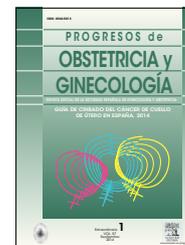


PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014

Aureli Torné Bladé^{a,*}, Marta del Pino Saladrígues^b, Maite Cusidó Gimferrer^c, Francesc Alameda Quitllet^d, Daniel Andia Ortiz^e, Xavier Castellsagué Piqué^f, Javier Cortés Bordoy^g, Rosario Granados Carreño^h, Rosa María Guarch Troyasⁱ, Belén Lloveras Rubio^j, Amina Lubrano Rosales^k, Juan Carlos Martínez-Escoriza^l, Jaume Ordi Majà^m, Luis M. Puig-Tintoréⁿ, Mar Ramírez Mena^o, Silvia de Sanjosé Llongueras^p, Rafael Torrejón Cardoso^q, Xavier Bosch José^r, Miguel Ángel Piris Pinilla^s, Julio Rodríguez Costa^t, Rafael Comino Delgado^u, Josep M. Lailla Vicens^v y Jordi Ponce Sebastià^w

^aUnidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^bUnidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^cUnidad de Ginecología Oncológica, Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Medicina de la Reproducció, Hospital Universitari Quiron-Dexeus, Barcelona, España

^dServicio de Anatomía Patológica, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona, España

^eSección de Ginecología, Hospital Universitario Basurto, UPV, Bilbao, España

^fUnidad de Infecciones y Cáncer, Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia (ICO)-IDIBELL, CIBER-ESP, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^gGinecología Oncológica, Práctica Privada, Palma de Mallorca, España

^hServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

ⁱServicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen del Camino, Universidad de Navarra, Pamplona, España

^jServicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^kSección de Ginecología Oncológica, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España

^lServicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^mServicio de Anatomía Patológica, CRESIB (Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

ⁿFacultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^oServicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínic San Carlos, Madrid, España

^pUnit of Infections and Cancer, Cancer Epidemiology Research Programme, IDIBELL, Institut Català d'Oncologia, CIBER Epidemiología y Salud Pública, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^qUnidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología Intercentros, Hospitales Universitarios Puerta del Mar y Puerto Real, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

^rServicio de Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia (ICO), Barcelona. Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer, Institut Català d'Oncologia, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^sServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. Presidente de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)

^tServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Presidente de la Sociedad Española de Citología (SEC)

^uFacultad de Medicina de Cádiz, Cádiz, España. Presidente de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC)

^vHospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona. Presidente de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)

^wHospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona. Presidente de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aureli@comb.cat (A. Torné Bladé).

Recomendaciones de cribado 2014

Justificación de la Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo en las mujeres. 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. Este beneficio se debe a la detección de lesiones pre-malignas asintomáticas cuyo diagnóstico y tratamiento evita su progresión a carcinoma invasor.

En las dos últimas décadas, múltiples estudios han aportado una sólida evidencia que confirma al virus del papiloma humano (VPH) como agente causal de la práctica totalidad de los casos de CCU y de sus lesiones precursoras. Un número limitado de genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) está causalmente implicado. Concretamente, los VPH 16 y 18 explican el 70% de los CCU y otros 10 tipos (VPH 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) explican el 25-35% de los casos restantes. Esta información ha permitido establecer un nuevo modelo de carcinogénesis basado en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras y CCU. Sin embargo, más del 90% de las infecciones por VPH son transitorias y, por tanto, irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección, pero la mayoría de estas infecciones son transitorias y desaparecen espontáneamente. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección por VPH, pero un porcentaje más elevado de las infecciones en dichas mujeres es persistente, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto, 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.

En la última década, la mayoría de sociedades científicas han incorporado en sus recomendaciones las pruebas de detección del VPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del CCU (selección de conducta ante citologías anormales, seguimiento postratamiento y cribado). En España, desde el año 2006, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) han incluido de forma opcional en sus recomendaciones la utilización de la prueba de VPH en mujeres mayores de 35 años, proponiendo dos posibles estrategias de cribado: combinación de citología y prueba de VPH (prueba conjunta o co-test) cada 5 años o citología exclusiva cada 3 años¹.

En España existen estrategias de salud pública diferentes para cada una de las 17 comunidades autónomas. Mayoritariamente los programas de prevención del CCU son oportunistas y con una importante heterogeneidad en sus características y criterios de aplicación. Aunque no existen registros fidedignos, el grado de implementación de la prueba para la detección del VPH en el cribado primario ha sido muy bajo. El cribado oportunista dificulta la obtención de una cobertura óptima y penaliza la equidad. Esta circunstancia

explica que más del 60% de los CCU en nuestro país afecten a mujeres sin cribado previo o cribado inadecuado. Además, el cribado oportunista, en relación con el poblacional, es menos efectivo y eficiente. Por estos motivos, las *European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*, en su segunda edición publicada en 2010, también recomiendan una política de cribado poblacional para los países europeos.

Los últimos avances en el conocimiento sobre las pruebas de cribado, su eficacia, pautas y criterios de aplicación y la conducta ante resultados anormales justifican la actualización de la presente *Guía de prevención del cáncer de cuello uterino*. Su implementación en España obliga a tener en cuenta las diferentes realidades sociales y de recursos e infraestructuras sanitarias. En los próximos años, la progresiva incorporación al cribado (prevención secundaria) de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) obligará a utilizar pruebas más sensibles y eficaces, con indicadores que permitan evaluar el proceso y conseguir el máximo rendimiento (coste-beneficio). En caso contrario, la vacunación frente al VPH con coberturas subóptimas, la realización de cribado oportunista sin alcanzar la población no cribada y la utilización de pruebas y pautas de cribado no adecuadas podrían conducir a un incremento del coste, sin conseguir el objetivo principal: reducir la incidencia y la mortalidad por CCU en España.

Población diana y estrategia de cribado

- Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad (*nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor*).
- El cribado del CCU, independientemente de la prueba utilizada, debería garantizar una propuesta de base poblacional con mecanismos de evaluación de cobertura (*nivel de evidencia alta, recomendación fuerte a favor*).

Pruebas recomendadas según la edad y los intervalos de cribado. Niveles de evidencia

Antes de los 25 años:

- No se realizará ninguna prueba de cribado (*nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor*).

Entre los 25 y 30 años:

- Citología cervical cada 3 años (*nivel de evidencia alta, recomendación fuerte a favor*).

Entre los 30 y 65 años:

- Prueba de VPH cada 5 años (opción preferente) (*nivel de evidencia alta, recomendación fuerte a favor*).
- Co-test (citología y prueba de VPH) cada 5 años (opción aceptable) (*nivel de evidencia baja, recomendación débil a favor*).
- Citología cervical cada 3 años (opción aceptable) (*nivel de evidencia moderada, recomendación débil a favor*).

A partir de los 65 años:

- Se finalizará el cribado siempre que se cumpla un cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no haya antecedentes

de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) o CCU (20 años) (*nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor*).

Cribado en grupos especiales

Mujeres con histerectomía previa por patología no relacionada con el CCU o sus lesiones precursoras:

- No realizar cribado (*nivel de evidencia alta, recomendación fuerte a favor*).

Mujeres con antecedente de CIN2+:

- Cribado durante 20 años (*nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor*).

Mujeres inmunodeprimidas:

- Citología anual a partir de los 21 años (*nivel de evidencia baja, recomendación fuerte a favor*).
- Co-test a partir de los 30 años (*nivel de evidencia baja, recomendación fuerte a favor*).
 - Cada 3 años si CD4 \geq 200 cl/ μ L o en tratamiento antirretroviral activo.
 - Anual si CD4 < 200 cl/ μ L o no tratamiento antirretroviral.

Obtención de muestras para las pruebas de cribado

Toma exocervical-endocervical con espátula/cepillo:

- Citología en medio líquido (opción preferente).
- Otros medios para métodos moleculares (opción aceptable).
- Extensión en portaobjetos (opción aceptable).

Actuación ante una prueba de cribado anormal

Cribado con prueba de VPH:

- Realizar citología (réflex en las tomas realizadas en medio líquido).

Cribado con citología:

- Prueba de VPH o colposcopia (Guía específica).

Algoritmo de cribado

En la figura 1 se muestra el algoritmo de las estrategias de cribado según el subgrupo de edad.

Introducción

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

Metodología

En la actualidad no existen datos a nivel nacional de la mayoría de los indicadores de carga de enfermedad asociada al

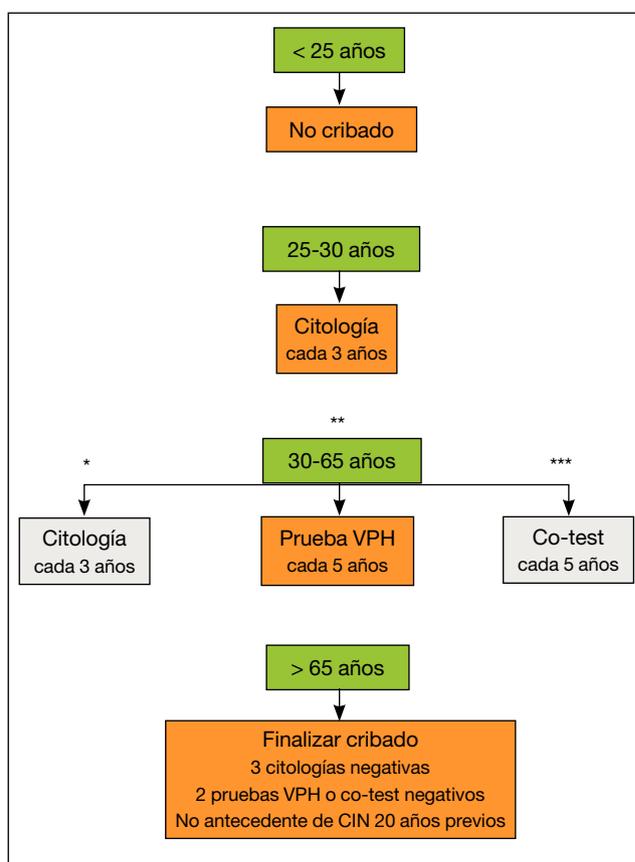


Figura 1 Estrategias de cribado en función del subgrupo de edad.

*Aunque la citología cervical exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos, la transición a cribado con prueba VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario de cáncer de cuello uterino. Esta recomendación se justifica en base a la ganancia en calidad y validez del cribado.

**La Sociedad Española de Epidemiología (SEE) considera aceptable comenzar la prueba VPH en el intervalo entre 30 y 35 años.

***Globalmente, el co-test no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH. La SEE no favorece el co-test como opción aceptable de cribado.

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.

virus del papiloma humano (VPH). Por tanto, para poder estimar la carga de enfermedad en España, se han realizado las estimaciones a partir de la extrapolación a la población española de los datos regionales o locales, tal y como se detalla a continuación. Hay que tener en cuenta que la precisión de estas estimaciones depende en gran medida no solo de las fuentes de información utilizadas, sino también de la metodología aplicada para extrapolar dichas estimaciones a toda la población española.

Para identificar todas las posibles fuentes de datos, se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura biomédica en PubMed, Scopus e Índice Médico Español con el ob-

jetivo de recopilar toda la información disponible sobre la carga de enfermedad relacionada con el VPH en España. Además, se ha contactado con varias de estas fuentes originales para obtener datos específicos por edad para poder realizar estimaciones más precisas sobre el número de mujeres afectadas.

Las estimaciones nacionales del número de casos en los distintos estadios de la historia natural de la infección por VPH y su progresión a CCU se han obtenido estandarizando a la población española las tasas específicas por edad de los distintos estudios y registros de cáncer. Las fuentes de los datos y los cálculos realizados se describen a continuación:

- a) Población de mujeres en España mayores de 18 años y por grupos de edad: se ha utilizado la población de mujeres residentes a 1 de enero de 2013 por edad simple del Instituto Nacional de Estadística².
- b) Número de mujeres sexualmente activas: cálculo a partir de la aplicación de las tasas específicas por edad simple obtenidas del estudio Afrodita³ a la población española (punto a).
- c) Número de mujeres que se han realizado un cribado cervical: aplicación de las tasas específicas por edad simple obtenidas de la Encuesta Nacional de Estadística 2011-2012⁴ a la población española de mujeres sexualmente activas (punto b).
- d) Número de mujeres con infección por VPH: aplicación de las tasas específicas por grupos de edad de 5 años obteni-

- das del estudio CLEOPATRE en 2007⁵ a la población española de mujeres sexualmente activas (punto b).
- e) Número de mujeres con citología anormal y según el grado de lesión citológica: aplicación de las tasas específicas por grupos de edad quinquenales de la población catalana atendida en el Sistema Nacional de Salud durante el periodo 2008-2011⁶ a la población española de mujeres sexualmente activas (punto b) y a la que atiende al cribado cervical (punto c). Un estudio transversal en seis comunidades autónomas españolas sobre 104.449 mujeres que se realizaron una citología cervical rutinaria⁷ mostró unas proporciones similares de lesiones a las observadas en Cataluña en el Sistema Nacional de Salud, con la excepción de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL). Para HSIL se ha calculado un rango a partir de los datos de ambas fuentes. En el caso del estudio de Castellsagué et al, como no se pudieron obtener los datos originales por edad, se aplicó la distribución de HSIL por edad observada en el trabajo de Rodríguez-Salés⁶, pero con las proporciones publicadas en el estudio.
- f) Número de mujeres con CIN3/carcinoma *in situ*: combinación de incidencia de los registros de Girona y Tarragona para el periodo 2003-2006⁸. Aplicación a cada grupo de edad quinquenal de la población española (punto a) de la tasa específica por edad de incidencia de la población conjunta de Tarragona y Girona para ese periodo.
- g) Número de casos nuevos y muertes anuales por cáncer cervical invasor: estimaciones de la *International Agency for Research on Cancer* para España en 2012⁹.

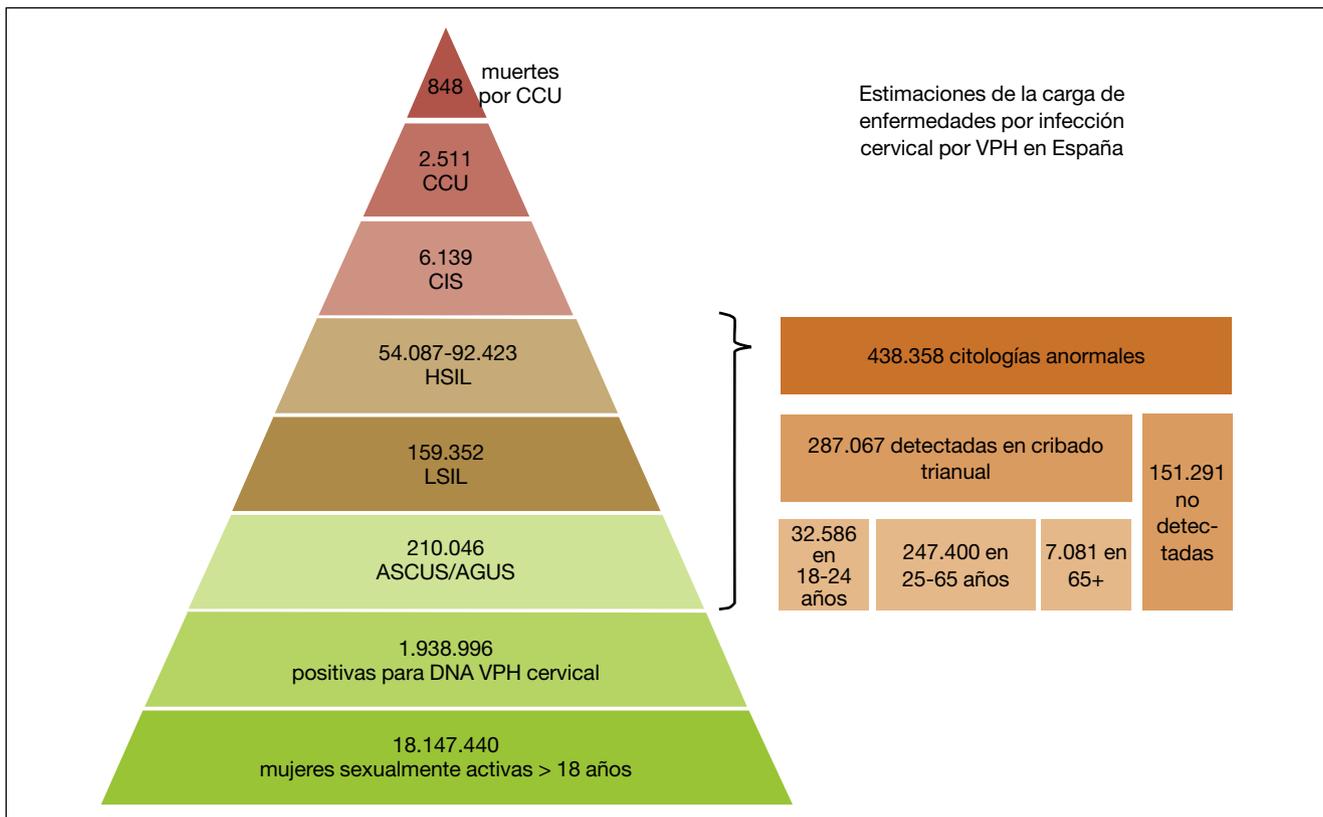


Figura 2 Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España. ASCUS/AGUS: células escamosas atípicas de significado incierto/células glandulares atípicas de significado incierto; CCU: cáncer de cérvix uterino; CIS: carcinoma *in situ*; HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; LSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

Tabla 1 Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España

Indicador	Tasas reportadas ^a	Número estimado de mujeres ^b			
		> 18 años	25-65 años	> 18 años que atienden cribado en 3 años	25-65 años que atienden cribado en 3 años
Mujeres sexualmente activas	92,2%	18.147.440	12.836.899		
Cobertura cribado 3 años	54,3% (71,1% en 25-65)	10.584.502 (3.528.167 anualmente)	9.195.113	10.584.502	9.195.113
Cobertura cribado 5 años	61,6% (78,8% en 25-65)	11.901.824	10.174.359		
Infección VPH en mujeres sexualmente activas	14,3%	1.938.996	1.433.389	1.223.482	1.033.512
Infección VPH alto riesgo en mujeres sexualmente activas	12,2%	1.571.484	1.195.625	1.018.611	867.030
Lesiones precancerosas					
Citología					
Anormal	3,3-3,5%	438.358	336.441	287.067	247.400
ASCUS/AGUS	1,5-1,6%	210.046	163.529	137.472	119.976
ASC-H	0,1%	14.873	10.055	8.428	7.261
LSIL	1,2-1,3%	159.352	121.345	107.238	89.757
HSIL*	0,4-0,7%	54.087- 92.423	41.513- 73.840	33.930- 60.033	30.406-54.240
Histología					
Carcinoma <i>in situ</i> (CIN3)	24,5-33,8 por 100.000	6.139	5.675	-	-
Cáncer cervical invasor					
Incidencia	8,6 por 100.000	2.511	-	-	-
Mortalidad	3,2 por 100.000	848	-	-	-

^aTasas globales³⁻⁹.

^bEstimaciones según elaboración propia. Véase la metodología.

*Incluye sospecha de carcinoma.

ASC-H: células escamosas atípicas H; ASCUS/AGUS: células escamosas atípicas de significado incierto/células glandulares atípicas de significado incierto; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

Para los puntos b, d, e y f se han obtenido de las fuentes originales datos adicionales más detallados por edad. Las estimaciones tienen en cuenta también por edad el número de mujeres sexualmente activas y las coberturas de cribado.

Resultados

La tabla 1 y la figura 2 resumen las estimaciones de los indicadores relacionados con la carga de enfermedad cervical asociada al VPH en España.

Mujeres en riesgo

Una variable importante que se debe tener en cuenta en la extrapolación de las estimaciones de carga de enfermedad es la definición de los denominadores y de la población en riesgo, por lo que hay que estimar tanto el número de muje-

res sexualmente activas como las que atienden al cribado, siendo esta la estrategia más importante de detección de enfermedad cervical preinvasiva. Aplicando, pues, la metodología de los puntos a) y b) del apartado anterior, se estima que en España, de las 19.644.291 mujeres residentes mayores de 18 años, 18.147.440 son sexualmente activas, y que de estas 12.836.899 se hallan entre los 25 y 65 años de edad. Aplicando el punto c), se observa que las coberturas de cribado cervical (periodicidad de 3 años) varían según la edad, siendo del 71% entre los 25-65 años y mucho menores en edades fuera de este rango (del 47% entre los 18-24 años y del 21% en mayores de 65 años). Combinando ambos indicadores, se estima que en España 10.584.502 mujeres sexualmente activas acudirían a realizarse una citología cervical en un periodo de 3 años, de las cuales 9.195.113 tendrían entre 25-65 años de edad, lo que supone una media de 3.528.167 mujeres cribadas anualmente.

