puede ser ampliado, si así se requiere en la Unidad de Patología cervical de cada OSI, siempre y cuando se tenga en cuenta el resultado específico de la prueba de cribado, es decir el riesgo asociado que hay entre el resultado de la prueba de cribado y la neoplasia intraepitelial cervical grado 3, adenocarcinoma in situ o cáncer (CIN 3+). Se recomienda vigilancia, colposcopia y tratamiento para los pacientes en riesgo progresivamente mayor, mientras que aquellos con menor riesgo pueden diferir la colposcopia ^(26,27). En tal caso, la actuación sería:

- Antes de 2 semanas para los resultados con sospecha de cáncer:
 - Carcinoma.
 - Carcinoma in situ – CIN III.
 - Adenocarcinoma.
 - Adenocarcinoma in situ.
- Antes de 4 semanas, resultados con una probabilidad de 20-50% como son:
 - AGC.
 - ASC-H.
 - SIL-HG.
- Antes de 8 semanas resultados con menor probabilidad de CIN3+ como:
 - VPH positivo 16/18 con citología negativa, ASCUS o L-SIL.
 - VPH positivo (OTROS no 16/18) persistente.
 - Resultado indeterminado en dos ocasiones consecutivas.

- Resto de alteraciones cuando la prueba primaria de cribado haya sido co-test.

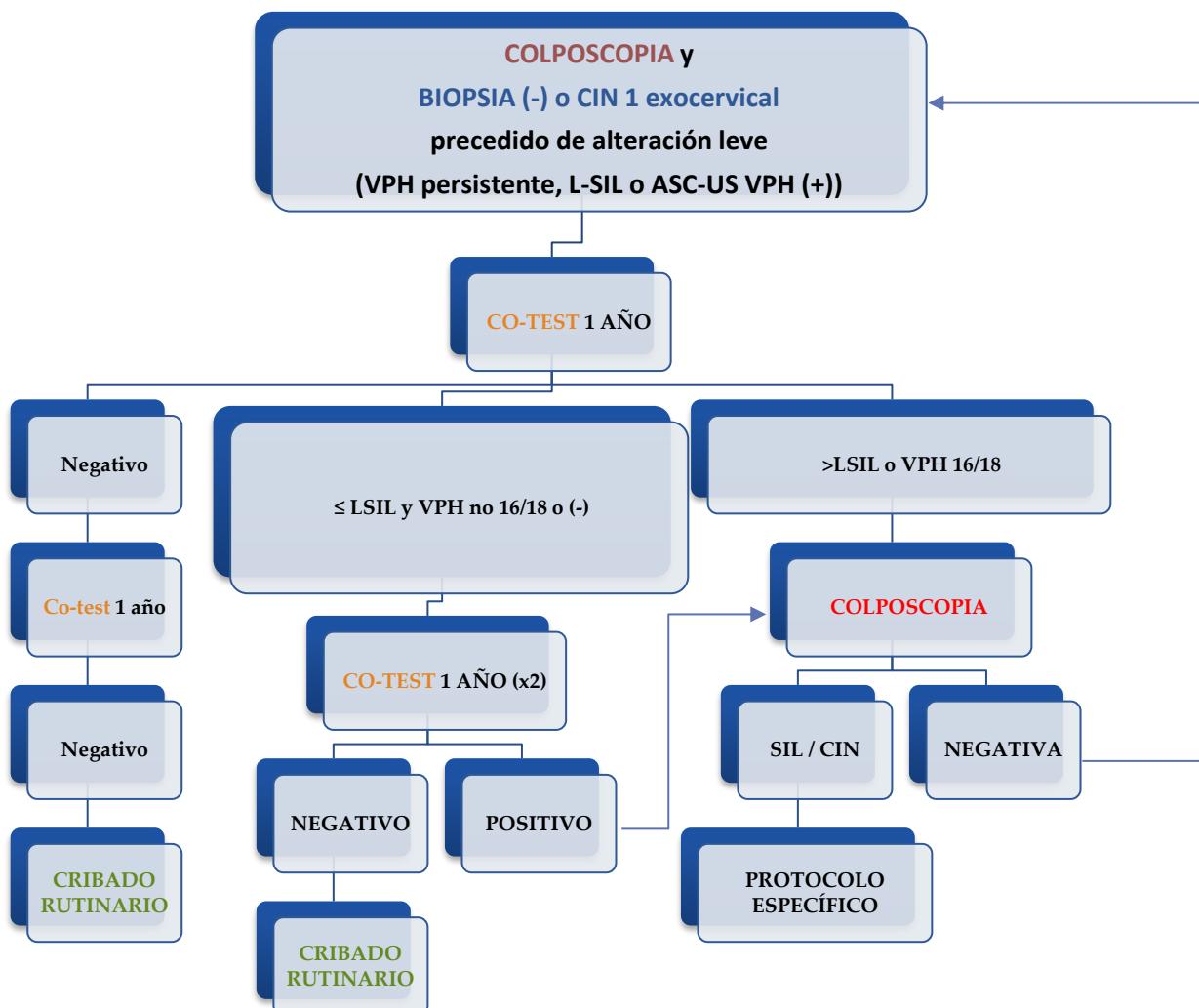
En caso de que la paciente deba de ser derivada a una unidad de patología cervical (UPC) para estudio colposcópico, podemos encontrarnos con varias posibilidades de diagnóstico histológico:

- Colposcopia y/o biopsia negativa.
- CIN 1 exocervical.
- CIN 1 endocervical.
- CIN 2.
- CIN 3 o carcinoma in situ.
- Carcinoma escamoso.
- Adenocarcinoma in situ.
- Adenocarcinoma.

7. MANEJO DE RESULTADOS DE CRIBADO EN COLPOSCOPIA

Se propone el **siguiente manejo:**

7.1. COLPOSCOPIA Y BIOPSIA NEGATIVA O CIN1 EXOCERVICAL PRECEDIDO DE ALTERACIÓN LEVE (VPH PERSISTENTE, L-SIL O ASC-US CON VPH (+))