Virus del papiloma humano, carcinoma *in situ* y cáncer de cuello uterino

Se estima que de la totalidad de mujeres sexualmente activas en España, 1.938.996 presentan una infección detectable por VPH (1.433.389 entre 25-65 años) y 438.358 una citología anormal (336.441 entre 25-65 años). Pero si se tienen en cuenta las coberturas estimadas de cribado, solo se detectaría una citología anormal a 287.067 mujeres en un periodo de 3 años (137.472 células escamosas atípicas de significado incierto/células glandulares atípicas de significado incierto [ASCUS/AGUS], 8.428 células escamosas atípicas H [ASC-H], 107.238 lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado [LSIL] y entre 33.930-60.033 lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado [HSIL]). Resultado de este cribado oportunista, se detectarían 6.139 casos de CIN3 al año. A pesar de todos estos esfuerzos, cada año se seguirán diagnosticando unos 2.511 casos nuevos de CCU y se producirán unas 848 muertes. En la tabla 1 y la figura 2 se presenta el detalle de estas estimaciones según la edad y la cobertura del cribado.

Programas de cribado del cáncer de cuello uterino en las comunidades autónomas de España

En España no existen recomendaciones nacionales para el diseño de la estrategia de cribado del CCU, ya que su aplicación es competencia de cada comunidad autónoma; sin embargo, el Sistema Nacional de Salud define los siguientes objetivos para la detección precoz de esta neoplasia¹⁰:

- Optimizar la realización de las pruebas de cribado en mujeres de medio-bajo riesgo. Para ello define:
 - Población diana: mujeres asintomáticas, con relaciones sexuales y edad comprendida entre 25 y 65 años.
 - Prueba de cribado: citología cervical.
 - Intervalo recomendado entre exploraciones: de 3-5 años tras dos citologías iniciales normales realizadas en el intervalo de un año.
 - Se establece como objetivo que el 70% de las mujeres entre 30 y 60 años tengan una citología de cribado realizada en los 5 años anteriores.
- Garantizar un seguimiento mediante programas específicos organizados para mujeres de riesgo elevado. Para alcanzar dichos objetivos, el Sistema Nacional de Salud recomienda¹⁰:
 - Organizar la actividad del cribado siguiendo las recomendaciones de las Guías Europeas de Control de Calidad y de las sociedades científicas implicadas. Aunque las citologías no se realicen en el marco de un programa organizado con carácter poblacional, estas deberían estar sujetas a las recomendaciones de controles de calidad que se exigen en los programas de cribado poblacional.
 - Organizar programas de seguimiento específico para mujeres con riesgo elevado de padecer CCU (p. ej., mujeres provenientes de países con alta incidencia de la enfermedad y/o con patología asociada como el virus de la inmunodeficiencia adquirida [VIH] u otras enfermedades de transmisión sexual).
 - Recoger la información en relación con la práctica de estas pruebas a fin de poder evaluar si sigue los criterios establecidos. De ello se encarga la Encuesta Nacional de Salud.

Seguidamente se resumen los diferentes programas de cribado del CCU en las comunidades autónomas de España.

Andalucía

Programa de cribado: oportunista.

En esta comunidad autónoma se plantean estrategias de cribado diferentes en función de grupos de riesgo establecidos¹¹.

Mujeres sin factores de riesgo: citología cada 3 años tras dos citologías consecutivas normales realizadas en el intervalo de un año. Se incluyen en este grupo: 1) mujeres sin cambio de pareja desde el comienzo de la actividad sexual o 2) a los 21 años, si no las han iniciado.

Mujeres con factores de riesgo de neoplasia cervical: se recomienda una citología anual. Se incluyen en este grupo: 1) inicio precoz de relaciones sexuales, 2) múltiples compañeros sexuales, 3) pareja con múltiples compañeras sexuales, 4) infección conocida por el VPH, 5) inmunosupresión (por ejemplo, VIH) y 6) antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial CIN/SIL/dislusia.

En mujeres mayores de 65 años sin controles anteriores y sin factores de riesgo, tras dos citologías normales realizadas en el intervalo de un año, se puede finalizar el cribado.

Aragón

Programa de cribado: oportunista¹².

Prueba e intervalo de cribado: citología.

En el programa disponible no constan población diana, criterios de inclusión o exclusión, intervalos entre controles o edad de fin del cribado¹².

Asturias

Programa de cribado: oportunista.

Población diana: mujeres entre 25 y 65 años sexualmente activas¹³. Las mujeres menores de 25 años con inicio de las relaciones sexuales antes de los 22 años y las mujeres mayores de 65 años que nunca han realizado una citología cervical también se incluyen en la población diana.

Prueba e intervalo de cribado: citología cada 3 años después de dos citologías valorables con resultado negativo realizadas en el intervalo de un año. En mujeres mayores de 35 años con historia de cribado inadecuado se recomienda además la realización de la determinación del VPH.

Se recomienda realizar cribado anual mediante citología en poblaciones con riesgo elevado de neoplasia cervical. Se incluyen en este grupo de riesgo aquellas mujeres con: 1) inmunosupresión (por ejemplo, VIH), 2) antecedentes de condilomas acuminados, independientemente de la edad, 3) antecedentes de infección por VPH u otras infecciones de transmisión sexual, 4) con uno o más de los siguientes factores: promiscuidad sexual, prostitución, adicción a drogas, posibles contactos con grupos de alto riesgo, etc. y 5) exclusión social.

El cribado finaliza a los 65 años si se ha seguido adecuadamente el programa.

Baleares

Programa de cribado: oportunista, pero con captación activa de aquellas mujeres que cumplan algunos de los siguientes criterios¹⁴: 1) bajo nivel económico y cultural, 2) prostitución, 3) múltiples parejas sexuales, 4) antecedente de enfermedades de transmisión sexual, 5) usuarias de drogas por vía parenteral, 6) inicio precoz (dentro de los 5 años posmenarquia) de relaciones sexuales, 7) inmunosu-

presión o infección por VIH, 8) infección por VPH, 9) anti-concepción hormonal oral durante más de 5 años, 10) consumo de más de un paquete de tabaco diario, 11) edad mayor de 65 años sin citologías previas y 12) no cribado en los últimos 5 años.

Población diana: mujeres entre 25 y 65 años.

Prueba e intervalo de cribado: citología trienal después de dos citologías anuales normales.

Canarias

Programa de cribado: oportunista¹⁵.

Población diana: mujeres sexualmente activas a partir de los 3 años de inicio de las relaciones sexuales o a los 25 años. A las mujeres entre 18 y 25 años se les ofrece inicio del cribado con citología si cumplen uno o más factores de riesgo (no precisados en el programa). A partir de los 65 años se finaliza el cribado si en los últimos 10 años la mujer presenta dos citologías consecutivas negativas.

Prueba e intervalo de cribado: citología trienal después de dos citologías anuales normales.

En mujeres VIH positivas o inmunodeprimidas se recomienda realizar una citología anual.

Se especifica que no es necesario realizar cribado a las mujeres que no mantienen relaciones sexuales o histerectomizadas, excepto aquellas mujeres a las que se les realizó una histerectomía subtotal por patología benigna. Este último grupo de mujeres serán sometidas al mismo régimen de cribado que el resto.

Cantabria

Programa de cribado: oportunista¹⁶.

Población diana: usuarias del Sistema Cántabro de Salud de 21 a 65 años.

Prueba e intervalo de cribado: citología trienal después de dos citologías realizadas en el intervalo de un año con resultado valorable y negativo.

Aquellas mujeres con 65 años que no han realizado ninguna citología en los últimos 5 años requieren dos citologías normales de intervalo anual para finalizar el programa de cribado.

Existe un circuito directo de derivación a áreas especializadas para mujeres sexualmente activas a las que se detecte cualquier forma de inmunosupresión.

Castilla-La Mancha

Programa de cribado: oportunista¹⁷.

Población diana:

- Mujeres de 35-64 años con cuello uterino.
- Mujeres de 20 a 34 años con cuello uterino que presenten factores de riesgo para desarrollar neoplasia cervical: antecedentes de condilomas genitales a cualquier edad o de infección por el VPH, promiscuidad sexual, prostitución, adicción a drogas por vía parenteral, contactos con grupos de alto riesgo, enfermedades de transmisión sexual.
- Mujeres mayores de 65 años sin citologías realizadas en los últimos 5 años.

Prueba e intervalo de cribado: las recomendaciones son las siguientes:

- Mujeres de 35-64 años: tras dos citologías negativas realizadas en el intervalo de un año, citologías cada 5 años,

salvo que presenten factores de riesgo para desarrollar neoplasia cervical, en cuyo caso se realizarán citologías con una periodicidad anual.

- Mujeres de 20 a 35 años con factores de riesgo: citología anual.
- Mujeres mayores de 65 años sin citologías en los últimos 5 años: se recomienda la realización de dos citologías separadas por un año y, si fueran normales, finalización del cribado.

Castilla y León

Programa de cribado: poblacional, actualizado en noviembre de 2012¹⁸.

Población diana: mujeres entre 25 y 64 años.

Prueba e intervalo de cribado: entre 25 y 34 años se utiliza la citología como prueba inicial, con control trienal para los casos previamente negativos; de los 35 a los 64 años, citología y prueba de VPH, cada 5 años para los casos doble negativo.

Cataluña

Programa de cribado: oportunista¹⁹.

Población diana: mujeres entre 25 y 65 años.

Prueba e intervalo de cribado: citología cada 3 años después de dos citologías valorables con resultado negativo realizadas en el intervalo de un año. A las mujeres entre 40 y 65 años con historia de cribado inadecuado (sin control en los 5 años previos) se recomienda la realización simultánea de una citología y la prueba de VPH.

Datos recientemente publicados han puesto de manifiesto una cobertura del cribado entre las mujeres entre 25-65 años que asisten a los centros sanitarios próxima al 40%, claramente por debajo de los objetivos recomendados. Además, solo un 50% de estas mujeres regresan a la segunda vuelta del cribado⁶. Recientemente se han diseñado sistemas inspirados en las bases de datos informatizadas existentes en los centros de atención primaria con el objetivo de ampliar la cobertura y mejorar el seguimiento del programa.

Comunidad Valenciana

Programa de cribado: oportunista/poblacional. El cribado se ofrece sistemáticamente a todas las mujeres que acuden a los servicios de salud y que cumplen los requisitos de población diana²⁰. Además, se realiza una invitación activa y reiterada a las mujeres que no acuden a los servicios de salud.

Población diana: todas las mujeres asintomáticas residentes en la comunidad que tengan o hayan tenido relaciones sexuales. Se estipula como inicio del cribado los 25 años, o a los 3 años de inicio de las relaciones sexuales, y como fin del cribado los 65 años.

Prueba e intervalo de cribado: citología cada 3 años después de dos citologías valorables con resultado negativo realizadas en el intervalo de un año.

Antes de los 20 años no se recomienda realizar citologías, salvo en situaciones especiales: 1) inicio precoz de las relaciones sexuales, 2) haber tenido varias parejas sexuales y 3) infecciones genitales de repetición.

A mujeres mayores de 65 años sin citologías en los últimos 5 años se les ofrece la realización de dos citologías consecutivas en el intervalo de un año antes de dar por finalizado el cribado.

Actualmente, este modelo de programa está en revisión. Se plantea adelantar el inicio del cribado a los 20 años de edad y ofrecer la realización de la prueba de VPH a mujeres de más de 35 años con historia de cribado inadecuado.

Extremadura

Programa de cribado: oportunista²¹. Sin embargo, desde atención primaria se realiza el esfuerzo de potenciar la información y la captación en la población diana con el fin de aumentar su participación en el cribado y el fomento de la realización de citologías en atención primaria de salud, garantizando la calidad de la toma e interpretación de la citología.

Población diana: se recomienda iniciar el cribado a los 25 años o a los 3 años desde el inicio de las relaciones sexuales, y finalizarlo a los 65, siempre que se haya seguido un cribado adecuado.

Prueba e intervalo de cribado: citología cada 3 años después de dos citologías valorables con resultado negativo realizadas en el intervalo de un año.

Galicia

Programa de cribado: oportunista.

Población diana: mujeres no histerectomizadas sexualmente activas de 21 a 65 años.

Prueba e intervalo de cribado: citología.

La Rioja

El programa en ejecución es un cribado poblacional²².

Población diana: las 65.000 mujeres censadas han sido distribuidas en tres grupos etarios, de 25 a 42, de 43 a 51 y de 52 a 65 años, que reciben la atención preventiva de forma escalonada.

Prueba e intervalo de cribado: citología trienal.

Madrid

Programa de cribado: oportunista²³.

Población diana: se recomienda iniciar el cribado a los 25 años o a los 3 años de inicio de las relaciones sexuales, y finalizarlo a los 65 años, siempre que se haya seguido un cribado adecuado.

Prueba e intervalo de cribado: citología, bienal al inicio y trienal después de dos citologías normales hasta los 35 años. Posteriormente, citología quinquenal.

En los grupos de riesgo elevado de neoplasia cervical se recomienda realizar una citología anual. Se incluyen dentro del grupo de riesgo: 1) mujeres con inmunosupresión (por ejemplo, VIH positivas, etc.) y 2) mujeres mayores de 35 años con infección por VPH de alto riesgo.

En los casos de cribado inadecuado, se recomienda realizar una citología y la prueba de VPH entre los 35 y los 65 años. En aquellas mujeres de más de 65 años, realizar dos citologías en el intervalo de un año, o bien una citología y una prueba de VPH conjuntas. Si ambas citologías o el doble test son negativos, se finaliza el cribado.

Sin embargo, el seguimiento de estas recomendaciones en la Comunidad de Madrid es parcial y existe una gran dispersión en sus criterios de aplicación (Hernández 2013).

Murcia

Programa de cribado: oportunista²⁴. Existen iniciativas para mejorar la captación y adherencia al cribado: la Consejería

de Sanidad envía a las mujeres incluidas en la población diana, una carta personalizada con información sobre la prevención del cáncer de cuello uterino y el periodo de cribado.

Población diana: mujeres no histerectomizadas a partir de los 3 años de inicio de las relaciones sexuales y hasta los 65 años.

Prueba e intervalo de cribado: citología trienal después de dos citologías realizadas en el intervalo de un año con resultado valorable y negativo.

Aquellas mujeres con 65 años que no han realizado ninguna citología en los últimos 5 años requieren dos citologías normales de intervalo anual para finalizar el programa de cribado.

Navarra

Programa de cribado: oportunista²⁵.

Población diana: mujeres asintomáticas entre 25 y 65 años de edad que sean o hayan sido sexualmente activas. Este programa de cribado establece diferentes grupos de riesgo: 1) mujeres con bajo riesgo de desarrollar CCU (este grupo incluye aquellas mujeres con pareja estable mutuamente monógama) y 2) mujeres con alto riesgo de desarrollar CCU (incluye aquellas mujeres con inicio temprano de las relaciones sexuales; múltiples parejas sexuales, y mujeres portadoras del VIH o con enfermedades de transmisión sexual).

Prueba e intervalo de cribado:

- A las *mujeres del grupo de bajo riesgo* no se les ofrece prueba de detección. Las mujeres incluidas en este grupo de entre 25 y 65 años pueden solicitar opcionalmente y de manera oportunista la citología cada 3 o 5 años previa información del bajo riesgo y con consentimiento expreso de la mujer.
- A las *mujeres del grupo de alto riesgo* de entre 25 y 65 años se les realizarán dos citologías en el intervalo de un año, y si ambas son valorables y negativas se les realizará una citología trienal. El programa de cribado de esta comunidad específica que la frecuencia de cribado puede ser modificada si el médico lo estima necesario después de una valoración individual de la situación de la paciente, pudiendo incorporarse a un programa de revisiones por llamamiento.
- A las *mujeres menores de 25 años* se les recomienda el inicio del cribado cuando inicien relaciones sexuales con una frecuencia de acuerdo con el nivel de riesgo que estimen conjuntamente el médico y la mujer.
- Las *mujeres entre 65 y 69 años* podrán someterse al cribado ocasionalmente a criterio del médico en función de la estimación del riesgo y con conformidad de la mujer.

País Vasco

Programa de cribado: oportunista, asociado a un esfuerzo de captación activa de las mujeres que no acuden al ginecólogo²⁶.

Población diana: mujeres de 25 a 65 años.

Prueba e intervalo de cribado: citología trienal. A las mujeres mayores de 65 años sin citologías en los últimos 5 años se les exigen dos citologías consecutivas normales realizadas en el intervalo de un año antes de dar por finalizado el cribado.

Conclusión sobre los programas de cribado del cáncer de cuello uterino en España

Existe una amplia variabilidad en los parámetros de cribado del CCU en España, que podría resumirse en los siguientes puntos básicos:

- Modelo de cribado: oportunista en 15 de las 17 comunidades autónomas.
- Población diana: mayoritariamente (en 11 comunidades autónomas) comprendida entre 25 y 65 años, con un factor de corrección de 3 años de inicio de relaciones sexuales.
- Prueba de cribado: citología en todas las comunidades autónomas. Se propone el uso de la prueba de VPH en una comunidad como técnica de cribado en mujeres de 35-64 años asociado a la citología, y en dos comunidades autónomas como técnica de rescate de mujeres mal cribadas.
- Intervalo entre pruebas: todas las comunidades autónomas con datos disponibles recomiendan un intervalo citológico trienal. Cinco comunidades autónomas introducen el criterio "factores de riesgo" para modificar los intervalos y/o la edad de inicio del programa.
- Edad de finalización: 65 años en todos los programas que lo explicitan (16 comunidades autónomas).

Las estrategias de cribado mayoritariamente oportunistas son, con bastante probabilidad, la causa del pobre impacto del cribado de CCU sobre la incidencia y mortalidad de este cáncer que los registros anotan en España²⁷.

La estrategia del cáncer en el Sistema Nacional de Salud y la cartera común básica de servicios asistenciales del sistema nacional de salud (pendiente de publicación) recomiendan que el cribado del cáncer de cuello de útero debería realizarse aplicando los siguientes criterios:

- Población objetivo: mujeres asintomáticas que sean o hayan sido sexualmente activas, con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- Prueba de cribado: citología cervical.
- Intervalo entre exploraciones recomendado: de 3 a 5 años.

Los protocolos aplicados por las CCAA son muy heterogéneos y esta tendencia es mayor desde la reciente introducción de la vacunación sistemática frente al VPH y la información generada por los ensayos clínicos respecto a los resultados de la utilización de las pruebas de detección de estos virus oncogénicos en el cribado cervical. Esta situación plantea la necesidad de consensuar las líneas básicas de intervención respecto al cribado de cáncer de cuello de útero teniendo en cuenta la nueva información disponible sobre la situación epidemiológica y los avances tecnológicos que se están produciendo. En este sentido, la Red de Programas de Cribado de Cáncer propone la recomendación de utilizar la detección de VPH-AR como prueba primaria de cribado en mujeres de 35 años.

Programas de cribado del cáncer de cuello uterino en países industrializados

El CCU es una de las neoplasias más frecuentes y letales en las mujeres. Se estima que en el mundo se diagnostican cada año aproximadamente 500.000 casos nuevos de este

cáncer, de los cuales el 83% (410.000 casos) se dan en países en vías de desarrollo^{9,28}. En la Unión Europea se diagnostican anualmente 34.000 nuevos casos, y más de 16.000 muertes son secundarias a esta neoplasia²⁹.

La baja incidencia en países industrializados se debe, al menos en parte, a la efectividad de los programas de cribado organizados, que han conseguido, por un lado, un incremento en la detección de lesiones invasoras en estadios precoces (con una tasa de supervivencia a los 5 años del 92%)³⁰ y a la detección y tratamiento de sus lesiones precursoras, reduciendo por tanto su incidencia.

El Diario Oficial de la Unión Europea publicó en diciembre de 2003 una directiva del Consejo sobre políticas de cribado del cáncer en Europa, aplicable a todos los países miembros, en la que estableció que el cáncer de cuello uterino es una enfermedad susceptible de ser detectada selectivamente, y recomendó la citología cérvico-vaginal como técnica de cribado. En el documento se precisaba que para garantizar la equidad, cobertura, eficacia y eficiencia, la prueba debería ofrecerse en programas de cribado poblacional, y se advertía que los cambios metodológicos deberían estar siempre basados en evidencia de primer nivel³¹.

Diferentes estudios realizados en los países nórdicos, donde se iniciaron a principios de los años sesenta programas de cribado de características diferentes según el país, han demostrado que la reducción en la incidencia y mortalidad por CCU está directamente relacionada con la cobertura, con la frecuencia de la realización de la citología, y con la edad de inicio y de finalización del cribado³².

La experiencia en el cribado implantado en el Reino Unido demuestra que la falta de reducción en la mortalidad esperada se podía explicar por la falta de asistencia de una parte de la población diana. La instauración de un sistema de llamada y rellamada de las mujeres no asistentes mejoró sustancialmente los resultados del programa de cribado (*ICRF Coordinating Committee on Cervical Screening*, 1984). La experiencia inglesa demuestra la importancia de aplicar el cribado de forma sistemática, obteniendo la máxima cobertura, en especial entre las mujeres que habitualmente no acuden al cribado. Por tanto, la tasa de participación en las pruebas de cribado es un parámetro clave para conseguir una relación coste-efectividad aceptable, sobre todo porque las mujeres no participantes o las que participan con menor frecuencia suelen ser las que están en mayor riesgo de desarrollar un CCU. Promover la participación en estas mujeres que no acceden al cribado es mucho más coste-efectivo que incrementar la frecuencia de las citologías o el intervalo de edades³³.

La segunda edición de las *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*, publicada en 2010³⁴, también recomienda instaurar programas de cribado poblacional, aunque en la actualidad existe una baja implementación de dichos programas entre los países de la Unión Europea. Muchos países siguen realizando un cribado oportunista, con la consecuente penalización de la equidad y, en gran medida, de la eficacia y la eficiencia. Concretamente, en el año 2007 el cribado oportunista era la única modalidad de cribado disponible para la mitad de la población europea. Algo similar ocurre en Estados Unidos, donde aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de cuello uterino se diagnostican en mujeres que nunca se han sometido a una

detección selectiva, y un 10% en mujeres que no se habían realizado pruebas de cribado en los últimos 5 años³⁵.

Un estudio reciente evalúa el impacto en la incidencia y mortalidad por CCU en dos programas de cribado diferentes implementados en Estados Unidos (oportunistas) y Holanda (poblacional). En Estados Unidos, el número de citologías practicadas a una mujer durante su vida es de tres a cuatro veces mayor y con un grupo etario más extenso que en Holanda; sin embargo, ambos países presentan cifras muy similares de mortalidad por CCU. Por tanto, la política de cribado poblacional implementada en Holanda es tan eficaz como la implantada en Estados Unidos, a pesar de llevar a cabo menos citologías, lo que demuestra la importancia de conseguir amplias coberturas, fundamentalmente en la población de riesgo, para garantizar el éxito de un programa de cribado³⁶.

La implementación de programas de cribado poblacional en Europa, en sustitución de las políticas de cribado oportunista actuales, es una tarea ardua y compleja que requiere la inversión de largos períodos de tiempo, aceptación social, disponibilidad de recursos y coordinación para aplicar las mejores técnicas de cribado, y todo ello sobre la base de la evidencia disponible. Deben existir diferentes soluciones para las diversas regiones y países con distintos niveles de recursos e infraestructuras sanitarias³². Es imprescindible, asimismo, 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.

Técnicas de cribado

Aunque no se dispone de estudios aleatorizados que lo demuestren, desde la introducción de la citología a mediados del siglo pasado, son múltiples los estudios observacionales llevados a cabo en el mundo que han demostrado su eficacia en el cribado del CCU, estimando una reducción tanto de la incidencia como de la mortalidad por esta neoplasia del 80% en aquellos países en los que se ha aplicado de forma adecuada y con una cobertura suficiente y superior al 70% de la población³⁷, como es el caso de Finlandia, Reino Unido, Suecia y Países Bajos. Esta reducción se ha producido fundamentalmente a expensas de su variante histológica escamosa. No ocurre lo mismo con la variante adenocarcinoma, en la que, debido a la localización de las lesiones, al desconocimiento de su historia natural y a la dificultad en su identificación, la citología tiene menor sensibilidad para su detección³⁸. Múltiples revisiones bibliográficas sobre la exactitud del cribado con citología convencional encuentran notables diferencias en su sensibilidad y especificidad. Una revisión exhaustiva de 15 series procedentes de varios países europeos y americanos, halló una sensibilidad para la detección de CIN2+ del 61,3%, con una considerable dispersión de los resultados (límites 18,6-94) y una especificidad del 93,5% (límites 77,8-99,5)^{39,40}. La gran variabilidad en las cifras de sensibilidad se explica fundamentalmente por la baja reproducibilidad de la citología. Estas cifras justifican, por tanto, un estricto control de calidad y la necesidad de repetir la toma citológica frecuentemente.

En un intento de disminuir las muestras citológicas inadecuadas, así como la tasa de falsos negativos, se ha evaluado el papel de la citología en medio líquido como técnica de

cribado frente a la citología convencional. Si bien se confirma una disminución en el número de muestras inadecuadas⁴¹, no se evidencia un aumento significativo en la tasa de detección de lesiones intraepiteliales y, por tanto, no mejora la sensibilidad de la citología convencional⁴². Por otro lado, un beneficio de esta técnica es la posibilidad de realizar determinaciones moleculares en la misma muestra (VPH-AR) de forma diferida (“réflex”).

Un estudio reciente sobre la implementación de los programas de cribado en Europa pone de manifiesto la gran variabilidad de resultados citológicos anómalos observada en diferentes países, que oscila desde un 1,2% en Alemania a un 11,7% en la zona oeste de Irlanda, así como su distribución según grados lesionales⁴³. Por ello, en las *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*³⁴ se insiste en la necesidad de llevar a cabo un adecuado control de calidad en cada uno de los aspectos relacionados con esta técnica (calidad de la toma, lectura e interpretación y procesamiento de la muestra) y utilizar una misma terminología, la Clasificación citológica de Bethesda de 2001, con la finalidad de obtener un registro adecuado de datos que permita comparar y homogeneizar los resultados.

La baja sensibilidad y reproducibilidad de la citología ha dado lugar a que en los últimos años se haya analizado el papel de la prueba de VPH en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino, ya sea asociado a la citología (co-test) o como técnica inicial de cribado. Múltiples ensayos aleatorizados demuestran que la prueba de VPH es más sensible para la detección de CIN3, si bien la especificidad y, por tanto, el valor predictivo positivo demostrado son menores, sobre todo en mujeres jóvenes menores de 30 años, donde la prevalencia de infección transitoria es alta.

Una revisión sistemática llevada a cabo recientemente en la que se actualizan los datos disponibles⁴⁴ objetiva que el combinado citología y prueba de VPH (co-test) como técnica de cribado incrementa ligeramente la sensibilidad a expensas de una pérdida en especificidad cuando cualquier prueba es positiva y se remite a la paciente a colposcopia, comparado con la realización única de la prueba de VPH. La diferencia en el riesgo acumulado de CIN3+ o cáncer utilizando co-test frente a la prueba de VPH sola es baja.

Por tanto, la evidencia disponible pone de manifiesto cómo, en caso de realizarse con una técnica clínicamente validada, la prueba de VPH de alto riesgo (VPH-AR) es más eficaz que la citología en el cribado primario en mujeres mayores de 30 años, y que en los casos en los que la prueba es negativa, el intervalo de cribado se puede extender con seguridad a 5 años. En los casos en los que la prueba es positiva, se puede utilizar para la selección bien la citología o bien el genotipado para VPH 16/18. De cualquier forma, las posibles ventajas ofrecidas por la incorporación de la prueba de VPH en el cribado serán objetivadas siempre y cuando exista un programa bien organizado, con buena cobertura poblacional y políticas de selección o evaluación bien establecidas en los casos en los que la prueba sea positiva.

Guías clínicas en el cribado de cáncer de cuello uterino

La elaboración de guías clínicas y documentos de consenso basados en la evidencia disponible es fundamental para ho-

mogeneizar la conducta de todos los profesionales implicados en la prevención del CCU y para implementar de una forma lo más equitativa posible las políticas de cribado en los diferentes países, si bien su aplicación estará condicionada en última instancia por la disponibilidad de recursos y las características de cada uno de ellos. En los últimos años se han recomendado e implementado diferentes protocolos de cribado a título individual en cada país, si bien sus directrices están basadas en las recomendaciones dictadas por las guías europeas, revisadas en el año 2010, y las guías de la *American Cancer Society* publicadas en el año 2012, que se describen a continuación.

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening

En su primera revisión llevada a cabo en 1993 en el seno de los programas europeos contra el cáncer, se establecieron los principios para organizar programas de cribado poblacionales, estimulando asimismo su implementación a nivel europeo⁴⁵. La segunda edición multidisciplinaria se publicó en 2008 y consta de 250 páginas divididas en siete capítulos elaborados por 48 autores y colaboradores⁴⁶. En ella se insiste en la necesidad de implementar políticas de cribado que garanticen la máxima cobertura con los mínimos efectos secundarios posibles y con un objetivo añadido, reducir al máximo los programas de cribado oportunista instaurados en la mayoría de los países europeos. También se evaluaron determinados aspectos metodológicos, como el papel de la prueba de VPH en el cribado o la prevención primaria con la vacunación frente al VPH. Estas guías europeas, apoyadas por el Programa de Salud de la Unión Europea, se revisaron nuevamente en el año 2010, e incluyeron las recomendaciones sobre la política de cribado que se describen a continuación³⁴:

- Implementación de programas de cribado poblacional en todos los países miembros siguiendo las directrices de estas guías y bajo un exhaustivo control de calidad, descartando el cribado oportunista por penalizar la equidad y limitar la eficacia y la eficiencia.
- El programa de cribado recomendado por el Consejo Europeo y las guías europeas debe ser incluido dentro de un programa de salud pública, con llamada personal de cada mujer candidata a participar en el cribado y definiendo la regulación de dicho programa tanto a nivel regional como estatal.
- Definir políticas de cribado claras, lo que implica elegir la prueba o pruebas que deben utilizarse, determinar los grupos de edad e intervalos entre cribado y establecer estrategias de seguimiento y tratamiento en aquellas pacientes con cribado positivo.
- Se recomienda utilizar como prueba de cribado la citología. Iniciar el cribado entre los 20 o 30 años, aunque preferiblemente no antes de los 25 o 30 años, dependiendo de la carga de enfermedad de la población y de la disponibilidad de recursos. El intervalo de cribado debe oscilar entre 3-5 años hasta la edad de 60-65 años. La finalización del cribado es apropiada en mujeres mayores que tienen tres o más resultados citológicos consecutivos negativos. Se debe prestar atención a aquellas mujeres que no han sido cribadas nunca, dado que este hecho es un factor de riesgo de padecer CCU.
- Por el momento, no se recomienda la utilización de nuevas técnicas de cribado que sustituyan a la citología hasta que no

se haya demostrado su eficacia. Si bien una disminución en la incidencia de CIN3 es un marcador sustitutivo de prevención del CCU, la eficacia de estas técnicas de cribado debe estar basada preferentemente en la reducción de la incidencia y la mortalidad asociada a esta neoplasia. Se recomienda realizar estudios piloto con pruebas VPH validadas y que se lleven a cabo en el seno de un programa organizado, con una cuidadosa monitorización y evaluación de los resultados, de sus efectos adversos y de sus costes, y siendo realizados en mujeres mayores de 30 años para evitar el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento innecesarios.

- Ante un resultado citológico de HSIL, LSIL persistente o ASCUS con prueba de VPH positiva, se deberá remitir a la paciente para estudio colposcópico. La conducta ante una LSIL es difícil de definir, dado que ninguna opción en el manejo es óptima. Tanto repetir la citología como remitir a colposcopia son opciones válidas. La prueba de VPH-AR puede utilizarse en mujeres posmenopáusicas.
- Respecto a la prevención primaria del CCU tras la incorporación de la vacunación con la información disponible, el cribado poblacional debe continuar durante décadas, si bien en un futuro se requerirán modificaciones. En el contexto de un programa de salud pública, la implementación de nuevas estrategias de prevención de CCU requiere un adecuado control de calidad con una organización bien establecida que garantice la eficacia y sea coste-efectiva.

Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology
Publicadas en el año 2012⁴⁷, son una revisión y actualización de las últimas guías para la detección precoz del CCU de la *American Cancer Society* publicadas en el año 2002. Los resultados, definidos sobre la base del grado de evidencia disponible, han sido posibles gracias a la participación de seis grupos de trabajo, avalados por la *American Cancer Society*, la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* y la *American Society for Clinical Pathology*.

Las nuevas recomendaciones establecen las estrategias de cribado adecuadas en función de la edad, como novedad incluyen como técnicas de cribado la citología y la prueba de VPH-AR (co-test), hacen referencia al seguimiento de las pacientes cribadas (conducta en caso de ser positivo el cribado e intervalos de cribado en el caso de ser negativo), y la edad a la que este debe finalizar; analizan, asimismo, el papel de la prueba de VPH-AR como única técnica de cribado y evalúan las estrategias de cribado en población vacunada.

Previamente a la descripción de las recomendaciones se destacan los siguientes aspectos:

- El objetivo principal del cribado es disminuir la incidencia y mortalidad por CCU.
- Es necesario implementar estrategias de cribado óptimas que permitan identificar las lesiones precursoras y evitar el diagnóstico y tratamiento de infecciones y lesiones transitorias sin potencial de progresión.
- Se considera CIN3 el marcador sustitutivo de CCU. Su detección en el primer control y la reducción de riesgo en el intervalo de tiempo hasta la próxima ronda de cribado son los aspectos fundamentales en la valoración del programa de cribado.

Tabla 2 Recomendaciones de cribado de las guías de la *American Cancer Society*, *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* y *American Society for Clinical Pathology*, 2012⁴⁷

Población	Recomendación	Comentarios
< 21 años	No cribado en ningún caso	<ul style="list-style-type: none"> No evidencia de beneficio del cribado Incremento de sobrediagnóstico y sobretratamiento Promover la prevención primaria mediante vacunación y fomentar medidas de salud (planificación familiar y prevención de enfermedades de transmisión sexual)
21-29 años	Citología cada 3 años	<ul style="list-style-type: none"> No utilizar nunca la prueba de VPH-AR Aumentar el intervalo de cribado incrementa el riesgo Reducir el intervalo de cribado aporta un mínimo beneficio e incrementa el número de colposcopias
30-65 años	<ul style="list-style-type: none"> Co-test cada 5 años (opción preferida) Citología cada 3 años (opción válida) 	<ul style="list-style-type: none"> La menor especificidad de la prueba de VPH se compensa con el aumento de intervalo de cribado a 5 años Permite aumentar el intervalo de cribado (5 años) con un porcentaje de cáncer incidente similar o más bajo que cuando el cribado se realiza con citología sola cada 3 años La prueba de VPH permite incrementar la detección de adenocarcinoma y sus lesiones precursoras No utilizar la prueba de VPH como prueba única por posible baja adherencia y dificultad en el manejo de casos VPH positivos Permite aumentar el intervalo de cribado (5 años) con un porcentaje de cáncer incidente similar o más bajo que cuando el cribado se realiza con citología sola cada 3 años
> 65 años	Finalizar el cribado si cribado previo adecuado y negativo	<ul style="list-style-type: none"> Cribado adecuado previo negativo: tres resultados citológicos consecutivos negativos, o dos co-test negativos en los 10 años previos (el último dentro de los 5 últimos años) Tras finalizar el cribado no debe reiniciarse por ningún motivo Antecedente de CIN: proseguir cribado 20 años
Tras histerectomía	No cribado	<ul style="list-style-type: none"> Aplicable a mujeres sin cuello uterino y sin antecedente de CIN2+ los 20 años previos
Mujeres vacunadas	No recomendación específica	<ul style="list-style-type: none"> En el futuro el comienzo del cribado será más tardío y los intervalos de cribado mayores. Antes deberá tenerse en cuenta la reducción del riesgo de CIN3 a largo plazo, el impacto en los resultados de la citología y prueba de VPH y el efecto en la adherencia al cribado

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.

- La citología única a intervalos de 2-3 años es la estrategia de cribado más aceptada en las guías previas de la mayoría de las sociedades científicas. Las nuevas estrategias de cribado deben ser capaces de reducir la incidencia y mortalidad por CCU en mayor o igual medida que la citología y sin incremento de la morbilidad.
- La prueba de VPH-AR en el cribado aporta mayor sensibilidad que la citología para la detección de CIN3 y es más reproducible, aunque tiene menor especificidad. La sensibilidad de la prueba de VPH para la detección de CIN3 debe superar el 90% y el porcentaje de falsos positivos debe ser menor o igual a los umbrales establecidos para las pruebas VPH validadas. Aunque existen varias pruebas de VPH aprobadas por la *Food and Drug Administration*, ninguna ha sido aprobada como prueba única en el cribado primario. Las pruebas de VPH que no cumplan los estándares de calidad no deberían utilizarse en el cribado.
- Las mujeres con riesgo similar de CCU deberían ser cribadas de la misma forma, asegurando una cobertura poblacional.

- Las recomendaciones están dirigidas a la población general, y por tanto no deberían aplicarse a mujeres con antecedentes de CCU, pacientes expuestas a dietilestilbestrol o inmunosuprimidas.

En la tabla 2 se describen las recomendaciones de la Guía de prevención del CCU americana y su justificación.

Respecto a la actitud clínica que debe mantenerse en función del resultado de las pruebas de cribado, se plantean las siguientes actuaciones:

- Co-test positivo (prueba de VPH positiva y citología negativa). Se aceptan dos opciones igualmente válidas: 1) repetir co-test en 12 meses o 2) realizar genotipado viral inmediato para VPH 16 o VPH 16/18. Si el genotipado viral es negativo, se realizará un co-test al año. Se recomienda remitir a colposcopia si el VPH 16/18 es positivo, o si al repetir el co-test al año la prueba de VPH es positiva o la citología es \geq LSIL. Los casos con co-test a

los 12 meses cuyo resultado sea citología negativa o ASCUS y VPH negativo, se remitirán al cribado rutinario. El alto porcentaje de infecciones que se aclaran durante 12 meses permite devolver a la mayoría de pacientes al cribado rutinario. Por otro lado, un genotipado positivo para VPH 16 o VPH 16/18 se relaciona con un alto riesgo a corto plazo de CIN3 o cáncer, por lo que, incluso en caso de citología negativa, es necesario remitir a la paciente a colposcopia. No existe suficiente evidencia científica sobre el valor de algunos marcadores moleculares como la tinción dual p16INK4A en pacientes con citología negativa y prueba de VPH positiva, aunque muchos estudios actualmente en marcha permitirán concluir su posible beneficio.

- Prueba de VPH negativa y citología ASCUS: remitir a la paciente al cribado rutinario dado el bajo riesgo de que exista una lesión precursora subyacente.

Los resultados del estudio *ASCUS-LSIL Triage Study* (ALTS) demuestran que tras 2 años de seguimiento el riesgo acumulado de CIN3 en este grupo es menor del 2% (1,4-1,9% en función de la prueba utilizada). En caso de ASCUS y prueba de VPH positiva, el riesgo se incrementa y se justifica remitir a la paciente a colposcopia.

Esta guía no recomienda utilizar la prueba de VPH como técnica única de cribado como alternativa a la citología o al co-test sobre la base de los siguientes argumentos: 1) falta de estrategias bien definidas para los casos positivos (citología en segunda línea o marcadores moleculares como genotipado viral para VPH 16 o VPH 16/18, VPH mRNA o la p16) con tal de evitar el estudio sistemático mediante colposcopia de todos los casos VPH positivos y 2) estimación de un bajo cumplimiento y adherencia por parte de los profesionales ante un cambio tan radical en el protocolo de cribado, con importantes implicaciones sanitarias y económicas.

Nuevas perspectivas

La determinación del VPH se está incorporando de forma progresiva en los protocolos de cribado, incluso en los países con una larga trayectoria de cribado poblacional basado en la citología. Así, el debate actual gira en torno a qué estrategia de cribado (tipo de intervención, edad de inicio y edad de finalización del cribado) consigue el mayor equilibrio entre los valores de sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones CIN2+, maximizando sus beneficios y minimizando los riesgos.

Recientemente se ha publicado un estudio de simulación basado en el modelo de cribado holandés⁴⁸, en el que se investiga a nivel europeo bajo qué condiciones reales se prefiere la prueba de VPH a la citología como técnica de cribado del CCU. En la mayor parte de los escenarios se consideró de elección la prueba de VPH, siendo elegida la citología únicamente en aquellos países en los que el coste de esta era menor, o en aquellos con una alta prevalencia de infección VPH y alto coste de la prueba de VPH. Los autores concluyen que la mayoría de los países europeos deberían sustituir la citología por la prueba de VPH como técnica inicial de cribado, siempre que dicho cambio se realice en el seno de un programa de cribado organizado. Un estudio llevado a cabo en Reino Unido, en el que se analiza el impacto de la utiliza-

ción de la prueba de VPH como técnica inicial de cribado, estima que aproximadamente el 32% (587 casos) de los actuales casos de CCU en mujeres entre 25 y 64 años invitadas al cribado podrían evitarse⁴⁹.