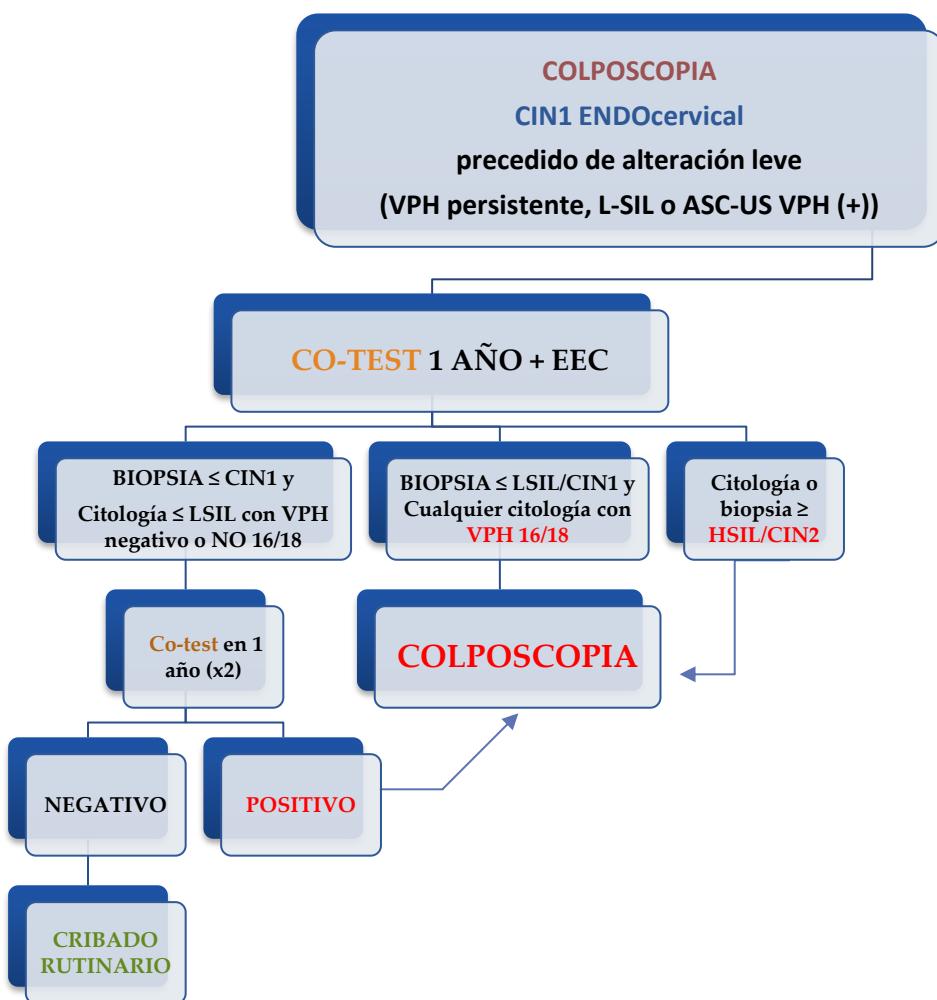


Se considera L-SIL/CIN1 endocervical a una lesión que penetra parcial o totalmente en el canal y no se observa la parte más craneal de la misma, o a una lesión visible que penetra en canal con ZT tipo 3.

En estos casos es fundamental realizar un estudio endocervical (EEC) cuidadoso para evitar resultados endocervicales falsamente positivos por contaminación de la muestra a partir de una lesión exocervical.

Este tipo de lesiones posee una elevada tasa de regresión, similar a lo que ocurre con las lesiones exocervicales, lo que justifica el manejo conservador, con estudio del canal (EEC).

7.2. COLPOSCOPIA Y CIN1 ENDOCERVICAL PRECEDIDO DE ALTERACIÓN LEVE (VPH PERSISTENTE, L-SIL O ASCUS CON VPH (+) PERSISTENTE



** EEC: Estudio endocervical (Cepillado vs LEC)

7.3. H-SIL / CIN2-3



Opcional: Observación (máximo 2 años, siempre que no existan signos de progresión lesional)

Deben cumplirse los siguientes *criterios imprescindibles*:

- Aceptación de la paciente.
- Posibilidad de seguimiento.
- Colposcopia adecuada y ZT visible.
- Lesión totalmente visible.
- No afectación endocervical.
- Posibilidad de control evolutivo correcto mediante Citología-colposcopia (cada 6 meses) + VPH anual.

7.4. COLPOSCOPIA Y BIOPSIA PRECEDIDA DE ALTERACIÓN GRAVE EN CITOLOGÍA DE CRIBADO (H-SIL; ASC-H; ACG)

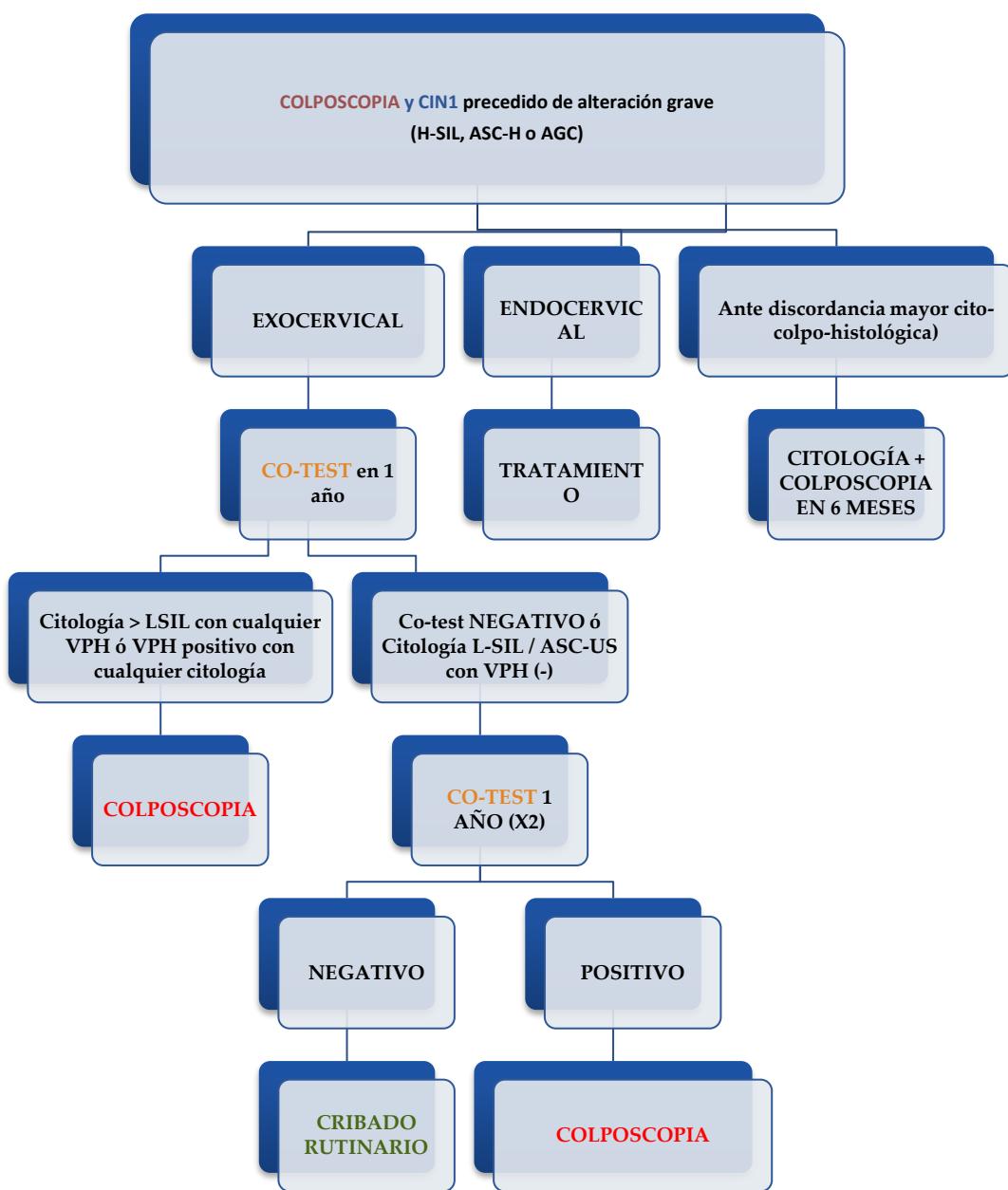
La confirmación histológica de H-SIL/CIN3+ tras colposcopia y biopsia en una mujer con citología H-SIL es superior al 30%. Este elevado porcentaje justifica realizar una colposcopia como opción preferente en estos casos, cuando esta alteración citológica se presenta en el cribado primario.