Un ejemplo de la aplicación de esta estrategia es Finlandia, donde existe una política de cribado poblacional bien establecida basada en la realización de una citología cada 5 años en mujeres entre 30 y 60 años, con cobertura superior al 70% y organizada a título individual en cada uno de sus municipios. Este programa diagnostica alrededor de 600 lesiones intraepiteliales y previene 200 muertes por CCU cada año. En el año 2003 se introdujo la prueba de VPH en el cribado en algunos municipios, y en el año 2011 la autotoma vaginal en mujeres entre 30 y 60 años, con intervalos cada 5 años. En los casos con prueba positiva se recomienda remitir a colposcopia por debajo de esta edad, que en caso de ser normal se repite a los 2 años.

Las ventajas de la incorporación de la prueba de VPH en el cribado se verán a medio plazo, si bien estarán condicionadas principalmente por la existencia de un programa bien organizado y con una cobertura poblacional muy alta.

Beneficios, perjuicios y limitaciones potenciales del cribado

Beneficios del cribado

Los beneficios del cribado del CCU pueden constatarse a distintos niveles: 1) curación de mujeres tratadas después de la detección precoz de la enfermedad y que en ausencia de cribado habrían muerto por un cáncer invasor; 2) mejora de la calidad de vida en mujeres tratadas de un cáncer o una enfermedad preinvasiva que gracias a la detección precoz requieren tratamientos menos mutilantes, y 3) beneficio de conocer el resultado negativo de una prueba de cribado que permita asegurar que una determinada mujer no es portadora de un CCU o de una enfermedad precursora⁵⁰.

En teoría, el intervalo de cribado para una determinada prueba debe elegirse de modo que el desarrollo de un cáncer invasor durante el tiempo que transcurre entre dos pruebas de cribado sea muy improbable. Por tanto, el mayor beneficio de una prueba de cribado deriva de la mayor capacidad de detección de CIN3 por dicha prueba y de la mayor reducción de CIN3+ en el intervalo previo a la siguiente prueba de cribado⁴⁷.

Perjuicios potenciales del cribado

Aunque globalmente un programa de cribado del CCU comporta un beneficio evidente para la población, se debe aceptar que, para un subgrupo de mujeres, dicho cribado puede resultar perjudicial.

Los perjuicios potenciales del cribado son: 1) anticipación del diagnóstico sin beneficios en la curación; 2) detección de una lesión intraepitelial no progresiva que supone un sobre-diagnóstico y puede derivar en tratamientos innecesarios; 3) resultado falsamente positivo de la prueba de cribado que genera ansiedad y una serie de estudios diagnósticos y tratamientos innecesarios con su morbilidad asociada (posible impacto reproductivo), y 4) resultado falsamente negativo de la

prueba de cribado en una mujer con cáncer o lesión precursora progresiva que ofrece una sensación falsa de seguridad y retrasa un posible diagnóstico y tratamiento.

En definitiva, cualquier estrategia de cribado puede causar tanto beneficios como perjuicios, por lo que es imprescindible, en cada escenario de cribado concreto, tener en cuenta el balance neto de beneficio/perjuicio que puede derivar de su aplicación⁵¹⁻⁵³.

Limitaciones del cribado

La principal limitación del cribado radica en la dificultad de acceso a las pruebas por parte de un segmento de la población. En los países industrializados con cribado oportunista, como Estados Unidos, aproximadamente el 50% de los casos de CCU se dan en mujeres sin cribado previo, y cerca de un 10% con cribado insuficiente (última prueba hace más de 5 años)⁵⁴. Estas mujeres frecuentemente pertenecen a estratos socioculturales bajos o marginales con dificultades para acceder a los servicios de salud. Esta realidad, presente en una mayoría de países industrializados, refuerza la necesidad de organizar cribados poblacionales. En su defecto, la incorporación de nuevos métodos y el aumento de gasto en la prevención secundaria del CCU no se traducirán en una reducción sustancial de la incidencia y mortalidad por dicho cáncer^{55,56}.

Estrategias de cribado y balance coste-eficacia

Cribado oportunista frente a poblacional

El cribado es una iniciativa de salud pública, aplicada a personas asintomáticas, que tiene como objetivo identificar el riesgo de sufrir una determinada enfermedad con un adecuado equilibrio entre los beneficios y los riesgos.

El diagnóstico precoz o cribado permite detectar lesiones premalignas y, por tanto, prevenir el desarrollo de un cáncer invasor, o bien diagnosticar neoplasias en estadio inicial cuyo tratamiento implica menor morbilidad y mejor supervivencia.

El objetivo final de un programa de cribado de un cáncer es disminuir la incidencia de cáncer invasor en estadios avanzados o sintomáticos, disminuyendo así la morbimortalidad por dicha enfermedad.

Los criterios de pertinencia para considerar una enfermedad susceptible de cribado fueron establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1968⁵⁷ y se han mantenido invariables desde entonces^{58,59} (tabla 3).

Se considera que, para ser efectivo, un programa de cribado debe: 1) ser factible, 2) ser aplicable al conjunto de una población acotada definida como población diana y 3) haber demostrado su eficiencia para el Sistema Nacional de Salud con un balance coste/beneficio positivo, considerando como costes el diseño, la aplicación, el seguimiento y la evaluación del programa, y como beneficios el ahorro de costes (directos e indirectos) devengados por el tratamiento de los casos evitados.

Actualmente, existe una abundante evidencia científica que permite recomendar programas de cribado en las siguientes neoplasias: cáncer de mama femenina, CCU y cáncer de colon. Dichos programas se recogen en las recomendaciones del Consejo de la Unión Europea⁵⁸.

Según las características de aplicación se pueden diferenciar dos modelos de cribado:

Tabla 3 Requisitos para considerar una enfermedad susceptible de cribado

- Problema de salud importante para la comunidad
- Enfermedad bien definida y con historia natural conocida
- Enfermedad con periodo de latencia detectable
- Existencia de una prueba de cribado validada, simple (aceptable por quien la recibe y por quien la practica), segura, fiable (específica y sensible) y eficiente
- Disponer de un tratamiento sencillo, seguro y eficaz de la enfermedad en fase precursora o inicial

- *Cribado oportunista*: este modelo ofrece la prueba de cribado a las personas que consultan a los servicios sanitarios. La cobertura resulta desigual, ya que penaliza a aquellas personas que no consultan (gente mayor, con bajos recursos socioeconómicos) y tiende a sobreutilizarse en aquellas personas que frecuentan las consultas (gente más joven, con más medios económicos). Estas circunstancias implican que difícilmente alcance niveles óptimos de cobertura poblacional⁶⁰. Además, se caracteriza por la falta de un control externo que garantice la equidad y de un control interno de la calidad de sus procedimientos. La evaluación de los resultados, así como los protocolos asistenciales que se aplican a las personas que consultan, dependen de cada centro, por lo que pueden no coincidir con las recomendaciones consensuadas por las sociedades científicas. En el cribado oportunista, la prueba de cribado tiene como objetivo fundamental el beneficio individual (solucionar el problema de quien consulta) y no ofrece garantías a nivel poblacional. La aplicación a la asistencia individual de criterios de cribado, y viceversa, puede generar problemas asistenciales (diagnóstico y tratamiento por defecto o por exceso).
- *Cribado poblacional*: en este modelo se realiza una invitación para participar en el programa basada en un censo poblacional. Se contacta con todos los individuos registrados como población diana para que acudan a un determinado centro sanitario para realizar la prueba de cribado. Por tanto, el cribado poblacional garantiza la equidad. Se dispone de circuitos que controlan tanto la cobertura como la calidad de los procedimientos, centralizados en grupos de gestión específicos. La base de los programas de cribado poblacional es la asistencia primaria, con circuitos preferenciales de derivación de los casos detectados a centros especializados. Mediante esta estructura se facilitan la derivación, el diagnóstico y el tratamiento de los casos en un plazo de tiempo razonable.

La práctica asistencial preventiva que se realiza en estos dos modelos de cribado -oportunista o poblacional- tiene su propia definición, sus propias estrategias y su propio objetivo. No deben confundirse los dos campos de trabajo preventivo (asistencia y cribado). La asistencia responde a la solicitud de una persona que espera la máxima eficacia en su revisión preventiva, generalmente a cargo de profesionales de la salud, mientras que el cribado es una iniciativa de salud pública con base poblacional y derivación al especialista en un segundo nivel. Las características diferenciales de ambos modelos de cribado se presentan en la tabla 4.

Tabla 4 Comparación de las características del cribado poblacional y oportunista

Cribado oportunista	Cribado poblacional
Falta de estructura propia, aprovecha para su captación la consulta realizada por la persona al sistema sanitario (no garantiza la equidad)	Tiene estructura propia, utiliza una base censal para la captación de la población diana, con sistemas de rellamada a las mujeres que no asistieron (garantiza la equidad)
Cobertura inadecuada (población cribada por debajo del 80%)	Cobertura adecuada (población cribada por encima del 80%)
Reiteración innecesaria de la prueba de cribado (riesgo de morbilidad asociado al sobrediagnóstico y costes elevados)	Adecuación de los intervalos de aplicación de la prueba de cribado
Falta de homogeneidad de las pruebas de cribado utilizadas	Ofrece la técnica de cribado validada
No hay control de calidad de las pruebas de cribado	Asegura el control de calidad de las pruebas de cribado
Los protocolos de actuación ante un caso dependen de cada centro	Cuenta con circuitos propios de derivación, tratamiento y seguimiento de los casos detectados. El diseño incluye dos niveles: 1) práctica exclusiva de la prueba de cribado en la asistencia primaria y 2) diagnóstico y tratamiento de los casos detectados en unidades especializadas
Falta de monitorización y registro del proceso	Monitorización y registro del proceso

La importancia de un correcto diseño del cribado se ha evidenciado en múltiples países. Un ejemplo representativo corresponde al análisis de la incidencia del CCU en Inglaterra^{61,62}, en el que se objetivó una marcada disminución en la incidencia del cáncer invasor tras modificar la estrategia de un cribado oportunista a un cribado poblacional (fig. 3).

En la actualidad, existe la recomendación de aplicar programas de cribado de base poblacional entre los Estados europeos; sin embargo, la mayoría de los países aplican cribados oportunistas para las tres neoplasias con cribado recomendado (mama, cuello uterino y colon)⁶³. Recientemente, diversas publicaciones que analizan el cribado en los países europeos han concluido que los programas oportunistas son ineficaces, ineficientes y no equitativos, y deberían ser reconducidos a cribados poblacionales^{34,64}.

Resumen del balance coste-efectividad de las estrategias de cribado en España

El estudio más representativo sobre la evaluación del balance coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado (excepto el cribado primario con prueba de VPH) en España, tanto en presencia como en ausencia de la vacunación frente al VPH⁶⁵, ha llegado a las siguientes conclusiones:

- Un cribado organizado puede derivar en una mayor reducción de la incidencia de CCU, independientemente de la vacunación por VPH, y especialmente si el cribado incorpora la prueba de VPH.
- Si se incluye la vacunación por VPH, las reducciones en la incidencia son mayores que si solo se utiliza el cribado.

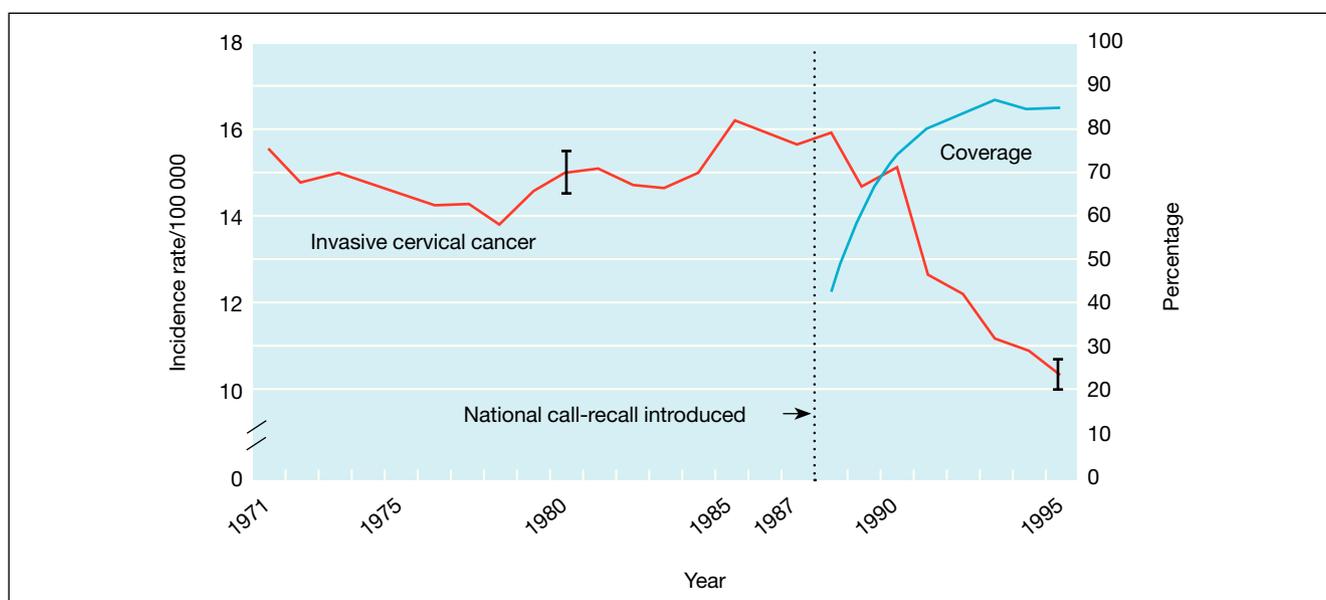


Figura 3 Modificación de la incidencia de cáncer de cuello uterino en Inglaterra relacionada con el cambio de estrategia de cribado (introducción de un sistema de llamada y rellamada a las mujeres que no asistieron)⁶².

- Dada la baja incidencia en mujeres menores de 30 años, el cribado de mujeres jóvenes incrementa los costes, con poco beneficio sanitario. Sin embargo, el cribado en mujeres mayores de 50 años conlleva una mayor disminución de la incidencia.
- Un intenso y largo seguimiento de las mujeres con resultado de ASCUS no contribuye a una reducción de los casos de CCU, pero sí incrementa los costes hasta un 25%.
- La forma más eficiente y coste-efectiva de realizar una detección selectiva en las mujeres en España sería un cribado organizado cada 4-5 años a partir de los 30 años, hasta los 65 años, incorporando la prueba de VPH como triaje para los resultados ASCUS o en combinación con la citología convencional que permita diferentes prácticas en mujeres jóvenes y en mujeres mayores.

En este estudio no se evaluó como cribado primario la prueba de VPH, aunque sobre la base de los estudios en el resto de Europa, posiblemente su utilización sería más efectiva y coste-efectiva que las propuestas en este artículo.

Actualmente, la evidencia establece que la duración del efecto protector de una prueba de VPH negativa es el doble que el de una citología negativa, lo que permite extender el intervalo de cribado de forma segura a 5 o 6 años. Además, su mayor sensibilidad justifica su utilización como cribado primario en mujeres mayores de 30 años. En el ámbito de las evaluaciones económicas, un gran número de estudios han investigado la relación coste-efectividad de la prueba de VPH en comparación con la citología. Uno de los estudios más recientes ha observado que en la mayoría de los escenarios analizados, el cribado mediante la prueba de VPH es más coste-efectivo⁴⁸.

Objetivo

Mejorar la actividad preventiva del cáncer de cuello uterino en España utilizando estrategias validadas desde la evidencia científica. Obtener el máximo rendimiento, con criterios de coste-eficacia aceptables, teniendo en cuenta los recursos existentes.

Metodología de revisión

Proceso de elaboración, implantación y revisión

Esta guía forma parte de las Guías clínicas (Oncoguías SEGO) y de los “Documentos de Consenso sobre la Prevención del Cáncer de Cuello de Útero” que desde el año 2002 promovieron cuatro sociedades científicas, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica-División Española de la Academia Internacional de Patología (SEAP-IAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC). La presente guía ha seguido un proceso de revisión externa por parte de profesionales de epidemiología, salud pública, medicina familiar y comunitaria.

El proceso de elaboración, implantación y revisión se resume en los siguientes puntos:

- Coordinador, secretario, facilitador, participantes constituidos por un grupo de expertos representativo de las diferentes sociedades científicas y revisores externos.

- Elaboración consensuada del índice y las preguntas a responder.
- Revisión crítica fragmentada de la bibliografía y asignación de niveles de evidencia para cada proceso.
- Documento previo para consenso en dos reuniones plenas. Niveles de evidencia y de consenso.
- Revisión y confección del documento final.
- Distribución a revisores externos.
- Edición de la versión final.
- Plan de implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet.
- Registro básico de datos.
- Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación.
- Análisis y aprendizaje. Actualización de la Guía.

Niveles de evidencia científica

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica.

Se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, conceden el nivel más alto de la clasificación a los estudios en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos, de modo que permiten valorar la fortaleza o solidez de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworking-group.org/>) siguiendo las etapas de:

1. *Formulación de las preguntas PICO* (paciente, intervención, comparación, outcomes) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.

2. *Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9*. A las variables clave para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.

3. *Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave*. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (y las revisiones sistemáticas de ECA) tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales (y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales) baja. Los diversos aspectos descritos en la tabla 5 pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. *Evaluación de la calidad global de la evidencia*. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado

Tabla 5 Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

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

^a1: subir o bajar un nivel (p. ej., de alto a moderado); 2: subir o bajar dos niveles (p. ej., de alto a bajo).

^bUn riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en 2 o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.

^cUn riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Adaptado de Balshem et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

clave. Si la evidencia para todas las variables clave favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

5. *Asignación de la fuerza de la recomendación.* El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. En la tabla 6 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

Pruebas de cribado primario

Valoración de las pruebas de cribado

Objetivo

El principal objetivo del cribado del cáncer de cuello uterino (CCU) es la disminución de la mortalidad y la morbilidad causadas por dicha enfermedad.

La estrategia de cribado óptima debe identificar aquellas lesiones cervicales precursoras que probablemente progresarán a cáncer invasor (máximo beneficio) y evitar la detec-

ción y el tratamiento innecesario de lesiones intraepiteliales no progresivas o lesiones benignas asociadas a infecciones transitorias del virus del papiloma humano (VPH) (mínimo daño potencial).

La prevención de todos los CCU es, en la actualidad, utópica. No hay ninguna prueba que tenga una sensibilidad del 100%, por tanto, siempre puede existir un riesgo residual de cáncer tras una ronda de cribado. Las pruebas de cribado con resultado falsamente negativo o el cáncer de progresión rápida constituyen la principal causa del diagnóstico de un cáncer durante el intervalo entre pruebas de cribado^{47,66}.

Valoración de las pruebas de cribado

El principal indicador del beneficio del cribado es la reducción de la mortalidad específica por cáncer cervical observada en comparación con la mortalidad esperada en ausencia de detección. Otros indicadores utilizados para establecer la efectividad del cribado son: 1) reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino expresada en años de vida ganados ajustada por calidad de vida, 2) reducción de la incidencia de cáncer invasivo y microinvasivo, 3) descenso de la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN3), 4) aumento de la tasa de detección de CIN3+^{34,50}. La detección de CIN2 no constituye un buen indicador de efectividad del cribado, ya que se trata de una entidad equívoca cuyo potencial de evolución es variable (equiparable en algunos casos al CIN3 y en otros al CIN1)^{67,68}. Por tanto, aunque el diagnóstico de CIN2 se suele aceptar como umbral para el tratamiento de lesiones precursoras, ya que proporciona un margen de seguridad, no debe considerarse el objetivo principal del cribado^{47,69}.

Tabla 6 Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de las recomendaciones

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

Adaptado de Andrews et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66:719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo

La exactitud diagnóstica, también denominada eficiencia o rendimiento diagnóstico, es la característica más importante de una prueba diagnóstica. Mide la capacidad de la prueba para distinguir entre dos estados de salud. La exactitud diagnóstica de una prueba suele evaluarse con los índices de sensibilidad y especificidad.

La sensibilidad de una determinada prueba diagnóstica es un indicador de la proporción de diagnósticos positivos obtenidos al aplicar la prueba a una población de enfermos. Valora, pues, la proporción de enfermos correctamente identificados por la prueba. Dicho de otro modo, la sensibilidad de una prueba de cribado del CCU indica la proporción de mujeres con lesión cervical precursora que tal prueba es capaz de confirmar mediante un resultado positivo.

La especificidad es la proporción de diagnósticos negativos obtenidos al aplicar una prueba a una población de sujetos sanos. Valora la capacidad de una prueba para descartar la enfermedad en sujetos sanos o no afectados. Es decir, la especificidad de una prueba de cribado del CCU indica la proporción de mujeres sin lesión cervical precursora que tal prueba es capaz de confirmar mediante un resultado negativo. Se necesita una prueba que tenga una elevada especificidad para reducir el número de casos falsamente positivos (esto es, el número de mujeres sanas con un resultado positivo).

La sensibilidad y la especificidad son independientes de la prevalencia de la enfermedad, puesto que se miden en dos muestras de sujetos: con y sin la enfermedad. En la práctica, cuando se dispone de varias pruebas para el diagnóstico de una misma enfermedad, se busca aplicar una primera prueba muy sensible para evitar los falsos negativos y los positivos de esta primera prueba reconfirmarlos con una prueba más específica que permita descartar los sanos.

Además de la exactitud diagnóstica de una prueba, es importante evaluar su comportamiento cuando se utiliza en diferentes contextos clínicos. Esto queda reflejado en lo que denominamos valores predictivos.

El valor predictivo positivo (VPP) de una prueba es la proporción de sujetos con la enfermedad en el conjunto de su-

jetos con resultado positivo en la prueba. Por tanto, responde a la pregunta: en caso de un resultado positivo, ¿qué probabilidad existe de que tal sujeto presente verdaderamente la enfermedad? En el caso del cribado de cáncer de cuello uterino, el VPP es la probabilidad de que una mujer con una prueba de cribado positiva tenga realmente una lesión cervical.

El valor predictivo negativo (VPN) de una prueba es la proporción de sujetos sin la enfermedad en el total de sujetos con resultado negativo de la prueba. Responde a la pregunta: en caso de un resultado negativo, ¿qué probabilidad existe de que tal sujeto no tenga realmente la enfermedad? En el caso del cribado por CCU, el VPN indica la probabilidad de que una mujer con prueba de cribado negativa no tenga lesión cervical.

Los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad. En general, el VPP de una prueba disminuye a medida que la prueba se aplica a poblaciones con menor prevalencia de la enfermedad.

Citología

Citología convencional. Sensibilidad y especificidad

La citología ginecológica ha sido, desde su introducción a mediados del siglo xx, el instrumento principal en la prevención del CCU mediante el diagnóstico precoz de lesiones malignas y premalignas. Ha sido la responsable del descenso del CCU en los países con protocolo de cribado organizado en las últimas décadas⁷⁰. La citología cervical realizada con garantía de calidad detecta lesiones premalignas y carcinomas; sin embargo, su sensibilidad es variable^{44,71-73}. El éxito de los programas de cribado citológico reside en asegurar la calidad de la prueba y, especialmente, en alcanzar una amplia cobertura de la población, ya que la mayor parte de los casos de CCU se detecta en mujeres sin historia de cribado citológico.

La citología cervical se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por raspado o cepillado de la superficie del exocérvix y del endocérvix. Estas células presentan cambios morfológicos cuando son infectadas por el VPH, pero también por otros organismos, o cuando existen cam-

bios en la flora vaginal normal. La capacidad diagnóstica de los citotécnicos y citopatólogos se basa en saber distinguir aquellos cambios específicos de los inespecíficos y en graduar el daño celular, de manera que el resultado emitido permita decidir si la mujer padece o no el riesgo de desarrollar un cáncer en los próximos años. De este modo, se incide en el manejo de la paciente, siendo importante para decidir si debe realizarse un seguimiento o, por ejemplo, un estudio colposcópico para descartar una lesión intraepitelial de alto grado o un carcinoma. Las bases para que el diagnóstico citológico sea de calidad son la experiencia de los profesionales, tras un buen aprendizaje teórico y práctico, el establecimiento de criterios de calidad en los laboratorios y la monitorización constante de los resultados colectivos e individuales⁷⁴.

Sabemos que la sensibilidad de la citología para CIN2 o más (CIN2+) se sitúa alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad. Esta sensibilidad es alrededor de un 40% inferior a la de las pruebas clínicamente validadas para la detección de VPH⁴⁴. Esta sensibilidad relativamente baja se debe a la variabilidad del material obtenido en la toma, a la calidad de la extensión citológica y a la preservación de la muestra, así como a la distinta capacidad de detección e interpretación de las características microscópicas por parte de los profesionales. Por tanto, es fundamental la habilidad y experiencia de quienes intervienen en todo el proceso. Se considera que las dos terceras partes de los “errores” diagnósticos en citología ginecológica se deben a problemas en la toma, y la tercera parte restante a la interpretación microscópica⁷⁵.

La baja sensibilidad de una única citología se ha compensado en muchos programas aumentando la frecuencia de realización de la prueba, lo cual ha sido posible por su relativo bajo coste. Por otra parte, la especificidad de la citología es elevada, dado que el diagnóstico citológico es un diagnóstico morfológico de la lesión y no de una infección subclínica que puede no comportar alteraciones celulares a la larga. Sin embargo, esta especificidad puede verse afectada en función de la cantidad de diagnósticos indefinidos (atipias de significado indeterminado/células escamosas atípicas de significado incierto [ASCUS]) que emita cada laboratorio⁷².

Citología en medio líquido

Uno de los problemas de la citología convencional es que las extensiones realizadas manualmente dificultan mucho la visualización de todas las células (aproximadamente unas 300.000 por extensión). En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten obtener preparaciones en una sola capa celular, la llamada citología en monocapa, capa fina o en medio líquido. El material obtenido se conserva inmediatamente tras su extracción en un medio líquido, normalmente de base alcohólica, que permite su almacenaje y transporte, y la extensión se realiza en el laboratorio. Los estudios publicados, incluyendo un metaanálisis, coinciden en que este tipo de citología disminuye los casos inadecuados para diagnóstico, en los que hay que repetir la toma de la muestra, acorta el tiempo de lectura al microscopio y ofrece un discreto aumento de la sensibilidad⁷⁶⁻⁸⁵. Un valor añadido de la citología en medio líquido es que no se utiliza todo el material para realizar el estudio citológico, y el material remanente conservado en el líquido de fijación durante sema-

nas a temperatura ambiente permite realizar técnicas adicionales, moleculares como la determinación de VPH, o de inmunocitoquímica, como la detección de p16/K167, o futuros nuevos marcadores, evitando así una nueva toma y, por tanto, una visita de la paciente, factor que debe tenerse en cuenta en el cálculo de coste-efectividad de esta técnica⁷⁹.

En los laboratorios de citología, el uso de citología en medio líquido supone, por un lado, un incremento de las horas de procesamiento técnico, pero, por otro, disminuye el tiempo de estudio microscópico por parte de los citotécnicos, y, sobre todo, ofrece una interpretación más sencilla de la morfología celular, una vez se ha adquirido experiencia, debido a la disminución de los artefactos con respecto a las extensiones de citología convencional (sangre, inflamación, defecto de fijación)^{86,87}. Esta mejor calidad de la extensión ha permitido también la aplicación de la lectura automatizada con sistemas basados en análisis de imagen.

La citología en base líquida, de la que se comercializan varias versiones, se ha impuesto en la mayoría de los laboratorios de Europa y Estados Unidos^{88,89}.

Se recomienda el uso de la citología en medio líquido por los siguientes motivos:

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

Opción preferente.

Nivel de evidencia moderado.

Recomendación fuerte a favor.

Sistemas de lectura automatizada

La citología en medio líquido ha permitido desarrollar sistemas de lectura automatizada que aplican el análisis de imagen y la morfometría, como por ejemplo la medición de la densidad óptica de los núcleos o la relación núcleo/citoplasma, para agilizar y estandarizar el primer cribado de las preparaciones citológicas que realizan los citotécnicos. Actualmente, existen dos sistemas de lectura aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense, el BD Focal Point® de Becton Dickinson y el ThinPrep Imager® de Hologic. Estos sistemas son de gran ayuda porque facilitan la localización de las células atípicas durante el largo proceso de cribado, el cual requiere gran atención por parte del citotécnico^{89,90}. Su principal ventaja es una mayor eficiencia, ya que permite una atención más sostenida por la disminución de los campos microscópicos que se deben estudiar, lo que repercute en un aumento de la sensibilidad⁷⁸. Sin embargo, no todos los estudios han podido comprobar esta última afirmación, y los datos son contradictorios, lo que probablemente depende de la calidad del cribado previo a la introducción de la automatización^{78,91,92}.

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

gran ayuda, la interpretación de las alteraciones y el diagnóstico final siguen dependiendo totalmente del observador.

La lectura automatizada puede utilizarse como herramienta de control de calidad⁹³, y uno de los sistemas referidos permite obviar el estudio manual con el microscopio de hasta un 25% de extensiones citológicas.

La introducción de un sistema de lectura automatizada se justifica en términos económicos y de eficiencia (disminución de un 40% del tiempo de microscopio) cuando se alcanza la máxima capacidad del sistema utilizado (BD Focal Point® o ThinPrep Imaging System®); sin embargo, el aumento de sensibilidad no es constante en los escasos estudios publicados^{91,94,95}.

Se acepta el uso de los sistemas de lectura automatizada validados por la FDA porque:

- Disminuyen el tiempo de cribado.
- Estandarizan el proceso de cribado.

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

Opción aceptable.

Nivel de evidencia moderado.

Recomendación débil a favor.

El nuevo laboratorio de citología

En el caso de que se instaure un sistema de cribado basado en la detección primaria del VPH, tendría que plantearse el efecto que este nuevo sistema de cribado tendría sobre la citología. Sería de esperar un descenso importante del número de citologías en los laboratorios y un cambio en la distribución del tipo de citología, que pasaría a ser una prueba de “selección” de las mujeres VPH positivas. Por tanto, debería intentarse una estandarización de la muestra citológica que hasta ahora no se ha alcanzado en nuestro país. La citología podría realizarse como prueba “réflex” si la muestra se obtiene en medio líquido. El papel de la citología también se modificará sustancialmente con la llegada a la edad de cribado de las cohortes de mujeres vacunadas. Por tanto, debería plantear una monitorización y registro de los resultados de la citología en función de las distintas situaciones^{47,96}.

Se está aproximando un cambio sustancial en la manera de trabajar de los laboratorios de citología⁹⁷. En estos momentos debe pensarse en la adaptación progresiva del personal y los recursos a una nueva era en la que posiblemente las pruebas moleculares, la automatización y la estandarización se sitúen como ejes de la prevención del CCU. Los conocimientos morfológicos seguirán siendo útiles, pero serán el complemento a otras pruebas de detección de alteraciones moleculares asociadas a procesos oncogénicos, como ocurre en otras áreas de la oncología. El desarrollo de los sistemas automatizados conllevará una estandarización de todos los procesos, incluida la interpretación de las alteraciones morfológicas y la posibilidad de trabajar con imágenes de referencia o con expertos a distancia (telepatología). Los procesos de control de calidad, la integración de datos y la monitorización son imprescindibles

para evaluar los cambios del sistema de cribado y aportarán la base para futuros cambios^{47,89}.

Determinación del virus del papiloma humano

Pruebas de detección del virus del papiloma humano en la práctica clínica

En los últimos años se han desarrollado numerosos métodos de detección del VPH para su aplicación en la práctica clínica, tanto en el cribado como en el estudio de pacientes con alteraciones citológicas.

La selección de un determinado método debe realizarse en función de los objetivos planteados. Las pruebas de detección del VPH de alto riesgo (VPH-AR) destinadas al cribado deben tener una adecuada sensibilidad clínica, es decir, una elevada capacidad de detectar CIN2+, así como la mayor especificidad posible, y un VPN cercano al 100%. La sensibilidad analítica se refiere a la capacidad para detectar la presencia de VPH en una muestra determinada (muy utilizada en los estudios epidemiológicos). La utilización en la clínica de técnicas con una elevada sensibilidad analítica tiene el inconveniente de detectar un gran número de mujeres infectadas por VPH, lo que se traduce en un mayor número de mujeres remitidas a colposcopia y sometidas a estudios innecesarios (sobrediagnóstico). Por esta razón, las pruebas de VPH-AR utilizadas en la prevención secundaria del CCU deben siempre tomar como referencia la sensibilidad clínica y estar validadas para dicho propósito⁹⁸.

Existen diferentes métodos de detección del VPH, que se diferencian según se basen en el análisis de la presencia del ADN, del ARN que produce el virus o de las diferentes proteínas que se sintetizan a partir del ARN^{99,100}. Para la detección del ADN y el ARN pueden utilizarse métodos sin amplificación, es decir, que no aumentan la cantidad del ácido nucleico que se busca en una muestra concreta (hibridación), o bien métodos con amplificación que aumenten la cantidad del ácido nucleico en el procesamiento previo a la detección (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] convencional o PCR en tiempo real). Ambos métodos, con o sin amplificación, se basan en la separación de la doble cadena de ADN mediante el incremento de la temperatura. Tras la separación se multiplica el ADN (PCR), o no, y se enfrenta a una secuencia de ADN conocida y complementaria marcada con diferentes procedimientos para su posterior detección. Si se conjuga el ADN problema y el ADN conocido o complementario, este se detecta y se confirma que la muestra es positiva.

Independientemente de la prueba utilizada para la detección del VPH, es importante destacar la necesidad de automatizar las pruebas, ya que de esta manera se disminuye o elimina el procesamiento manual, lo que permite una mayor estandarización, al tiempo que reduce sustancialmente los posibles errores del laboratorio.

Selección de una prueba de detección del virus del papiloma humano para el cribado poblacional

Idealmente, una prueba de VPH destinada al cribado poblacional de CCU debe tener una elevada capacidad de predecir la enfermedad (VPP) y a la vez aportar una alta seguridad para los casos negativos (VPN), puesto que estos son remitidos al cribado rutinario. Dado el gran número de pruebas de

VPH que existen actualmente en el mercado, es importante establecer los criterios exigibles para aceptar que una determinada prueba es útil en el cribado poblacional. Los criterios son arbitrarios y están fundamentados en recomendaciones científicas y en el sentido común. Dichos criterios son:

- Evidencia científica que acredite que la prueba tiene una sensibilidad en la detección de CIN2+, entre dos rondas de cribado separadas 2-3 años, superior al 90%.
- Evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados, u otros estudios publicados en la literatura científica, así como acreditación por parte de estamentos como la FDA o la *European Medicines Agency* de la prueba de cribado.
- Elevada especificidad, de manera que se reduzca al máximo la posibilidad de realizar pruebas complementarias innecesarias.
- Facilidad de validar la prueba entre laboratorios, con resultados transferibles.
- Elevada automatización, lo que permite reducir el riesgo de contaminación, así como el tiempo de trabajo de los técnicos y, en definitiva, incrementar el volumen de trabajo.
- Posibilitar que la toma de la muestra se realice en un medio universal que permita llevar a cabo otras pruebas complementarias en la misma toma.

Aunque los seis puntos anteriores son fundamentales a la hora de seleccionar el subgrupo de técnicas aptas para su utilización en el cribado poblacional, existen otros argumentos técnicos importantes que también deben considerarse: 1) capacidad de identificar el tipo específico de VPH, 2) posibilidad de usar la técnica para otras pruebas, 3) características técnicas del procedimiento y tamaño de la maquinaria y 4) posibilidad de informatizar los resultados, etc.

A día de hoy, existen alrededor de 140 métodos de detección de VPH en el mundo. Las pruebas aprobadas por la FDA para su utilización en el cribado poblacional hasta febrero de 2014 se muestran en la tabla 7. Otras pruebas que se comercializan actualmente cumplen los requisitos exigibles antes mencionados para su utilización en el cribado poblacional. Frente a la aparición de nuevas pruebas para la detección del VPH, independientemente de las regulaciones administrativas que dispongan para su comercialización, debemos asegurar su validación clínica antes de utilizarlas, tanto en la selección de citologías anormales

Tabla 7 Pruebas para la detección del virus del papiloma humano aprobadas por la *Food and Drug Administration* para su utilización en el cribado poblacional

Hybrid Capture® 2 (HC2) HPV DNA Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, Maryland; Estados Unidos) US FDA (2003)
Cervista® HPV HR Test (Hologic, Madison, Wisconsin, Estados Unidos) US FDA (2009)
Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, California, Estados Unidos) US FDA (2011)
APTIMA® HPV Test (Gen-Probe Inc., San Diego, California, Estados Unidos) US FDA (2011)

(ASCUS) como en el cribado primario. Las diversas técnicas presentan distinta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, así como distintos niveles de estandarización. No debemos olvidar que la aplicación de una prueba de VPH debe validarse para la detección de lesiones de alto grado (lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o CIN2+) utilizando como *gold standard* el diagnóstico histológico. Con este objetivo, un grupo de expertos internacional redactó unas guías de validación clínica para las nuevas pruebas de detección de VPH⁹⁸ que se recomienda aplicar antes de la introducción de pruebas de cribado basadas en el VPH.

Recomendaciones de cribado

Edad de inicio del cribado

Recomendación

El cribado del cáncer de cuello uterino (CCU) se debe iniciar a la edad de 25 años. Los programas de cribado no deben comenzar antes de esta edad, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales u otros factores de riesgo.

A las mujeres menores de 25 años que no se han administrado la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) se les debe aconsejar la vacunación.

Justificación

La incidencia de CCU en adolescentes o mujeres jóvenes -menores de 25 años- es extremadamente baja. El cribado sistemático de este subgrupo de población llevado a cabo durante las últimas décadas no ha demostrado ningún beneficio en la reducción de la incidencia del CCU^{72,101}. Por el contrario, el cribado en este subgrupo comporta la necesidad de estudiar y seguir a un elevado número de casos con alteraciones citológicas menores de escasa relevancia clínica. En España, una tercera parte de estas mujeres son portadoras de infecciones por virus del papiloma de alto riesgo (VPH-AR), la mayoría de ellas transitorias⁵. Su estudio implica un importante coste, tanto personal como económico, asociado al sobrediagnóstico y al sobretratamiento⁶⁶.

Aplicabilidad

La ausencia de cribado en este subgrupo de mujeres no implica que se dejen de atender otras necesidades ginecológicas. En adolescentes, los esfuerzos deben ir dirigidos a promover la prevención primaria del CCU, inculcando medidas de salud destinadas a la planificación familiar y a la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual⁶⁶. Por tanto, la mejor estrategia en la prevención del CCU en mujeres de menos de 25 años debe ser la vacunación frente al VPH. La alta eficacia de las dos vacunas actualmente disponibles, tanto en mujeres que se han expuesto previamente al VPH como en las que no, permite sustentar esta recomendación^{102,103}.

Edad de finalización del cribado

Recomendación

El cribado del cáncer cervical debe finalizar a la edad de 65 años siempre que se cumplan los siguientes criterios:

- Cribado previo adecuado y negativo durante los 10 años anteriores.
- Sin antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) o CCU tratado durante los 20 años previos.

Justificación

Se considera cribado adecuado previo negativo cuando se han registrado tres resultados citológicos consecutivos negativos, o dos co-test negativos realizados en los 10 años anteriores, con el último realizado dentro de los 5 últimos años. En estos casos, la incidencia de CIN2+ y CCU es extremadamente baja⁶⁸, hecho que permite suponer un riesgo ínfimo de este tipo de lesiones en esta población⁴⁷.

Por tanto, extender a todas las mujeres el cribado más allá de los 65 años no es coste-efectivo. Se estima que el cribado de 1.000 mujeres entre los 65 y 90 años conseguiría prevenir 1,6 CCU, evitar 0,5 muertes y aumentar un año la esperanza de vida¹⁰⁴.

En la mayoría de los programas de cribado se acepta el límite de edad de 65 años para interrumpir el cribado, lo cual se basa en la opinión de expertos y en el balance entre los beneficios y los daños. Las mujeres mayores de 65 años que presentan nuevas infecciones por VPH, en un elevado porcentaje de casos también aclaran la infección⁷³. Además, la reducción del tamaño de la unión escamo-columnar en el cuello uterino de mujeres mayores de 65 años y su localización en el canal endocervical se traduce en una menor susceptibilidad frente a la infección por VPH. Por tanto, el cribado por encima de los 65 años, con los criterios antes establecidos, comporta la detección de un número muy reducido de nuevas lesiones CIN2+, y su impacto en la reducción de la mortalidad por cáncer cervical es mínimo⁴⁷.

Por el contrario, el cribado en mujeres mayores de 65 años podría añadir daños potenciales como incomodidad y molestias asociadas a la propia exploración y a la toma de la muestra. También, a mayor edad aumenta el número de citologías inadecuadas para la valoración o falsamente positivas debido a la atrofia del epitelio. Además, la colposcopia no suele ser valorable debido tanto a la atrofia epitelial como a la imposibilidad de visualizar la unión escamo-cilíndrica.

El antecedente de CIN tratado representa una variable de riesgo alto asociado con el desarrollo de CCU posterior¹⁰⁵. Se ha comparado, en 38.956 mujeres que han completado su seguimiento (2 años) postratamiento de CIN1+, el número de CCU incidentes durante los siguientes 10 años con los diagnosticados en mujeres sin antecedente de CIN (grupo control). La incidencia de CCU en la cohorte de mujeres tratadas previamente de CIN1+ fue de 35,1/100.000 mujeres/año, respecto al grupo control 6,4/100.000 mujeres/año, lo que representa una *odds ratio* (OR) de 4,2 (IC 95%, 2,7-6,5), consistente para todos los grupos de edad.