La prevalencia de infección VPH en mujeres con citología ASC-H es aproximadamente del 90%. Atendiendo al riesgo elevado de lesión severa subyacente bajo esta alteración citológica (menor que el que revela la citología H-SIL pero evidentemente mayor que el L-SIL o el ASC-US, parece justificado remitir a colposcopia a las pacientes con este resultado citológico).

Si estas alteraciones citológicas son conocidas como resultado del triaje citológico de una determinación VPH (+) en el cribado primario, el protocolo de derivación de estas pacientes a UPCs es el mismo que el referido anteriormente, al no variar en nada los riesgos subyacentes a este tipo de resultados.

Una vez derivadas a la unidad de patología cervical (UPC), vuelven a abrirse las mismas opciones que las comentadas anteriormente (Ver apartado F.7).



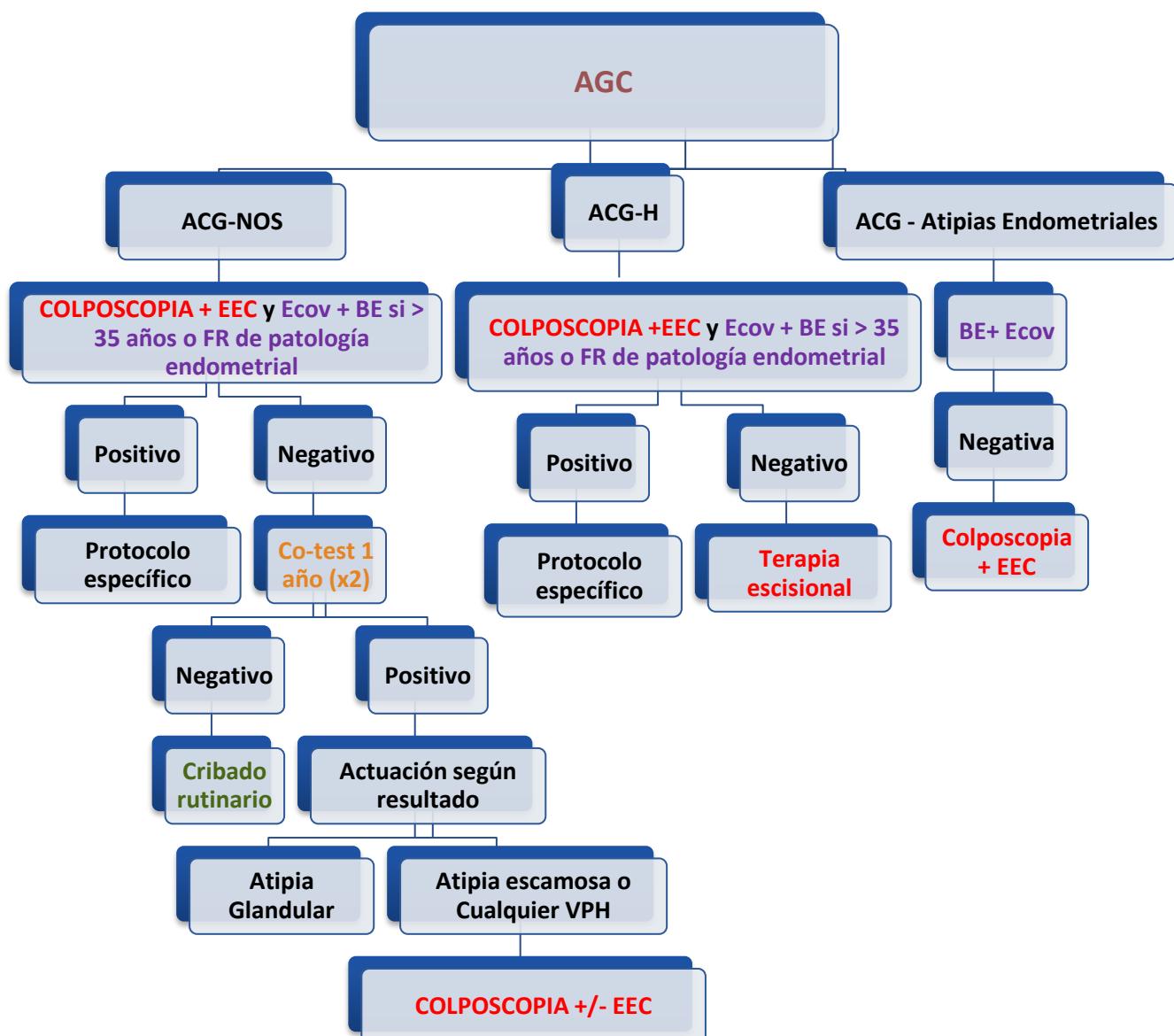


7.5. ALTERACIONES GLANDULARES

El resultado de la citología con atipia de células glandulares (ACG) es muy infrecuente (0,2% de todas las citologías).

El sistema Bethesda estandariza la nomenclatura para diferenciar el origen de las atipias en células glandulares. Así, el informe debe describir si las atipias en células glandulares sugieren alteración endometrial, endocervical o no especificada (ACG-NOS).

Este resultado citológico se asocia tanto a patología benigna (pólipos, metaplasia) como maligna (carcinoma escamoso, y adenocarcinoma de cérvix, endometrio, trompas de Falopio u ovario), asociándose con mayor frecuencia a lesiones cervicales escamosas (SIL/CIN de cualquier grado) que a lesiones glandulares premalignas. Los casos que se informan de ACG-possible neoplasia (ACG-H) son los que tienen mayor riesgo de lesión intraepitelial o invasora, aunque la probabilidad de diagnosticar lesiones HSIL/CIN2+ en caso de citología con ACG es elevada (9-54%), lo que justifica la evaluación colposcópica directa en este tipo de resultados citológicos.