Aplicabilidad

Las mujeres mayores de 65 años y cuyas pruebas de cribado han sido negativas durante los 10 años anteriores o que fueron tratadas por una lesión intraepitelial cervical y su seguimiento ha sido negativo durante 20 años, deben dejar de realizarse el cribado. La demanda de atención ginecológica debe cubrir los síntomas específicos de estas pacientes.

Las mujeres que alcanzan esta edad o son mayores de 65 años y no han tenido un cribado previo correcto deben realizarse una citología y una prueba de VPH (co-test) 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 de cribado.

Una vez interrumpido el cribado, no debería retomarse por ningún motivo, incluso aunque la mujer refiera cambio de pareja sexual⁴⁷.

Cribado en mujeres entre 25 y 30 años

Recomendación

El cribado entre 25 y 30 años debe realizarse únicamente con citología; en caso de resultado negativo, se debe repetir la citología cada 3 años hasta los 30 años.

Justificación

El intervalo de cribado óptimo es el periodo en el que es muy improbable que se desarrolle un CCU. El intervalo óptimo entre citologías se establece teniendo en cuenta el balance entre los siguientes parámetros: número de cánceres y mortalidad evitados y número de colposcopias y coste asociado^{104,106-108}. En ausencia de cribado en países industrializados, el número esperado de CCU por 1.000 mujeres a lo largo de la vida es de 31-33 casos. El número de carcinomas esperado con cribado cada 1, 2 o 3 años es de 3, 4-6 y 5-8 casos, respectivamente, y la mortalidad para estos mismos intervalos es de 0,03, 0,05 y 0,05 por cada 1.000 mujeres, respectivamente. El número estimado de colposcopias según se realice citología cada 1, 2 o 3 años es de 2.000, 1.080 y 760, respectivamente^{104,108}. Por tanto, el intervalo entre citologías más adecuado es cada 3 años (ya que muestra mejor relación entre incidencia, mortalidad, costes y morbilidad asociados al número de colposcopias)⁴⁷. El cribado con prueba de VPH para mujeres menores de 30 años no está indicado, debido a que en este grupo de edad, aproximadamente una tercera parte de las mujeres son portadoras de infecciones transitorias por VPH-AR.

Aplicabilidad

Antes de iniciar el cribado con citología cada 3 años no se requiere realizar citologías a intervalos más cortos (cada año o cada 2 años). Los antecedentes de la mujer y sus factores de riesgo no deben motivar modificaciones en el intervalo de cribado.

Cribado en mujeres entre 30 y 65 años

Recomendación

El cribado entre 30 y 65 años debe realizarse con una prueba de VPH-AR clínicamente validada cada 5 años (opción preferente).

Justificación

La prueba de VPH-AR ha demostrado en 48 estudios prospectivos (8 aleatorizados) una mayor sensibilidad (entre 23 y 43% en el caso de Hibryd Capture[®] 2 [HC2]) que la citología en función del umbral de detección elegido (CIN2+ o CIN3+) o del punto de corte de la citología (células escamosas atípicas de significado incierto [ASCUS] o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado [LSIL])⁴⁴. Por otra parte, la especificidad se ve reducida con respecto a la citología (entre el 6-8% para HC2). Las pruebas de VPH-AR validadas han demostrado una gran reproducibilidad (menor variabilidad inter-laboratorio que la citolo-

gía)^{109,110}. Además, poseen un elevado valor predictivo negativo (VPN), cercano al 99% en mujeres mayores de 30 años, lo que significa que una determinación negativa se traduce en una muy baja probabilidad de tener una lesión CIN2+ actual y en los próximos 5-7 años^{111,112}. Tras un resultado negativo de la prueba de VPH, el riesgo de desarrollar un CIN3+ en los siguientes 6 años es del 0,27%, valor similar al riesgo tras un resultado negativo del co-test de 0,28%¹¹². La estimación de riesgo para el mismo periodo tras una citología negativa es de 0,97%. La superioridad de la prueba de VPH en la sensibilidad frente a la citología se evidencia por la observación de una menor incidencia de CCU después de 5 años de una prueba de VPH-AR negativa que tras 3 años de una citología negativa^{112,113}. La mayor tasa de detección de CIN durante la primera ronda de cribado con la prueba de VPH conlleva una notable reducción de casos de CIN3+ en la segunda ronda, en relación con las mujeres cribadas únicamente con citología¹¹⁴⁻¹¹⁷. Por último, la prueba de VPH-AR incrementa sustancialmente la detección de adenocarcinoma cervical y sus lesiones precursoras^{113,118}. La incidencia de este subtipo de neoplasia cervical permanece estable o ha aumentado en algunos países en los que el cribado se basa exclusivamente en la citología, ya que este método es muy poco sensible para su detección^{38,119}; los datos españoles así lo confirman^{27,120}.

Recientemente, el análisis conjunto de los resultados de cuatro ensayos aleatorizados europeos realizados en Suecia (Swedescreen), Holanda (POBOSCAM), Inglaterra (ARTISTIC) e Italia (NTCC) con 176.464 mujeres y 6,5 años de seguimiento medio (1.214.415 personas/año) confirma que el cribado basado en la prueba de VPH aporta una mayor protección en la prevención de CCU (60-70%) que el cribado convencional basado en la citología¹²¹. Este estudio también sustenta la recomendación de iniciar el cribado con prueba de VPH a los 30 años, con un intervalo entre pruebas de 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. Por último, este estudio también evidencia que existe mayor beneficio con la prueba de VPH en la detección de los casos con adenocarcinoma que con la citología.

Aplicabilidad

El cribado primario con prueba de VPH-AR debe realizarse dentro de un programa de cribado poblacional. Prolongar el intervalo de cribado hasta los 5 años y mantener una elevada cobertura requiere un cribado organizado que disponga de censo y control de los casos con sistemas de llamada y rellamada para las mujeres que no asisten. La determinación de VPH ofrece la posibilidad, ya contrastada en numerosos países, de utilizar la autotoma para mejorar las coberturas. Su rendimiento clínico -detección de CIN2+- es prácticamente similar al que ofrece la toma realizada por personal sanitario¹²².

El estudio de los casos VPH-AR positivos (entre un 5-10% del total de mujeres cribadas) requiere unos circuitos de derivación a centros especializados bien establecidos, ágiles y con protocolos definidos.

Existen varios métodos comercializados para la detección del VPH. Deben utilizarse pruebas de VPH clínicamente validadas y fiables. Idealmente la prueba de VPH no debe perseguir la máxima capacidad de detección (sensibilidad analítica), sino la detección de lesiones (lesiones escamosas

intraepiteliales de alto grado [HSIL] o CCU) relacionadas con el VPH detectado (sensibilidad clínica). Se recomienda efectuar la toma en un medio que posibilite realizar de forma diferida, en los casos positivos, una citología y/o pruebas adicionales (citología en medio líquido).

Otras opciones en el cribado de mujeres entre 30 y 65 años

Recomendación 1

Cribado con citología cada 3 años (opción aceptable).

Justificación

La realización de cribado citológico exclusivo hasta los 65 años con un intervalo entre citologías cada 3 años ha demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCU, aportando un adecuado balance de riesgo-beneficio en este grupo poblacional. Disminuir el intervalo de cribado a 1-2 años no ha demostrado beneficio sustancial en la reducción de la mortalidad, sino que, por el contrario, aumenta considerablemente el número de colposcopias, con el consiguiente incremento de costes, sobrediagnóstico y sobretratamiento. En el caso de realizar cribado únicamente con citología, no hay en la actualidad evidencia suficiente para recomendar un intervalo de cribado mayor de 3 años, incluso con historia de cribado previo negativo⁴⁷.

Aplicabilidad

La utilización de citología exclusiva en el cribado debería justificarse por la falta de infraestructura sanitaria y recursos que dificulten la implementación de la prueba de VPH-AR. Su aplicación en el contexto de un cribado oportunista frecuentemente impide alcanzar una alta cobertura y no impacta en el subgrupo de mujeres que no demandan la prueba (no cribadas) o con cribado inadecuado. Este subgrupo de mujeres contribuye a más del 60% de los casos de CCU observados en países con cribado oportunista. Por ello, el cribado basado en la citología también debería realizarse en el contexto de un cribado poblacional para garantizar su eficacia, control de calidad, equidad y menores costes globales.

En definitiva, la opción de utilizar la citología cervical de forma exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos (Apéndice "Control de calidad en citología"). Sin embargo, se considera que la transición a cribado con determinación de VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos que participan en el cribado primario de cáncer de cuello uterino. Esta transición de citología a prueba VPH es altamente recomendable y está justificada por las ganancias en la calidad y validez del cribado.

Recomendación 2

Cribado mediante el uso conjunto de citología y prueba de VPH-AR cada 5 años (co-test) (opción aceptable).

Justificación

La realización del co-test cada 5 años conlleva los beneficios de la prueba de VPH-AR antes referidos. La realización conjunta de dicha prueba con la citología no aporta mayor be-

neficio en la detección de lesiones (sensibilidad) ni aumento del intervalo de cribado. Algunos métodos de detección de VPH-AR no permiten determinar si la muestra es inadecuada o negativa por ausencia o escaso material, con lo que no es posible diferenciar entre un resultado negativo o falsamente negativo debido a la toma de la muestra. En estos casos, clínicamente excepcionales, el co-test aporta mayor tranquilidad si la citología es negativa y adecuada para la valoración. Recientemente, la guía americana para la prevención del CCU aconseja el cribado mediante co-test cada 5 años a las mujeres entre 30 y 65 años. El principal argumento para proponer el co-test frente a la prueba de VPH sin citología se justifica por la previsible baja adherencia entre los profesionales a la hora de incorporar un cambio tan profundo en un sistema de cribado oportunista con las consecuentes implicaciones sanitarias y económicas.

Aplicabilidad

En España, el cribado del CCU es mayoritariamente oportunista (basado en la citología cada 3 años) y en una tercera parte se realiza en un entorno privado. La prueba de VPH raramente se utiliza en el cribado primario como prueba única, y su uso más generalizado se basa en la selección de las alteraciones citológicas menores (ASCUS) y en el seguimiento postratamiento. Un cambio tan significativo en la pauta de cribado, con la incorporación de la prueba de VPH y un incremento del intervalo de cribado de 3 a 5 años, tiene importantes implicaciones sanitarias y económicas (tanto en el ámbito público como en el privado) y exige la remodelación y adaptación de los laboratorios de citopatología. Globalmente, el co-test no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH y se consigue la confianza y aceptación por parte de los profesionales que participan en un cribado oportunista. En un entorno de cribado poblacional, con disponibilidad de recursos y adecuada implementación de la prueba de VPH, el co-test no debería recomendarse, ya que la evidencia disponible confirma la ventaja de la prueba de VPH-AR como método único en el cribado de mujeres entre 30 y 65 años¹²¹.

Cribado en subgrupos especiales

Mujeres con histerectomía previa

Recomendación

- Las mujeres con histerectomía por patología benigna deben finalizar el cribado tras la histerectomía.
- Las mujeres con histerectomía previa por CIN deben continuar tras los 2 primeros años de controles negativos el seguimiento o cribado durante un periodo mínimo de 20 años.

Justificación

El cribado después de una histerectomía previa por motivo diferente de CIN o CCU no está justificado, ya que el cáncer primario de vagina es el menos frecuente del tracto genital (0,69 casos por 100.000)¹²³. Su frecuencia es muy inferior al cáncer de vulva y es equiparable al cáncer de mama en el varón o al cáncer de pene. Dos estudios que incluyeron más de 10.000 mujeres histerectomizadas por procesos benignos

hallaron, tras un seguimiento de hasta 20 años, una tasa de alteraciones citológicas inferior al 1% y ningún caso de cáncer de vagina^{124,125}. Otros dos estudios semejantes tampoco hallaron casos de cáncer invasor, y el diagnóstico de un reducido número de casos de lesión escamosa intraepitelial vaginal no supuso ningún beneficio para estas pacientes^{126,127}.

Por tanto, independientemente de la edad, las pacientes sometidas a histerectomía sin antecedentes de CIN2+ no deben ser cribadas para la detección de cáncer de vagina con ninguna técnica. No es preciso disponer de un cribado previo negativo, y una vez interrumpido, no debería retomarse por ningún motivo, incluso aunque la mujer refiera cambio de pareja sexual⁴⁷.

Mujeres con antecedente de neoplasia cervical intraepitelial de grado 2

Recomendación

Las mujeres con antecedente de CIN2+ que han sido tratadas, tras los 2 primeros años de controles con co-test negativos, deben realizar el cribado rutinario durante un periodo mínimo de 20 años.

Justificación

Las mujeres con antecedente de CIN2+ tratado o con resolución espontánea en los últimos 20 años siguen teniendo un riesgo de sufrir un CCU entre 5 y 10 veces mayor que la población general^{128,129}. Por esta razón, en muchos países se recomienda el seguimiento más frecuente en los primeros años postratamiento y seguir con cribado citológico cada 3 años o con prueba de VPH o co-test cada 5 años hasta los 20 años, independientemente de que la mujer haya cumplido los 65 años^{47,69,130}.

Mujeres inmunodeprimidas

Recomendación

- Citología anual a partir de los 21 años.
- A los 30 años:
 - Co-test trienal en mujeres con linfocitos CD4 \geq 200 cl/ μ l o con tratamiento antirretroviral activo.
 - Co-test anual si los linfocitos CD4 están por debajo de 200 cl/ μ l o no hay tratamiento antirretroviral.

Justificación

Las pacientes con inmunodepresión congénita o adquirida, como consecuencia de tratamientos farmacológicos (que se han sometido a algún trasplante de órganos, con enfermedades sistémicas, inflamatorias o autoinmunes que requieran inmunosupresión crónica) o las pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son muy susceptibles a la infección persistente por VPH y, por tanto, tienen un alto riesgo de desarrollar lesiones precursoras o CCU. Existe una gran prevalencia de VPH-AR en estas poblaciones (con frecuencia superior al 30%) y una elevada proporción de alteraciones citológicas¹³¹⁻¹³³. Estos datos han fundamentado el cribado con citología repetida a intervalos de 1 año¹³⁴.

Un estudio reciente demuestra que las mujeres VIH positivas con citología y prueba de VPH negativas (co-test) seguidas durante 5 años presentan una tasa de lesiones cervicales

pre malignas similar a la observada en mujeres VIH negativas¹³⁵. El elevado valor predictivo negativo de la prueba de VPH-AR permite, en mujeres inmunodeprimidas con co-test negativo, prescindir con seguridad del control anual.

En pacientes VIH con recuento de linfocitos CD4 \leq 200 cel/ μ l, el control debe ser más estricto. En un análisis multivariante, el recuento bajo de linfocitos CD4 se comportó como el factor predictivo independiente más potente de infección por VPH-AR en este grupo poblacional¹³⁶.

Por otra parte, el curso clínico de la infección VPH y el riesgo asociado de desarrollar CIN en mujeres VIH positivas en tratamiento antirretroviral tienden a ser los mismos que en las mujeres VIH negativas¹³⁷.

Pruebas de selección ante resultados anormales del cribado

Citología

Existe evidencia de que el cribado primario exclusivo con prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH) o combinado con la citología (co-test) detecta un mayor número de lesiones intraepiteliales de alto grado y reduce de forma significativa la incidencia de cáncer de cuello uterino (CCU) en comparación con el cribado basado exclusivamente en la citología^{44,116,121,138-141}.

La elevada sensibilidad de las pruebas de VPH condiciona la detección de muchas mujeres con resultados positivos que en realidad son portadoras de una infección VPH sin lesión cervical subyacente. Muchos estudios demuestran que la mayoría de las mujeres con prueba de VPH positiva presentan una citología negativa¹⁴². Aproximadamente el 4% de las mujeres mayores de 30 años presentan una prueba de VPH positiva y una citología negativa¹⁴³.

Por tanto, se ha propuesto realizar una citología (preferentemente "réflex" en los casos en los que se realizó una toma en medio líquido) como estrategia de selección de las pacientes con prueba de VPH positiva.

Los casos con prueba de VPH positiva y citología anormal (\geq células escamosas atípicas de significado incierto [ASCUS]) deben ser remitidos a unidades de colposcopia.

Los casos con prueba de VPH positiva y citología negativa constituyen un subgrupo especial con un riesgo relativamente bajo de lesión cervical (se estima que la posibilidad de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 [CIN2+] a los 5 años es aproximadamente del 10%)¹⁴⁴. Por una parte, la relativa baja incidencia de lesiones no justifica remitir a colposcopia inmediata a todas las mujeres^{142,143}, pero, por otra, dado que el riesgo es similar al que presentan las mujeres con ASCUS y prueba de VPH positiva o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL)¹⁴⁴, es necesario establecer protocolos específicos de estudio que permitan seleccionar adecuadamente a las pacientes con riesgo.

Prueba de detección del virus del papiloma humano positiva

Estudio diferido mediante prueba VPH

Realizar una prueba VPH a los 12 meses ha demostrado una sensibilidad para detectar lesiones CIN2+ comparable a la

colposcopia inmediata¹⁴⁵. La guía de la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical) y la *American Cancer Society* (Asociación Americana del Cáncer) indican remitir a colposcopia los casos que presenten una prueba de VPH positiva (infección persistente)^{47,96,146}. La principal ventaja de realizar la prueba VPH o el co-test al año es la significativa reducción del número de colposcopias (reducción de coste y sobrediagnóstico/sobretatamiento). Los principales inconvenientes son: 1) retraso en el diagnóstico de un pequeño porcentaje de mujeres con CIN2+ (esperar un año niega el beneficio de la mayor sensibilidad de la prueba de VPH respecto a la citología); 2) ansiedad de las mujeres que, ante una prueba de cribado anormal, deben esperar un año antes de conocer su verdadera situación, y 3) posible pérdida del seguimiento.

Estudio inmediato mediante otras técnicas moleculares

Delante de una prueba VPH positiva diferentes estudios proponen la realización inmediata de una serie de técnicas moleculares. En todas estas estrategias la positividad de la prueba indica la realización inmediata de colposcopia, mientras que la negatividad permite aconsejar únicamente el seguimiento.

Genotipado del virus del papiloma humano

Existen diferentes métodos que permiten la detección específica del ADN ARN de los tipos 16 y 18, y algunos también del genotipo 45. Los casos positivos para alguno de estos genotipos se remiten inmediatamente a colposcopia, mientras que los positivos para el resto de tipos se remiten a co-test al año^{142,147}. Esta opción también la recomiendan la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* y la *American Cancer Society*^{47,96}. Actualmente, en la práctica asistencial es la única indicación de genotipado y en algunos estudios ha demostrado una elevada capacidad para detectar CIN2-3¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Sin embargo, la repetición de la prueba de captura de híbridos al año ha demostrado, en algunos estudios, ser más sensible que la tipificación del VPH-AR^{151,152}. En general, los datos de los estudios en pacientes con ASCUS indican que las pruebas que permiten genotipar son más específicas que la captura de híbridos para la identificación de CIN2+, pero menos sensibles⁴⁴.

Otros marcadores moleculares

Aunque los datos disponibles son escasos, la evidencia de que algunas pruebas para la detección del ARN mensajero (mARN) de los genes virales E6 y E7 como APTIMA® proporcionan una sensibilidad similar a la de la captura de híbridos con mejor especificidad en pacientes con LSIL y ASCUS^{44,153-156}, indican que estas pruebas pueden ser de utilidad en el grupo de mujeres con prueba de VPH positiva y citología negativa. Es importante tener en cuenta que no todas las pruebas comerciales basadas en la detección de E6 y E7 tienen la misma sensibilidad y especificidad^{44,153-156}.

Otro marcador molecular prometedor desarrollado en los últimos años es el análisis de la metilación de los promotores de CADM1 y MAL¹⁵⁷, aunque son necesarios más estudios para confirmar su posible utilidad en las pacientes

con resultado positivo para la prueba del VPH con citología negativa.

Recientemente se ha evidenciado que algunos biomarcadores se pueden detectar inmunohistoquímicamente y, por tanto, pueden evaluarse en un examen citológico. La p16 como marcador único aumenta la sensibilidad y la especificidad para la detección de lesiones premalignas en comparación con la citología convencional¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Sin embargo, la presencia de células normales positivas para p16 obliga a utilizar criterios morfológicos¹⁶¹. Por ello, recientemente se ha propuesto la detección simultánea de p16 y Ki67 (tinción dual) en una misma célula epitelial cervical como marcador sustitutivo de la desregulación del ciclo celular secundaria a la infección transformante por VPH. Una ventaja adicional de la tinción dual p16/Ki67 es que no precisa de interpretación morfológica de las características nucleares, por lo que se considera positiva cualquier citología con al menos una célula con tinción citoplasmática para p16 (marrón) y tinción nuclear para Ki67 (roja). Actualmente, la p16 aislada para citología está retirada del mercado y se ha reemplazado por la tinción dual.

La tinción dual p16/Ki67 en citología constituye, por tanto, una de las pruebas más prometedoras para identificar lesiones cervicales premalignas¹⁶²⁻¹⁷¹. En la actualidad se han publicado diez estudios en los que, a pesar de las notables diferencias en los criterios de inclusión, se observa una sensibilidad y especificidad muy altas (aproximadamente del 90 y del 80%, respectivamente). La sensibilidad es significativamente mejor en las muestras preparadas con ThinPrep® que en extensiones convencionales o preparadas con SurePath®¹⁶⁴.

La tinción dual p16/Ki67 ha demostrado ser particularmente útil en la selección de las pacientes con citología de ASCUS y LSIL y en casos con prueba de VPH positiva y citología negativa¹⁶⁷. La alta sensibilidad y especificidad se observa especialmente en mujeres mayores de 30 años, pero también por debajo de esta edad (a pesar de la elevada frecuencia de infecciones VPH transitorias en este colectivo). Un estudio destaca que la valoración de criterios morfológicos e inmunohistoquímicos incrementa de forma notable la especificidad de la técnica, lo que puede ser especialmente útil en mujeres jóvenes¹⁶⁶.

Conclusiones

- El riesgo de CIN2+ a los 5 años en mujeres con prueba de VPH positiva y citología negativa es aproximadamente del 5-10%. Remitir a todas las pacientes para estudio colposcópico inmediato comporta un coste elevado (económico y de sobrediagnóstico/sobretretamiento). Es necesario establecer protocolos específicos para la selección de dichas pacientes.
- No existe consenso sobre cuál es la mejor opción para estas mujeres. Las estrategias que presentan mejores resultados son:
 - Prueba VPH a los 12 meses.
 - Estudio inmediato con técnicas moleculares para seleccionar a las pacientes positivas que se remiten directamente a colposcopia o las negativas que se realizan un control al cabo de un año.

- Genotipado del ADN o del ARN de los tipos 16 y 18 (y posiblemente también el 45).
- Prueba para la detección del mRNA de los genes virales E6 y E7.
- Tinción dual p16/Ki67.

Recomendación

Ante una prueba de VPH positiva y citología negativa se admiten las siguientes estrategias:

- Prueba VPH al año (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Prueba molecular inmediata, preferentemente realizada en el material de la toma previa (medio líquido) (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).
 - Genotipado VPH 16/18 y opcional para el VPH 45.
 - Prueba de mRNA E6/E7.
 - Citología con tinción dual p16/Ki67.

Conducta clínica

- Según el resultado de la prueba VPH al año:
 - Prueba VPH positiva: remitir a colposcopia.
 - Prueba VPH negativa: remitir a cribado rutinario.
- Según el resultado de la prueba molecular realizada “réflex” utilizada (genotipado, mRNA E6/E7 o citología con tinción dual):
 - Positiva: remitir a colposcopia.
 - Si la colposcopia confirma lesión intraepitelial: protocolo específico.
 - Si la colposcopia es negativa: co-test al año.
 - Negativa: realizar co-test al año.

La figura 4 representa el algoritmo de actuación ante la prueba de VPH positiva y citología negativa.

Apéndices

Estandarización de la terminología de las lesiones cervicales premalignas

Las lesiones escamosas intraepiteliales causadas por el virus del papiloma humano (VPH) son morfológicamente idénticas en todas las localizaciones del tracto ano-genital inferior en ambos sexos (cuello uterino, vagina, vulva, ano, región perianal y pene). Con el objetivo de establecer una terminología uniforme para esta patología, el *College of American Pathologists* (Colegio Americano de Patólogos, CAP) y la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, ASCCP) convocaron en marzo de 2012 una conferencia conjunta con 35 organizaciones relacionadas. Consensuaron un sistema de nomenclatura histopatológica, denominado LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*), que pretende reflejar los conocimientos actuales sobre la biología de la infección VPH, utilizar de manera óptima los biomarcadores disponibles y facilitar una comunicación clara entre los diferentes especialistas médicos implicados¹⁷².

Los principios generales en que se fundamenta el proyecto LAST son cinco:

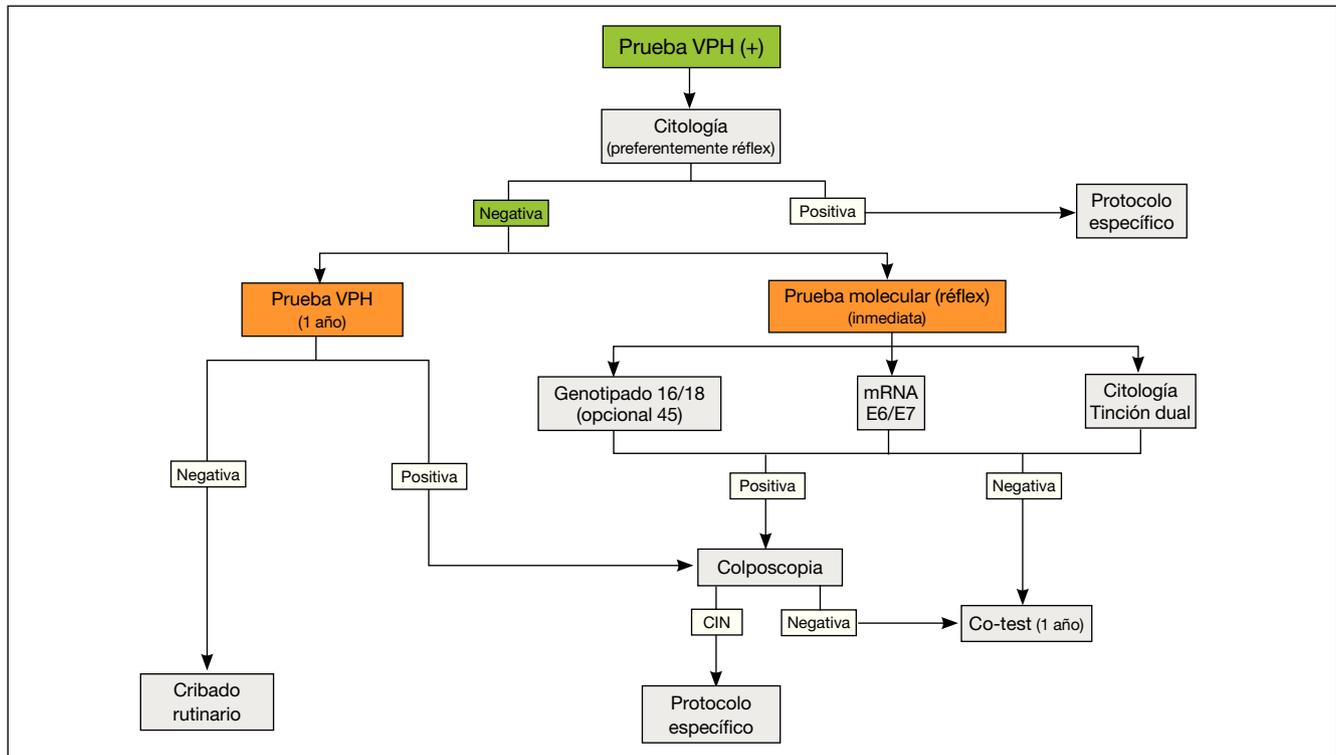


Figura 4 Algoritmo de actuación clínica en mujeres con prueba de detección del virus del papiloma humano positiva. CIN: neoplasia cervical intraepitelial; mRNA: ácido ribonucleico mensajero; VPH: virus del papiloma humano.

- En las diferentes localizaciones epiteliales, las lesiones escamosas relacionadas con el VPH tienen una misma realidad biológica.
- Cada muestra citológica o histológica es solo una representación parcial de la realidad biológica del paciente.
- Cuantas más muestras o datos estén disponibles, más precisa será la evaluación de la realidad biológica del paciente.
- La realidad biológica es una representación del riesgo actual de cáncer y, en menor medida, del riesgo posterior de progresión a cáncer.
- Los diversos diagnósticos pueden mejorar considerando conjuntamente la terminología diagnóstica con las categorías biológicamente pertinentes y el empleo de marcadores biológicos.

Esta realidad biológica debe tenerse bien presente al establecer la conducta terapéutica en las lesiones intraepiteliales¹⁷².

Actualmente, se acepta que la neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (CIN1) es la expresión histológica de una infección productiva y autolimitada por VPH que sigue su misma historia natural y regresa espontáneamente. Sin embargo, es importante establecer un seguimiento estricto de estas mujeres, pues existe el riesgo de que no se haya detectado inicialmente una lesión de alto grado. Por otra parte, la CIN3 es una auténtica neoplasia intraepitelial con un elevado potencial de progresión y se reconoce como la lesión precursora necesaria del cáncer de cuello uterino (CCU). Contrariamente, el significado biológico de la CIN2 está mal definido, ya que, en su evolución, tanto puede regresar como progresar.

La terminología LAST clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) asociadas al VPH en dos grados: lesiones de bajo grado (LSIL) y lesiones de alto grado (HSIL). La clasificación emplea, por tanto, la misma terminología utilizada para el resultado citológico en el sistema de Bethesda, así como criterios semejantes. Los criterios histopatológicos que definen a estas lesiones son¹⁷²:

- **LSIL**: proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales, incluyendo aumento del tamaño nuclear, membrana nuclear irregular e incremento de la relación núcleo/citoplásmica. Hay poca maduración del citoplasma en el tercio inferior del epitelio, pero la maduración comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Las figuras mitóticas están presentes solo en la parte inferior del epitelio. Además, puede observarse la presencia de coilocitosis, el efecto citopático característico de la infección por VPH. La coilocitosis se caracteriza por multinucleación, agrandamiento nuclear y pleomorfismo acompañado por halos perinucleares, sin las características de una lesión de alto grado.
- **HSIL**: proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales, incluyendo aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular e incremento de la relación núcleo/citoplásmica, acompañada de figuras de mitosis. Hay poca o nula diferenciación citoplasmática en los tercios medio y superficial del epitelio. Las figuras mitóticas no se limitan al tercio inferior del epitelio y se pueden encontrar en la parte media y/o superficial.

Una contribución importante de la terminología LAST es que se propone la utilización de la misma terminología (LSIL y HSIL) para todas las lesiones escamosas intraepiteliales asociadas a la infección por VPH independientemente de su localización en el cuello uterino, la vulva, la vagina, el ano, la región perianal o el pene. La terminología LAST acepta que la información se puede complementar con la terminología clásica “neoplasia intraepitelial” (IN) y la sigla correspondiente a su localización (cuello uterino CIN, vagina VaIN, vulva VIN, ano AIN, perianal PAIN y pene PeIN), acompañada de la graduación (-IN1, 2 o 3).

Modelos económicos en la evaluación de las estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino en España

Predecir el impacto poblacional de un programa de cribado de cáncer de cuello uterino (CCU) es complejo; asimismo, es prácticamente imposible evaluar todas las posibles combinaciones de parámetros y asunciones desde el punto de vista empírico.

La combinación de estrategias de prevención primaria y secundaria implica una mayor dificultad en la evaluación, dado que la vacunación y el cribado se aplican a diferentes edades, pueden requerir recursos económicos de diversas procedencias (aunque están sujetos a cuestiones operacionales conjuntas) y necesitan diferentes grados de infraestructura.

Los análisis de coste-efectividad, que pueden resultar muy útiles para predecir este impacto, consisten en programar modelos matemáticos que simulen de la forma más fidedigna posible la historia natural del virus del papiloma humano (VPH) y del CCU para evaluar los beneficios sanitarios y los costes económicos de diferentes estrategias de prevención (fig. 5).

Varios países con programas de cribado en marcha han evaluado el coste-efectividad de la vacunación VPH y de diversas estrategias de cribado teniendo en cuenta diferentes parámetros. Las conclusiones más importantes de dichos estudios se describen a continuación.

Coste-efectividad de la vacuna frente al virus del papiloma humano

Prácticamente, todas las evaluaciones económicas indican que la vacunación frente al VPH en países desarrollados es coste-efectiva en niñas preadolescentes, a pesar de la gran diversidad

de datos epidemiológicos, programas de cribado, asunciones en la vacunación y diferente metodología empleada.

Los modelos de simulación calculan el coste medio y la efectividad media de las diferentes estrategias de prevención. Habitualmente, los análisis de coste-efectividad son comparativos y se expresan mediante las razones de coste-efectividad incrementales (ICER), que se calculan como la diferencia en costes dividida entre la diferencia en efectividad entre una estrategia de prevención y la siguiente estrategia menos costosa:

$$ICER = \frac{\text{Costes estrategia 1} - \text{Costes estrategia 2}}{\text{Efectividad estrategia 1} - \text{Efectividad estrategia 2}}$$

Así pues, las unidades de estos ICER son la moneda en que se realiza el análisis dividido entre la unidad en que se mide la efectividad, por ejemplo, euros por año de vida ganado ajustado por calidad de vida (€/QALY) de una estrategia respecto a otra. Así, cuando la estrategia que se evalúa es menos efectiva y más costosa se descarta, y cuando es más efectiva a un coste menor se considera una buena opción. Para el resto de los casos, los ICER suelen compararse con un umbral de coste aceptable que no tiene un valor universal. Aun así, en los países desarrollados, este umbral se encuentra entre los 20.000 €/QALY y los 30.000 €/QALY o 50.000 €/QALY, y en Estados Unidos hasta los 100.000 \$/QALY. La figura 6 muestra las ICER de la vacunación del VPH en diferentes países, y para aquellos con más de un estudio se muestra el rango. Observamos que, salvo un estudio, todos se encuentran por debajo de los 50.000 €/QALY y la mayoría por debajo de los 30.000 €/QALY.

Estrategias de cribado coste-efectivas con la introducción de la vacunación frente al virus del papiloma humano

La introducción de la vacunación frente al VPH ha obligado a la revisión de los programas de cribado en aquellos países donde ya había programas en funcionamiento. Las principales cuestiones se han centrado en el carácter organizativo del cribado, la edad de inicio y final, la frecuencia y la prueba de cribado más adecuada.

Cribado organizado frente a oportunista

Tanto los programas de cribado oportunista como los organizados pueden lograr una reducción del CCU, sin embargo,

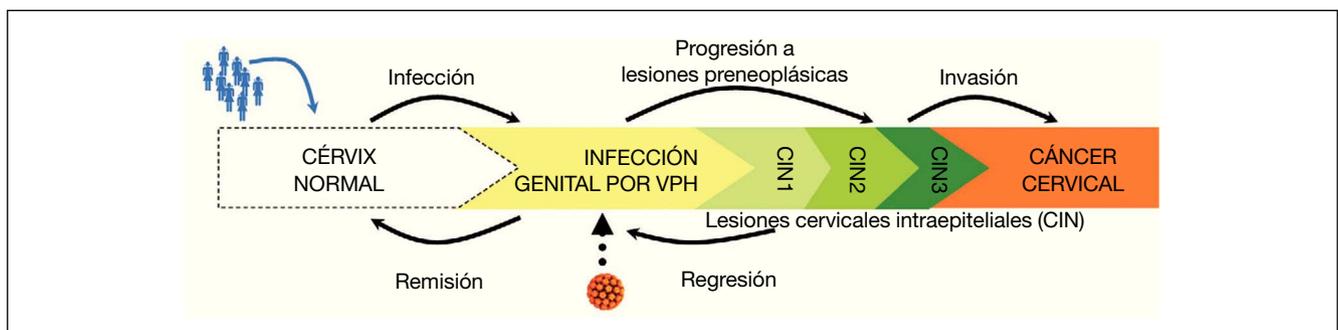


Figura 5 Esquema de un modelo matemático que simula la historia natural del virus del papiloma humano y el cáncer de cuello de útero.

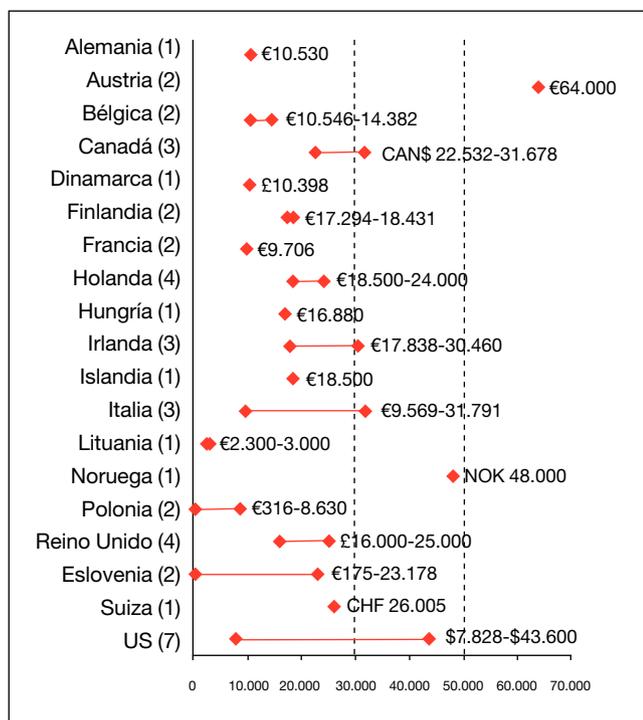


Figura 6 Coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano en países con programas de cribado. Se indica el número de estudios y el rango de las razones de coste-efectividad incrementales (ICER) para cada país. Las líneas discontinuas verticales indican los umbrales usuales de coste aceptables en los países desarrollados.

los cribados organizados son más equitativos, efectivos y eficientes. El cribado oportunista confía en que las mujeres asistan a una revisión ginecológica por voluntad propia, lo cual condiciona que la efectividad del cribado varíe de una región a otra, o que se criba a algunas mujeres con más frecuencia de la necesaria aunque estas tengan bajo riesgo de presentar un CCU. Esto conlleva, habitualmente, que este tipo de cribado sea menos efectivo y que consiga una menor reducción en la incidencia de CCU. Además, en el cribado oportunista no puede haber una previsión de los beneficios esperados de prevención de la carga de enfermedad y hay una mínima capacidad de monitorización o evaluación, y por tanto su impacto en salud es incierto y las garantías de calidad son cuestionables.

El mejor ejemplo para mostrar la conveniencia de un programa organizado es el caso de Finlandia, donde mantienen un cribado organizado desde el año 1963 en mujeres entre 30 y 60 años que se realiza con una frecuencia de 5 años. La reducción en la incidencia y mortalidad se estimó en un 80% entre 1963 y 1990, con una cobertura del 70%. Un estudio caso-control de Suecia, que comparó mujeres con y sin historia previa de CCU, mostró que el riesgo relativo de padecer este cáncer entre las mujeres que habían participado en programas de cribado organizado era del 0,25 (IC 95%, 0,13-0,18) y del 0,57 (IC 95%, 0,30-1,06) para aquellas mujeres con un cribado oportunista¹⁷³.

Algunos estudios han evaluado el coste-efectividad de los programas oportunistas frente a los organizados, concluyendo que estos últimos son mucho más eficientes. Por ejemplo, el estudio de Simonella y Canfell de 2013 evalúa el impacto

de las recomendaciones del intervalo de cribado durante el periodo de cribado organizado y oportunista en Australia (bi-anual durante el cribado organizado), Nueva Zelanda (trianual durante el cribado organizado) e Inglaterra (trianual o penta-anual durante el cribado organizado) (tabla 8).

Antes de la introducción del cribado organizado, las tasas de mortalidad por CCU eran mayores en Nueva Zelanda, Inglaterra y Gales, en comparación con Australia. Durante el periodo de cribado oportunista, la mortalidad por CCU disminuyó un 24% en Australia y un 10% en Inglaterra y Gales entre las mujeres de 20-69 años, y no se observó ningún cambio significativo en Nueva Zelanda. Sin embargo, analizando los resultados por grupos de edad, esta disminución solo era visible en el grupo de mujeres mayores (50-69 años), mientras que en el grupo de mujeres más jóvenes (20-45 años) se observaba un aumento de la mortalidad. Una vez implementado el cribado oportunista, la mortalidad por CCU se redujo en una magnitud similar en todos los grupos de edad en los tres países.

El estudio anterior mide la mayor y menor efectividad en términos sanitarios del cribado sin tener en cuenta los costes. La figura 7 corresponde a un estudio realizado en Hong Kong en el que se evaluó tanto el impacto sanitario como el económico de diferentes estrategias de cribado¹⁷⁵. Para ello, los autores utilizaron un gráfico donde en el eje vertical se sitúa el impacto en la salud (en este caso, la esperanza de vida) y en el eje horizontal el coste de las diferentes estrategias. Las estrategias más eficientes, aquellas situadas más a la izquierda y más arriba, forman la curva de eficiencia. Las estrategias que se encuentran bajo la curva de eficiencia son menos efectivas y además, o bien cuestan más o bien son menos coste-efectivas que las que se encuentran en la misma curva. En este estudio se concluye que un cribado oportunista es más costoso y menos efectivo que un programa organizado cada 3, 4 o 5 años¹⁷⁵.