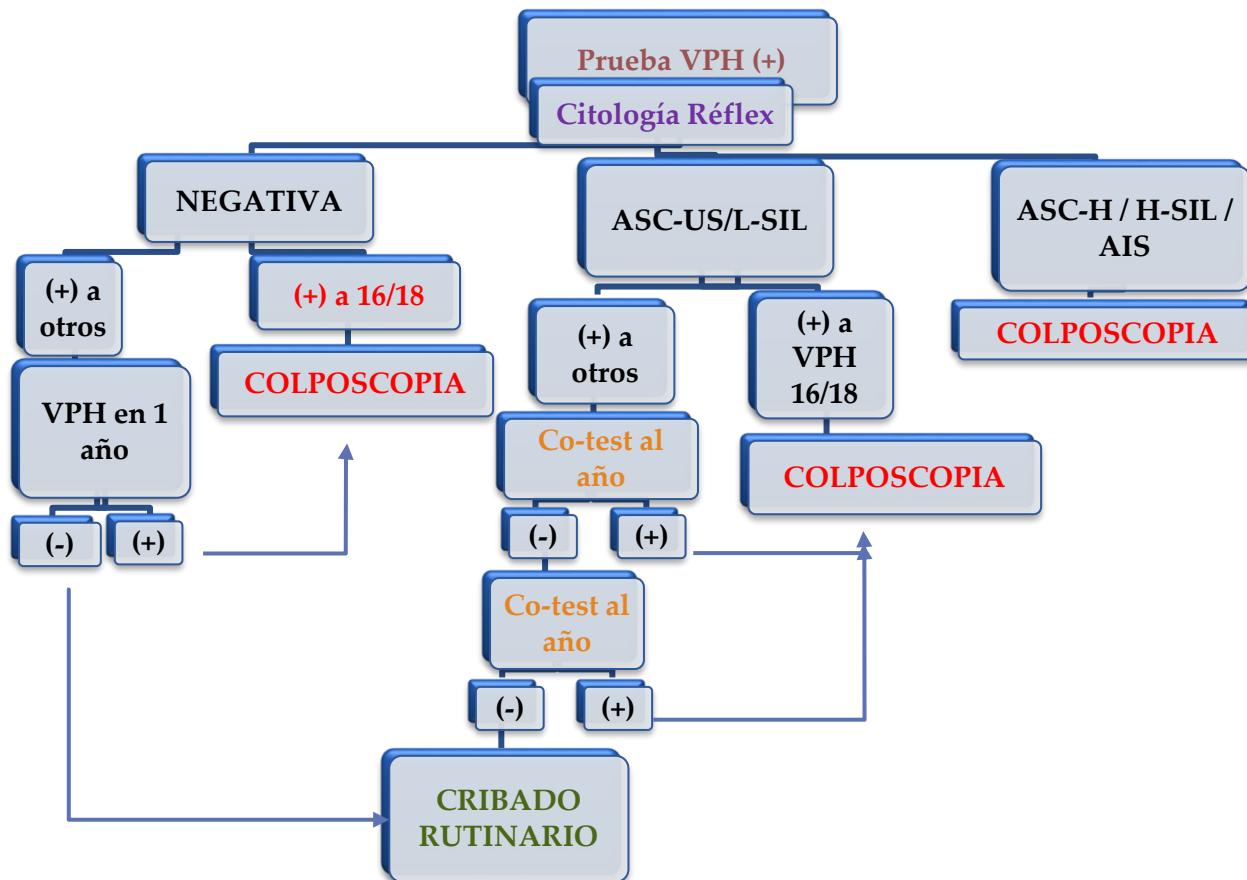
7.6. VPH (+) PERSISTENTEMENTE EN MUJER SIN LESIÓN CONFIRMADA

Atendiendo a la persistencia viral en un determinado tejido como un factor de riesgo por sí mismo, las pacientes con infección VPH persistente, aún sin lesión cervical confirmada, constituyen un subgrupo de riesgo. No obstante, este riesgo puede verse modulado por otras variables:

1. Genotipo de VPH.
2. Historia previa de cribado.
3. Pruebas realizadas ante un cribado previo anormal.

Estas variables deben tenerse en cuenta en el seguimiento de estas pacientes. Por ello se propone seguimiento mediante co-test anual, además:

- Se realizará colposcopia anual en mujeres con VPH 16 o 18 persistente. Se realizará colposcopia cada dos años en mujeres con VPH otros genotipos (no 16/18) persistente.

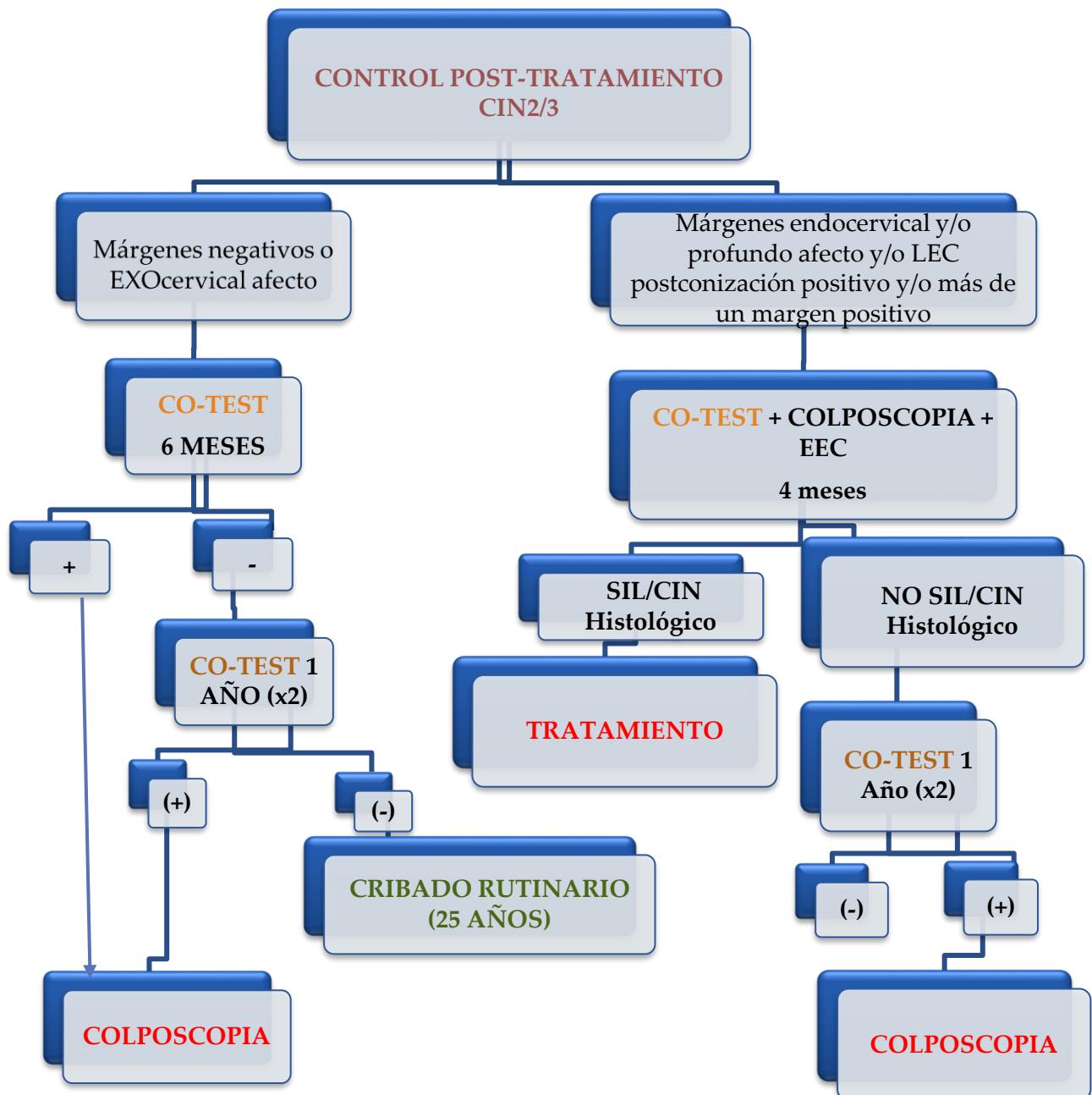


Este seguimiento debe realizarse hasta que se confirme la negativización o hasta el diagnóstico de una lesión pre-maligna que requerirá un protocolo específico (ver algoritmo F.2.7.1)

7.7. SEGUIMIENTO DE MUJERES CON CIN 2/3 TRATADAS MEDIANTE CONIZACIÓN

El objetivo del seguimiento post-tratamiento de una lesión cervical es diagnosticar precozmente un fallo terapéutico o la recurrencia de dicha lesión o de lesiones relacionadas con el VPH en el tracto genital inferior. El riesgo de CIN2+ en mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial es, aproximadamente, del 5% siendo la probabilidad de desarrollar un CCU entre las mujeres tratadas de SIL/CIN de entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 10-20 años.

En este seguimiento, debemos asegurar un control post-tratamiento más intensivo en mujeres con elevado riesgo de persistencia/recurrencia y menos intensivo en la gran mayoría de mujeres tratadas con bajo riesgo de tener lesiones, lo que depende fundamentalmente del estado de los márgenes. Además, el riesgo de persistencia/recurrencia lesional descrito anteriormente en pacientes tratadas por SIL/CIN, obliga a realizar un seguimiento estrecho durante un período de tiempo aproximado de dos años tras el tratamiento. Tras este período, si todos los resultados son negativos se puede remitir a la paciente para continuar con el programa de cribado rutinario, conociendo que el riesgo aumentado de CCU en pacientes tratadas por HSIL/CIN se mantiene al menos durante 25 años, con lo que ese sería el tiempo correcto de seguimiento, siempre que la paciente mantenga un estado de salud aceptable.

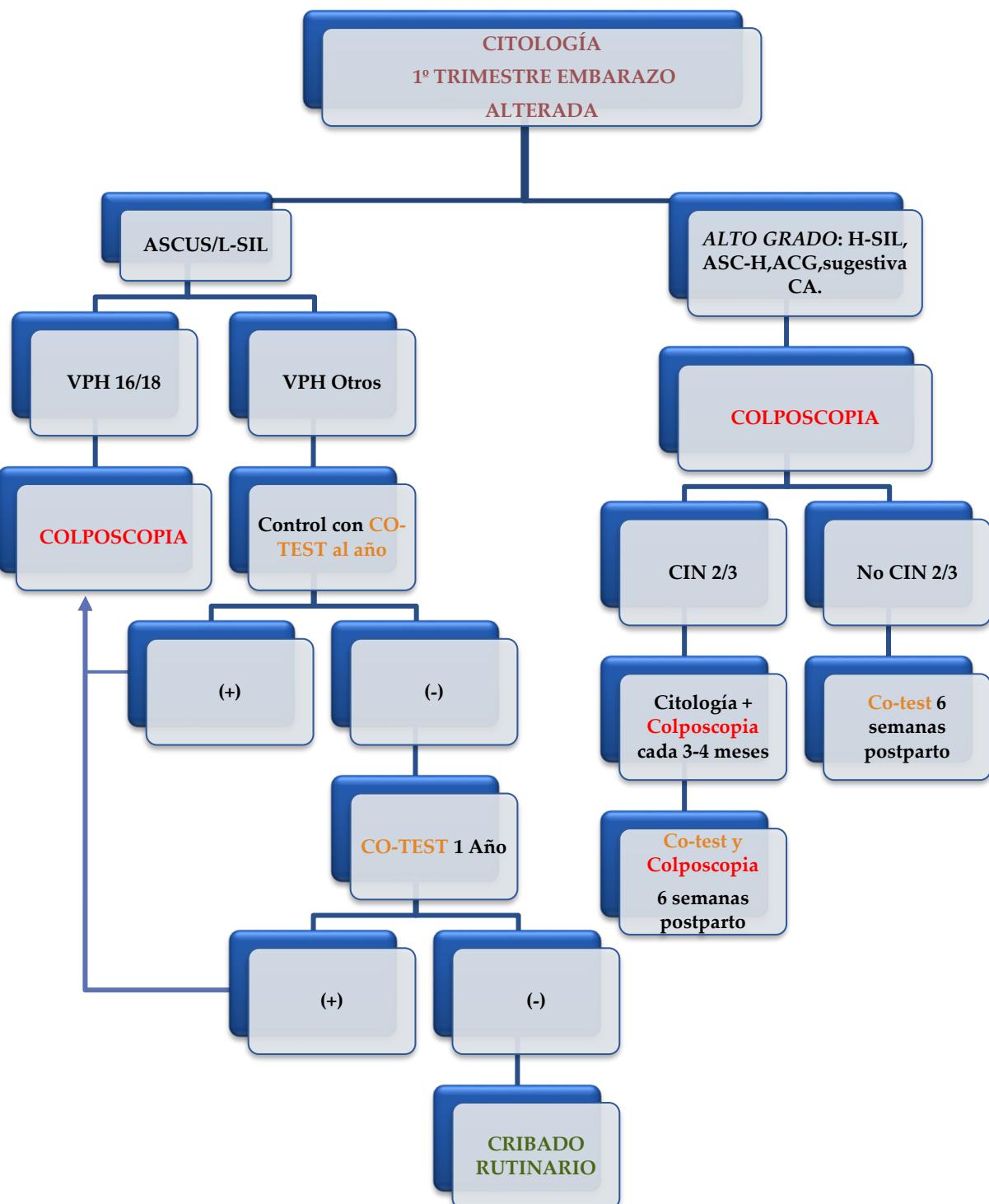


7.8. EMBARAZO Y COLPOSCOPIA

En control de las alteraciones cervicales durante el periodo de gestación supone siempre un reto complejo. La evaluación colposcópica en este periodo es dificultosa, debido al aumento de pliegues vaginales que suelen impedir la correcta evaluación cervical, los cambios congestivos y vasculares del cérvix, que dificultan la interpretación de los cambios, la imposibilidad de evaluación del canal cervical y la no recomendación de empleo de Lugol para el test de Schiller. Unido todo esto al hecho de que, algunos resultados citológicos durante este periodo, presentan un riesgo inmediato y en los próximos años de tener una lesión HSIL/CIN3+ similar a la población general, se propone un manejo de las alteraciones leves similar a dicha población general en tiempos y actuaciones clínicas.

El manejo de las actuaciones graves se hará siempre desde unidades de patología cervical, siendo este más o menos estricto en función de los resultados histológicos derivados del estudio colposcópico practicado en estas mujeres.

Así, se propone el **siguiente manejo**:



8. ACTUACIÓN ANTE HALLAZGO DE INFECCIÓN EN UNA PRUEBA DE CRIBADO

La citología cervical, además de detectar lesiones pre-malignas del cuello uterino (objetivo fundamental), también puede detectar agentes infecciosos o cambios sugestivos de determinadas infecciones. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico para este fin es muy bajo, por tanto, no debería usarse de forma exclusiva para realizar el diagnóstico de infecciones del tracto genital inferior (10).

Independientemente del resultado de la prueba de cribado realizada (citología/VPH) un resultado de infección **no es causa de repetición de la prueba de cribado.**

Se ha elaborado un documento de consenso que se adjunta en el anexo 5 y que determina las acciones a realizar en cada caso. (Anexo no publicado en esta versión).

9. ACTUACIÓN ANTE SINTOMATOLOGÍA COMPATIBLE CON CÁNCER CERVICAL

Las mujeres con síntomas sugestivos de CCU se derivarán de forma urgente/preferente a ginecología tras la toma de la muestra sin esperar al resultado. Los síntomas sugestivos de cáncer de cérvix son los siguientes:

- Sangrado genital espontáneo irregular y reiterado.
- Coitorragia repetida.
- Flujo vaginal anómalo (acuoso, mucoide, maloliente). Aunque no es un hallazgo específico y puede confundirse con vulvovaginitis, debe tenerse en cuenta, máxime si la paciente presenta cultivos negativos.
- Cuello uterino macroscópicamente anormal.

Las mujeres que acuden de forma **oportunista** por este motivo derivadas por el equipo de atención comunitaria, deberían haber sido remitidas directamente al Servicio de ginecología no a consulta de matrona. **Estos casos no son pruebas de cribado**, ya que la causa de la realización de la prueba era la sintomatología. Por tanto, si acuden a la consulta de matrona, la acción correcta sería:

- Recoger muestra, realizar petición electrónica de prueba (co-test) mediante “Citología cérvico-vaginal” (NO cribado) indicando en la petición que el cérvix es

sospechoso y enviar la muestra junto con la petición de modo preferente al Servicio de anatomía patológica del hospital de referencia de la OSI.

- **Derivación urgente/preferente al servicio de ginecología del ambulatorio de referencia.**

En cambio, si la mujer acude a la consulta invitada por el Programa, y al realizarle la prueba se visualiza cuello con lesión compatible con cáncer cervical, o la mujer comenta sintomatología compatible con cáncer de cérvix, la acción correcta es:

- **Recoger muestra, realizar petición electrónica de prueba mediante “PRUEBA DE CRIBADO – prueba G”,** detallando en observaciones: “co-test por cérvix sospechoso” y enviar la muestra junto con la petición a la Unidad de procesamiento de muestras del Programa de cribado de cérvix (H.U. Donostia).
- **Derivación urgente/preferente al servicio de ginecología del ambulatorio de referencia.**

Cualquier mujer que acuda con sintomatología debe ser derivada **siempre** a la consulta de ginecología independientemente de la edad.

G. CIRCUITO DEL PROGRAMA POBLACIONAL. DISEÑO.



La secuencia de pasos que se sigue en el Programa es la siguiente:

1. La activación de una mujer en el programa se puede dar por dos vías:
 - **Vía poblacional:** la mujer acude invitada desde el Centro coordinador del Programa, mediante invitación. Se notificará a la mujer a través de correo postal y/o sms.
 - **Vía oportunista*:** la mujer acude a consulta del Servicio de ginecología (ginecóloga o matrona) por otra causa o derivada a este mismo servicio por el equipo sanitario de atención comunitaria. En este caso, la petición de *Cribado de cáncer de cérvix de anatomía patológica* provocará su inclusión dentro del Gestor Integral de Programas (G.I.P.) y la activación del circuito establecido para el Programa. Por tanto, el estudio, resultado y acciones posteriores serán las mismas tanto si la mujer ha sido invitada por el Programa a participar como si ha acudido de modo oportunista.
2. Realización de la prueba de cribado (prueba G).
3. Gestión y visualización del resultado.
4. Información del próximo control y/o acciones en función del riesgo evaluado.

El Programa ha sido diseñado para que todas las fases del cribado se encuentren entrelazadas y se pueda hacer un seguimiento desde la activación de una mujer en el mismo hasta su finalización en el caso de los negativos o hasta la administración de tratamiento y/o vigilancia adecuada en el caso de los positivos.

Para ello, será el Gestor Integral de Programas (GIP), la herramienta que va a gestionar todo este circuito dentro de Osabide Global. El GIP permite la interacción desde la historia clínica del paciente y ofrece funcionalidades para la identificación y gestión de pacientes en el Programa.

1. PROCESO DE INVITACIÓN A LA POBLACION DIANA

Invitación

Se trata de un Programa poblacional y, por lo tanto, el objeto del mismo es la población.

Desde el equipo de gestión del Programa, quincenalmente se invitará a participar a la **población diana** mediante sms y/o correo postal.

Incluida en el correo postal, las mujeres se encontrarán un tríptico informativo sobre la importancia del cribado y la prueba a realizar, además de su centro de referencia y el teléfono al que deben llamar para que les asignen una cita de cribado. (Ver anexo 10 -Anexo no publicado en esta versión).

Igualmente, a través del sms se dará esta misma información mediante un enlace web donde se hallará toda la información del Programa y también dispondrán del enlace para poder coger cita mediante la aplicación de “cita web” abierto durante un periodo de 13 meses desde la invitación por parte del Programa, a partir de esa fecha el enlace no estará activo.

***Es necesario y muy importante que desde el equipo de Atención Primaria se siga derivando, a la matrona de referencia, a las mujeres que no tengan pruebas anteriores de cribado para su realización.**

Nota: no utilizar la solicitud de prueba de cribado como documento de derivación a la matrona.

1.1. Población diana

Entre la población serán elegibles las mujeres residentes en Euskadi del grupo de edad de 25 a 65 años, con cupo médico, TIS activa o TIS provisional.

En función de la edad y de la prueba anterior de cribado, deberán ser invitadas cada 3 o 5 años.

El proceso de invitación ha sido paulatino y se prevé que para el año 2024, toda la población diana haya sido invitada a participar.

1.2. Exclusiones

Sobre la población diana se realizarán las siguientes **exclusiones**:

Exclusiones automáticas:

- Exclusión automática temporal. No tener una prueba anterior de cribado realizada en intervalo inferior al recomendado.
- Exclusión automática definitiva. Tener codificado un episodio de histerectomía total en su historia clínica al alta hospitalaria. Códigos utilizados en anexo 12 (Anexo no publicado en esta versión).

Exclusiones manuales

También será posible realizar **exclusiones manuales** bien por decisión de las mujeres que no quieran participar o bien tras la anamnesis del profesional sanitario (matrona-ginecólogo/a-médico/a de familia-enfermero/a) que considere a la mujer como no candidata a participar. Ante estos casos, será necesario realizar una exclusión de forma manual indicando el motivo. Las exclusiones manuales pueden ser temporales o definitivas (ver apartado F.1.)

***Es importante recordar que a todas las mujeres que se les realiza una exclusión temporal, el programa no las vuelve a invitar hasta pasados 3/5 años desde la fecha de última invitación. En cuanto a las cancelaciones definitivas, el programa no les vuelve a invitar nunca más.**

En ambos casos, se incluirán de nuevo automáticamente en el Programa, en el momento que un profesional realice una solicitud de cribado de cérvix. Esta acción provocará de nuevo su inclusión dejando de tener validez la cancelación anterior.

2. NOTIFICACIONES DEL PROGRAMA

El Programa se comunicará con la población diana mediante correo postal a la dirección postal registrada y/o mediante sms al primer teléfono móvil registrado en Osategi.

Además de ello, el Programa está conectado con “Carpeta de salud” para que el usuario reciba notificación también por el correo electrónico registrado en Osategi, para ello es necesario que el usuario se haya dado de alta previamente en esta aplicación.

Las posibles notificaciones que la usuaria recibirá serán las siguientes:

- Invitación para participar.
- Recordatorio para participar.
- Exclusión informada de la participación (mujeres con histerectomía total codificada en historia clínica).
- Resultados de la valoración del riesgo de cáncer de cérvix por el Programa indicándole la acción a realizar:
 - Muy bajo riesgo → control en 3/5 años en función de la prueba realizada citología/ detección del VPH respectivamente.
 - Bajo/medio riesgo → control en 1 año.
 - Alto riesgo → derivación directa a colposcopia.
 - No concluyente → repetir prueba de cribado en 4 meses.

Tras la invitación desde el Programa, pueden ocurrir las siguientes situaciones:

- La carta es devuelta: El Programa intentará ponerse en contacto con la paciente a través del envío de la carta a una segunda dirección. En caso de que no sea posible, el Programa excluirá a la mujer por dirección postal no encontrada y volverá a ser invitada pasados los 3/5 años de la invitación realizada.
- No acude y no se pone en contacto con Osakidetza para indicar un motivo: En ese caso, el paciente permanecerá en estado activo y se gestionará el envío de la carta recordatorio tras 6 meses de la 1^a invitación. **Es importante que el profesional en estos casos no la cancele, si no el Programa no le podrá enviar la carta recordatorio.** Si no acuden, pasado un tiempo se procederá a su cancelación desde el Programa. En este caso, la paciente volverá a ser invitada pasados los 3/5 años de la invitación realizada.

- Acude a consulta invitada y el profesional identifica un motivo que provoca la cancelación del programa por dicho motivo: En este caso, la paciente volverá a ser invitada pasados los 3/5 años desde la fecha de la invitación. Ver apartado de cancelaciones G.1.2.
- Invitada que no acude y se pone en contacto con Osakidetza para indicar un motivo: Se procederá a la exclusión de la mujer en el sistema indicando el motivo. Dado que la paciente ha sido invitada, la siguiente invitación se realizará pasados los 3/5 años de la invitación realizada.
- Acude a consulta y realiza la prueba: La paciente completa la tarea de solicitud de anatomía patológica, y el sistema se queda a la espera del resultado.

3. PROCESO DE SOLICITUD DE PRUEBA DE CRIBADO Y RECOGIDA DE LA MUESTRA.

Solicitud de prueba de cribado (prueba G)

El Programa se fundamenta y basa en la realización de pruebas de anatomía patológica asociadas a la solicitud de *Cribado de cáncer de cérvix de anatomía patológica*.

En el caso de la vía de entrada al Programa de modo oportunista, la solicitud de *Cribado de cáncer de cérvix de anatomía patológica* provocará su inclusión dentro del Gestor Integral de Programas (GIP) y la activación del circuito establecido para el programa poblacional. Por tanto, el estudio, resultado y acciones posteriores serán las mismas tanto si la mujer ha sido invitada por el programa a participar como si ha acudido de modo oportunista.

La mujer debe estar correctamente informada de la importancia de la prueba, del método de recogida de la muestra y de los posibles resultados y actuación tras ellos. Para ello se ha diseñado un folleto que deberá ser entregado y explicado en la consulta. (Publicado en la web).

El profesional sanitario realizará la prueba de cribado que consiste en la toma de una muestra endocervical para su posterior análisis. La toma de la muestra, el etiquetado y el envío se recogen en el anexo 6 de este mismo documento. (Anexo no publicado en esta versión).

4. ANÁLISIS DE LA MUESTRA – UNIDAD DE CRIBADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL DONOSTIA

Análisis de la muestra

Todas las muestras de cribado realizadas en Osakidetza, viajarán hasta la Unidad de procesamiento de muestras del cribado, situada en el Hospital Donostia.

Las funciones de esta Unidad son:

- Establecer el sistema de recepción y circuito de las muestras.
- Realización del estudio de la muestra y su diagnóstico.
- La inclusión del informe de resultado en Osabide Global.

Para todo ello, se utilizarán pruebas de VPH clínicamente validadas además del genotipado y la citología cérvico vaginal. Estas pruebas persiguen la detección de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL o CCU) relacionadas con el VPH.

La utilización del medio líquido permite la detección molecular del VPH y el estudio citológico de forma simultánea o diferida, ya que se puede conservar la muestra líquida durante semanas a temperatura ambiente.

5. GESTIÓN DEL RESULTADO

Valoración del resultado

Una vez se valida el resultado de la prueba por parte del Servicio de anatomía patológica del H. Donostia, el informe del resultado automáticamente se vuelve a Osabide Global, en el panel de Tareas Pendientes del centro/UAP desde donde el profesional sanitario realizó la prueba, ya sea matrona o ginecólogo (Anexo 3 - (Anexo no publicado en esta versión).

El Programa notificará a la usuaria tras la visualización del resultado por parte del profesional sanitario que solicitó la prueba (ver apartado G.2). Semanalmente, se enviarán las notificaciones de los resultados que hayan sido visualizados por los profesionales sanitarios.

Hay algunos resultados que además de la notificación por parte del Programa, deben ser también informados por teléfono por el profesional que realizó la prueba.

 Notificación del Programa	 Información por parte del profesional sanitario
Resultado alto riesgo - colposcopia	Informar a la usuaria por teléfono y tramitar la derivación a PC
Resultado medio riesgo - ginecología	Informar a la usuaria por teléfono y tramitar la derivación a ginecología al año
Resultado medio/bajo riesgo - matrona	Informar a la usuaria por teléfono y tramitar la derivación a matrona al año
Resultado no concluyente	Informar a la usuaria por teléfono y tramitar la cita en 4 meses
Resultado muy bajo riesgo	No es preciso informar por teléfono

El profesional que recoge la muestra es el profesional encargado de visualizar el resultado, informar a la mujer en los casos necesarios, y si la situación lo requiere, realizar la derivación oportuna. Salvo que, por cuestiones organizativas, de sustituciones o períodos estivales se acuerde otro tipo de gestión, pero siempre garantizando la visualización del resultado y la gestión de derivación en los casos que así se requiera.

H. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA

La implementación de programas de cribado poblacional en sustitución de las políticas de cribado oportunista actuales, es una tarea ardua y compleja que requiere la inversión por largos períodos de tiempo, aceptación social, disponibilidad de recursos y coordinación para aplicar las mejores técnicas de cribado.

Es imprescindible, así mismo, llevar a cabo un adecuado control de calidad y definir indicadores que garanticen la calidad de cada una de las técnicas disponibles, y establecer sistemas de monitorización y evaluación de cada proceso, asegurando un sistema de gestión sólido. ⁽²⁾

Los indicadores abordan aspectos del proceso de cribado que influyen en el impacto, así como los costos humanos y financieros de la detección.

Distinguimos cuatro grupos de indicadores:

1. IMPACTO DEL CRIBADO.

La proporción de la población objetivo que ha sido cribada en el intervalo recomendado es el principal factor determinante del éxito de un programa de cribado.

Sin embargo, las pruebas demasiado frecuentes aumentan los costos financieros y humanos con limitada ganancia en la reducción de la incidencia y la mortalidad. La duración del intervalo de cribado recomendado debe tenerse en cuenta en el seguimiento y la evaluación del impacto del cribado. Los indicadores incluyen: extensión del programa, cobertura de invitación, cobertura de test y participación.

Por lo general, el factor más importante que contribuye al éxito del programa es la **cobertura del test**, es decir, la proporción de mujeres en la población objetivo efectivamente examinadas al menos una vez durante el intervalo recomendado por el programa de cribado (3 o 5 años). Requiere directamente registro informatizado de toda la prueba de cribado y la capacidad de vincular los hallazgos de cada mujer individualmente. La cobertura debe calcularse para todo el grupo de edad objetivo y por grupos de edad.

La cobertura de invitación hace referencia a la población diana que ha recibido una invitación.

La participación proporciona una medida de la efectividad del envío de invitaciones y además, proporciona una medida de la calidad percibida del programa.

La medición de la incidencia del cáncer cervical invasivo en la población diana, incluyendo tanto mujeres participantes como no participantes en el programa, así como aquéllas cribadas con intervalos de repetición diferentes a los recomendados, permite conocer la carga de enfermedad que supone la ausencia del cribado.

2. PROCESO DE CRIBADO.

Son los indicadores de resultados de la prueba de cribado. Los indicadores esenciales incluyen las tasas de remisión para la repetición de prueba y tasas de derivación para la realización de colposcopia. La tasa de remisión para la citología repetida y la tasa de remisión para la colposcopia son medidas que valoran no sólo el costo económico sino también la carga para las mujeres (ansiedad, consumo de tiempo), que debe mantenerse lo más bajo posible. Estas tasas dependen de la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de detección, y también de la prevalencia de la enfermedad y de los protocolos adoptados localmente.

El valor predictivo positivo de la derivación a la colposcopia se calcula basándose en el número real de mujeres que se realiza la colposcopia. Este indicador muestra fácilmente el número de colposcopias que deben realizarse para encontrar una lesión que requiera tratamiento.

Estos indicadores valoran la especificidad de la prueba de cribado, incidencia del cáncer de cérvix y la tasa de detección de la histológicamente confirmada CIN.

3. EVALUACIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Son los indicadores de diagnóstico y tratamiento en relación con las recomendaciones de colposcopia y biopsia, detección y tratamiento de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), detección de neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN) y proporción de citologías negativas tras tratamiento.

Evitar el tratamiento excesivo es el otro objetivo importante. La proporción de mujeres a las que se les ha practicado una histerectomía por CIN, es un indicador de tratamiento innecesario.

Una condición importante para el éxito de un programa de cribado es que la evaluación diagnóstica realmente se realice cuando sea necesaria. La medición del cumplimiento de la derivación para la colposcopia requiere registro sistemático y completo de colposcopias en el formulario.

ABREVIATURAS

AEPCC	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
CAPV	Comunidad Autónoma del País Vasco
CIN	Neoplasia cervical intraepitelial
CBL	Citología de Base Líquida
CCV	Citología cérvico-vaginal
CIE-10	Código internacional de tumores
CIS-D06	Carcinoma in situ
C53	Tumor maligno de cérvix (CIE)
FPP	Fecha probable de parto
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
GCO	Global Cancer Observatory
GIP	Gestor Integral de Programas
HSIL (HGSIL / SIL-HG)	High Grade Squamous Intraepitelial Lesion
INE	Instituto Nacional de Estadística
LSIL (LGSIL / SIL-LG)	Low Grade Squamous Intraepitelial Lesion
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
OMS	Organización Mundial de la Salud

OAP	Osabide Atención Primaria
OG	Osabide Global
OGP	Osabide Global Primaria
OSI	Organización Sanitaria Integrada
PCCC	Programa de Cribado Cáncer de Cervix
Prueba G	Prueba de cribado del PCCC procesada y analizada dentro del circuito del Programa en la Unidad de procesamiento de muestras centralizada del H. Donostia.
Prueba C	Prueba de citología y/o VPH-AR procesada y analizada fuera del PCCC y dentro de la Unidad de anatomía patológica de cada OSI.
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
SEAP	Sociedad Española de Anatomía Patológica
SEC	Sociedad Española de Citología
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SNS	Sistema Nacional de Salud
UPC	Unidad de patología cervical
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPH-AR	Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo
VPH-BR	Virus del Papiloma Humano de Bajo Riesgo
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2020. Global Cancer observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.
2. AEPCC-Guía: prevención del cáncer de cuello de útero 2014. Publicaciones AEPCC, Noviembre 2015.
3. Infección por el Virus del Papiloma Humano. Lesiones premalignas y cáncer. AEPCC, 2016.
4. Evolución de la participación y las desigualdades sociales en los cribados de cáncer de mama y de cáncer de cuello uterino en la CAPV, 1992-2013)
5. Plan Oncológico de Euskadi 2018-2023. Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Salud. <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteka>
6. Supervivencia de cáncer en la Comunidad Autónoma Vasca 2000-2012. 1^a edición, febrero 2018. Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Salud.
http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/osagin/estudio_superviv_cancer_es.pdf
7. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, Palacios S, San Martin Rodriguez 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. doi: 10.1002/jmv.23282.
8. Mortalidad por cáncer de cérvix. CAPV 2000-2012. Fuente: Registro de Mortalidad. Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud, 2013.
9. Encuesta de Salud del País Vasco, 2013 (ESCAPV 2013). http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckosag01/es/contenidos/información/encuesta_salud/es_esCAPV/encuesta_salud.html
10. AEPCC-Guía: MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS Y VPH. Coordinador: Quilez J. autores: Bosch J.M., Serrano J.R., J.R., Gonzalez, J.V., Lobo P., López-Arregui E., Ramón y Cajal J.M., Vanrell C. Revisores externos: Andía D., del pino M., Torné. Publicaciones AEPCC. 2018; pp: 1-47.
11. Departamento de Salud-Gobierno Vasco. Manual de vacunaciones. Actualización 2020. [Manual de vacunaciones - Enfermedades, vacunas y vigilancia epidemiológica - Departamento de Salud - Gobierno Vasco - Euskadi.eus](http://www.osakidetza.euskadi.eus/85-ckosag01/es/contenidos/información/encuesta_salud/es_esCAPV/encuesta_salud.html)
12. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la OMS de 2015 (5^a edición)
13. Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Consumidores, EAHC. Agencia Ejecutiva de Sanidad y Consumo, IARC. OMS. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Editors: Arbin M, Anttila A, von Karsa L. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2008.
14. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Supplements, 2015 (in press).
15. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los Anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
16. Orden SCB/480/2019, de 26 de abril de 2019, por la que se modifica el 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.

17. Programa de cribado de cáncer de cérvix en Osakidetza. Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, actualización 2018.
18. Documento marco sobre cribado poblacional. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/home.htm>
19. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. MSSSI. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Osteba. 2014/02.
20. AEPP-Guía: COLPOSCOPIA. ESTÁNDARES DE CALIDAD. Coordinador: Tomé A. Secretaría: del Pino M. Autores: Andía D., Castro M., de la Fuente J., Hernández J.J., López J.A., Martínez J.C., Medina N., Quílez J.c., Ramírez M., Ramón y Cajal J.M. Publicaciones AEPCC. 2018; pp:1-80.
21. Estimaciones de la Incidencia del Cáncer en España, 2022. Red española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2022 (revisión diciembre 2022).
22. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383:524-32.)
23. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008;110(3).
24. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Coordinador: Campins, M. Autores: Alemany L., Bayas J.M., Borruel N., Campins M., Castellsagué X., Curran A., Díaz de Heredia C., Martínez X., Moraga-Llop F.A., Torné A. Revisores-Editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-46. ISBN 978-84-617-6553-9
25. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP-National and state vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years--United States, 2011. Centers MMWR. Morbidity and mortality weekly report;61(34):671-7 ISSN: 0149-2195. August 31, 2012
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6134a3.htm>
26. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. Autores: Rebecca B. Perkins, Richard S. Guido, Philip E. Castle, David Chelmow, Mark H. Einstein, Francisco Garcia, Warner K. Huh, Jane J. Kim, Anna-Barbara Moscicki, Ritu Nayar, Mona Saraiya, George F. Sawaya, Nicolas Wentzensen, MS, and Mark Schiffman, for the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 102–131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525
27. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Didem Egemen, Li C. Cheung, Xiaojian Chen, Maria Demarco, Rebecca B. Perkins, Walter Kinney, Nancy Poitras, Brian Befano, Alexander Locke, Richard S. Guido, Amy L. Wiser, Julia C. Gage, Hormuzd A. Katki, Nicolas Wentzensen, Philip E. Castle, Mark Schiffman, and Thomas S. Lorey. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 132–143. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529
28. AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO. Coordinador: Torné A. Secretaría: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Quílez JC; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M.
29. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition ISBN 978-92-4-003082-4 (electronic version) ISBN 978-92-4-003083-1 (print version)