Finalmente, un estudio realizado en Estados Unidos muestra el impacto de la reducción del riesgo de CCU por un hipotético cribado oportunista u organizado en diferentes

Tabla 8 Impacto del cribado en la reducción de la mortalidad según un cribado oportunista frente a organizado en Nueva Zelanda, Australia e Inglaterra¹⁷⁴

País (año de implementación)	Grupos de edad	Cribado oportunista	Cribado organizado cada 3 años
Nueva Zelanda (1991)	20-69 años	5%↓	47%↓
	20-49 años	35%↑	48%↓
	50-69 años	28%↓	47%↓
Australia (1991)	20-69 años	24%↓	44%↓
	20-49 años	22%↑	41%↓
	50-69 años	34%↓	47%↓
Inglaterra y Gales (1998)	20-69 años	10%↓	39%↓
	20-49 años	3%↑	41%↓
	50-69 años	25%↓	38%↓

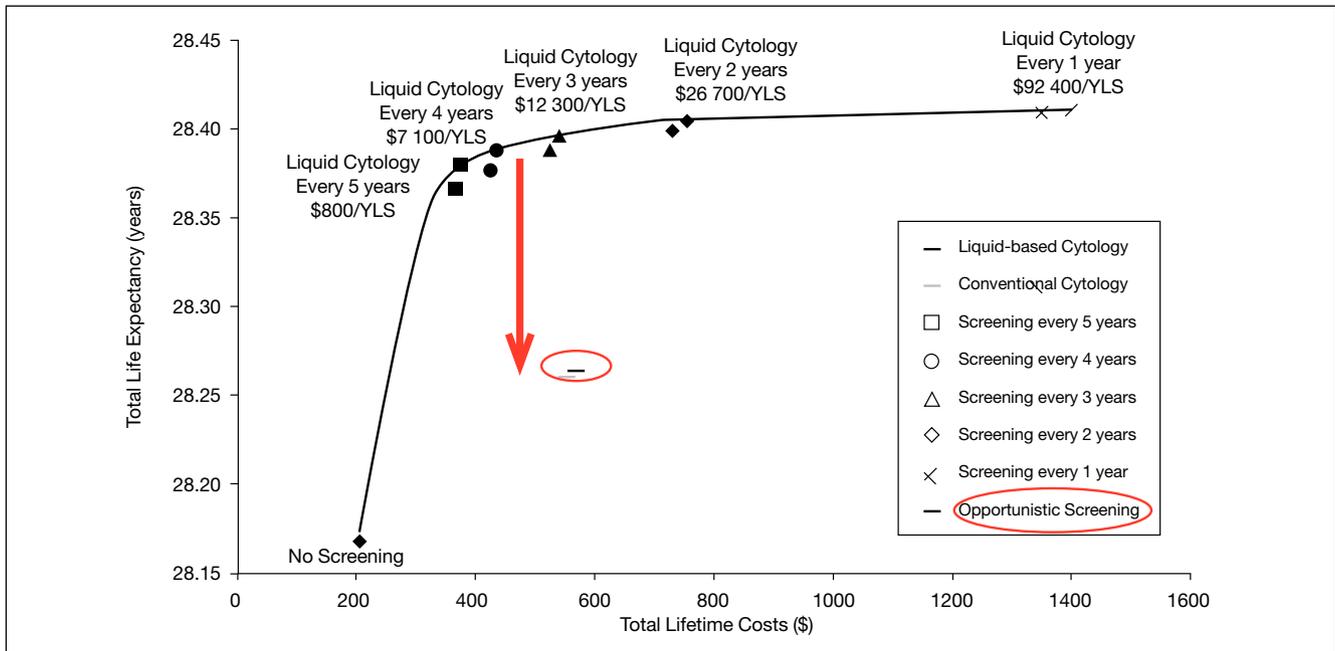


Figura 7 Curva de eficiencia de estrategias de prevención en Hong Kong. Las estrategias más eficientes forman la curva de eficiencia, y aquellas que se encuentran bajo la curva son menos efectivas y además, o bien cuestan más o son menos coste-efectivas que las que se encuentran en la misma curva¹⁷⁵.

etnias¹⁷⁶. Suponiendo que tendrían acceso al cribado oportunista el 75% de las mujeres de raza blanca pero solo un 25% de las mujeres de los grupos más desfavorecidos, observamos en la figura 8A que la reducción es desigual entre etnias, beneficiando a las mujeres de raza blanca. Sin embargo, si pensamos en un cribado organizado que cubre el 50% de todas las mujeres, en la figura 8B observamos que la reducción es más equitativa, y en general mayor, para todas las etnias.

Así pues, aunque el cribado oportunista puede reducir el CCU, es menos eficiente que el cribado organizado y favorece desigualdades con el consiguiente impacto en la salud incierto; además, su calidad es cuestionable.

Edad de inicio y finalización del cribado

El CCU es muy poco prevalente en mujeres menores de 30 años; por tanto, iniciar el cribado en mujeres muy jóvenes podría representar un gasto innecesario. Varios estudios de coste-efectividad que han evaluado diferentes estrategias de cribado variando la edad de inicio concluyen que empezar el cribado antes de los 25/30 años incrementa los costes para obtener pocos beneficios en salud.

Este hecho se observa claramente en la figura 9, que corresponde a un análisis de coste-efectividad realizado en España⁶⁵. La figura muestra la incidencia de CCU en ausencia de cribado en comparación con un cribado organizado con cobertura del 90% mediante citología anual y citología cada 6 meses para la selección de los resultados ASCUS según diferentes edades de inicio y final del programa. Se observa que la incidencia de CCU oscila ligeramente según la edad de inicio del cribado.

Sin embargo, dado que la esperanza de vida en España es alta, se observa que ampliar la edad de cribado podría dar como resultado una importante disminución en la incidencia de CCU. Los autores concluyen que empezar el cribado antes

de los 30 años reduce de forma insignificante la incidencia, aunque el coste total por mujer se incrementa considerablemente (1.776 € si se comienza a los 18 años frente a 1.137 € si se inicia a los 30 años), con un número similar de procedimientos diagnósticos. En cambio, prolongar la edad de cribado por encima de los 50 años tiene una gran influencia en la prevención de la incidencia en edades avanzadas.

Frecuencia de cribado

Otro tema recurrente y consistente en los estudios de modelización de la historia natural del VPH y del CCU que evalúan diferentes estrategias de cribado es la frecuencia de cribado. La mayoría de los estudios muestran que a medida que aumenta la frecuencia, la relación coste-efectividad se incrementa drásticamente debido a una mayor detección de anomalías cervicales transitorias y las correspondientes lesiones CIN de bajo grado. Estas lesiones transitorias se observan principalmente en mujeres más jóvenes, lo que reafirma el punto anterior en que el retraso del cribado hasta los 25-30 años es una estrategia más eficaz para reducir la mortalidad por cáncer.

La figura 10 muestra el efecto de modificar la frecuencia de cribado citológico en mujeres vacunadas mediante una curva de eficiencia¹⁷⁷. Las estrategias situadas más a la izquierda y abajo son menos costosas, pero también menos eficientes; por tanto, cuanto más a la derecha y arriba nos movemos, más aumentan los costes y los beneficios sanitarios. El cribado a intervalos de 4, 3 y 2 años (primera, segunda y tercera estrategia de la izquierda) está cercano, con un aumento relativamente constante entre ellos tanto de costes (movimiento a la derecha, líneas rojas) como de beneficios en salud (movimiento hacia arriba, líneas azules). Sin embargo, el cribado a intervalos de un año (estrategia de la derecha) se aleja, aumentando considerablemente los costes con un ligero incremento en la efectividad.

Prueba de cribado

El cribado organizado con citología es una política sanitaria eficaz para la prevención del CCU. Sin embargo, numerosos ensayos clínicos han investigado el uso de pruebas para la detección del ADN del VPH como prueba primaria o adyuvante a la citología. Actualmente, la evidencia establece que la duración del efecto protector de una prueba del VPH negativa es el doble en un cribado basado en la prueba del ADN del VPH que en el cribado basado en la citología, lo que conlleva que los intervalos de cribado se puedan extender de forma segura a 5 o 6 años. Además, debido a su mayor sensibilidad, es una buena herramienta para utilizar como cribado primario en mujeres mayores de 30 años. No es recomendable en mujeres más jóvenes, dado que las infecciones por VPH en estas edades son muy comunes, aunque la mayoría se resuelven espontáneamente en un máximo de 2 años. La citología, en cambio, es una buena herramienta para la estratificación de riesgo de las mujeres VPH positivas.

En el ámbito de las evaluaciones económicas, un gran número de estudios han investigado la relación coste-efectividad de la prueba de detección del ADN del VPH en

comparación con la citología. Uno de los estudios más recientes demuestra que en la mayoría de los escenarios analizados, el cribado mediante la prueba del VPH es más coste-efectivo⁴⁸. La figura 11 muestra la curva de eficiencia para diferentes estrategias de cribado en Noruega, con resultados similares¹⁷⁸. Los autores concluyen que el cribado citológico que se utiliza actualmente en Noruega es menos efectivo y más costoso que las estrategias que usan la citología en mujeres jóvenes y cambian a cribado con VPH como prueba primaria en mujeres mayores de 34 años.

Sin embargo, la información clave que se deriva de los estudios económicos es que los parámetros que más influyen en el coste-efectividad son el precio de la prueba del ADN del VPH y la prevalencia del VPH. Como la prevalencia de VPH es dependiente de la edad, se puede maximizar el coste-efectividad evitando el cribado mediante la prueba del VPH a mujeres jóvenes, como ya se ha comentado. El precio, por supuesto, no se conoce hasta que no se emite la licitación para su compra, pero sobre la base de la experiencia con las vacunas, el coste en licitaciones a nivel nacional para la vacunación organizada es aproximadamente una quinta parte del coste de las vacunas para el uso privado.

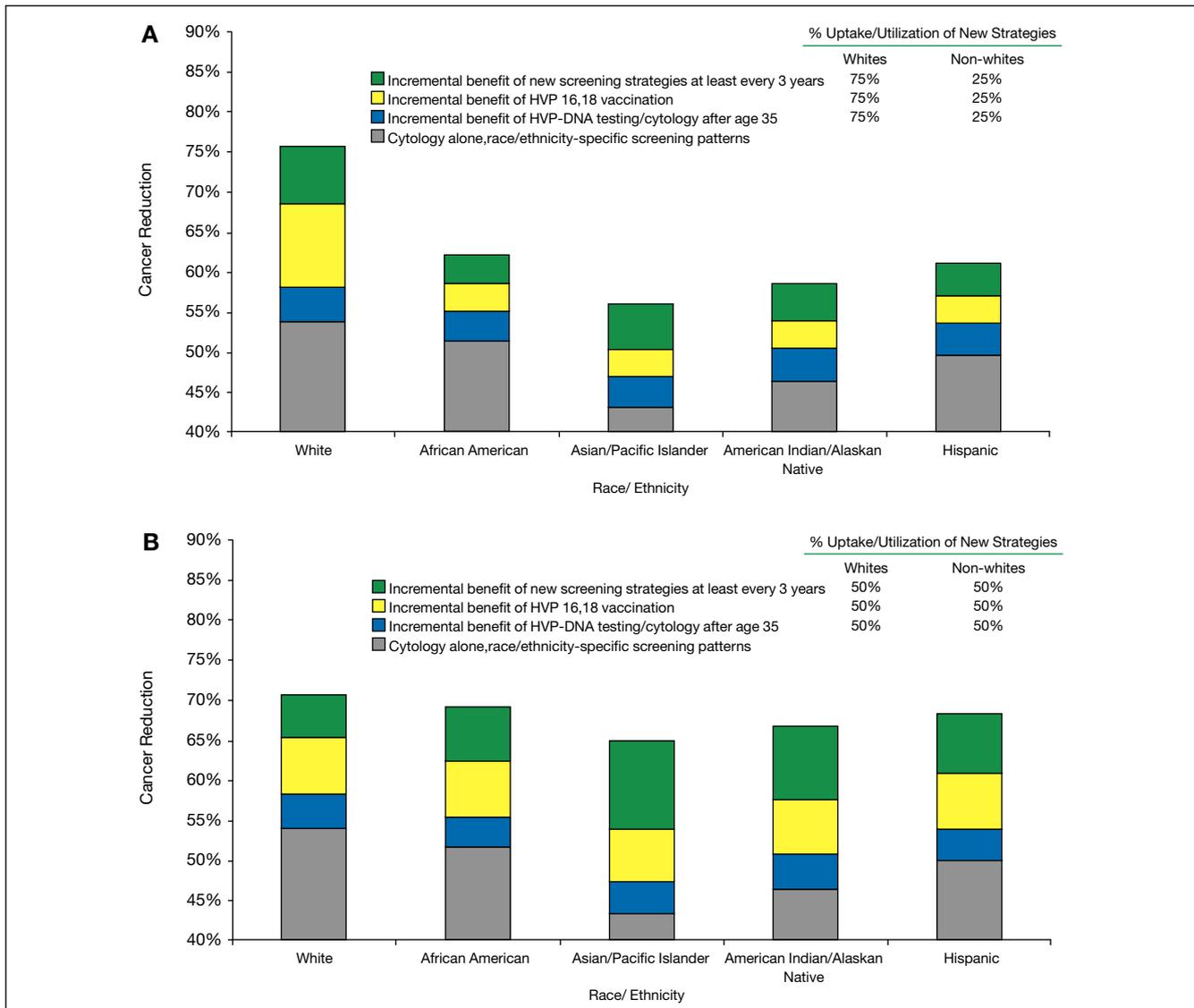


Figura 8 Impacto de un cribado equitativo o desigual entre diferentes etnias en Estados Unidos¹⁷⁶.

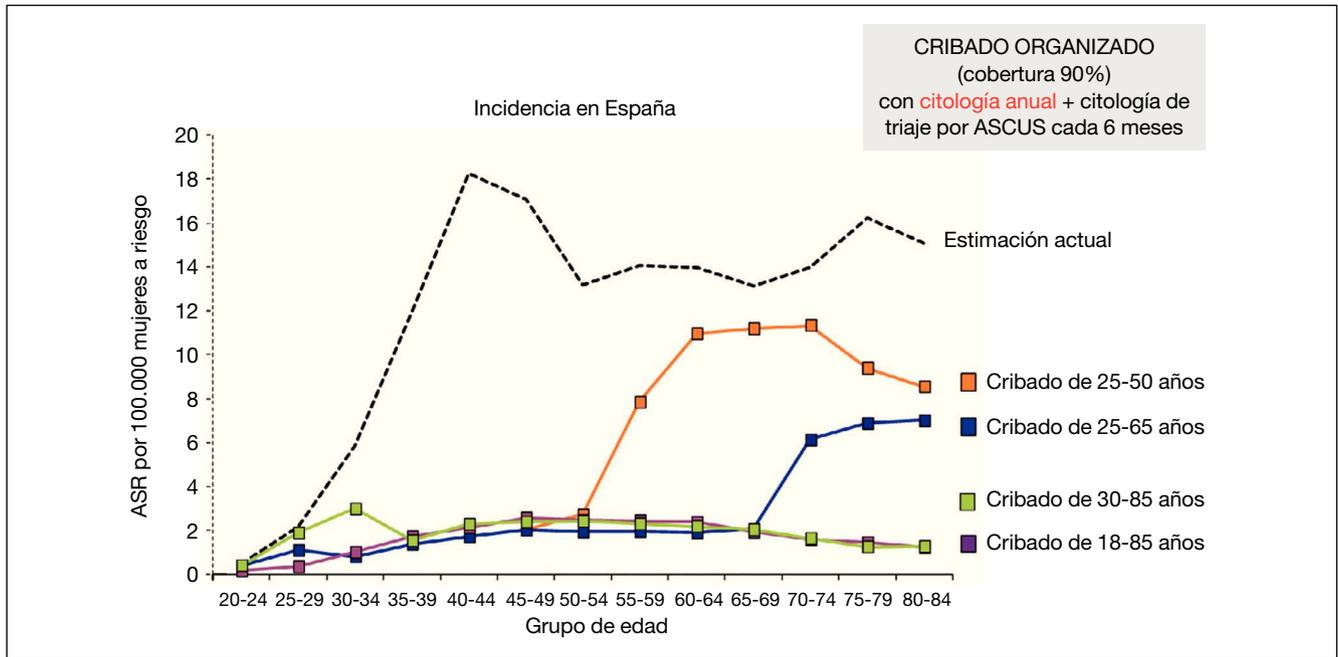


Figura 9 Incidencia de cáncer de cuello uterino según la edad de inicio y final del cribado. La estrategia evaluada corresponde a un cribado organizado con una cobertura del 90% mediante citología anual y citología cada 6 meses para triaje de los resultados ASCUS.

ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto.

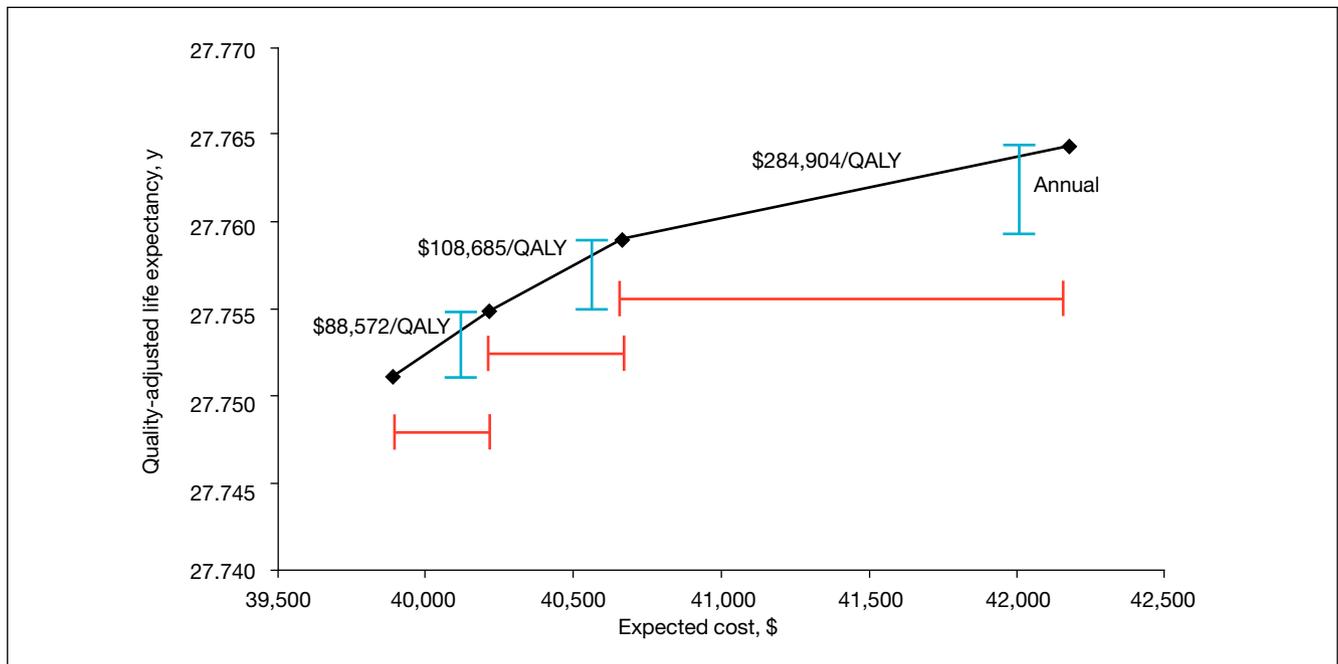


Figura 10 Curva de eficiencia para evaluar el efecto de la modificación en la frecuencia del cribado citológico en mujeres vacunadas. Los diamantes representan la citología cada año, 2 años (caso base), 3 y 4 años. El eje horizontal representa el coste total esperado de la estrategia de vacunación y el eje vertical la esperanza de vida en años ajustada por calidad. Las razones de coste-efectividad incrementales que representan el aumento de la frecuencia de la citología en las mujeres vacunadas se muestran numéricamente por encima de la curva de eficiencia¹⁷⁷.

Coste-efectividad de las estrategias de prevención en España

En el año 2010, Díaz et al evaluaron el coste-efectividad en España de diferentes estrategias de cribado tanto en presencia como en ausencia de la vacunación del VPH⁶⁵. En este

estudio no se evaluó como prueba primaria el uso del ADN del VPH, aunque según los estudios en el resto de Europa (véase la sección Prueba de cribado), posiblemente su utilización sería más efectiva y coste-efectiva que las propuestas en este artículo.

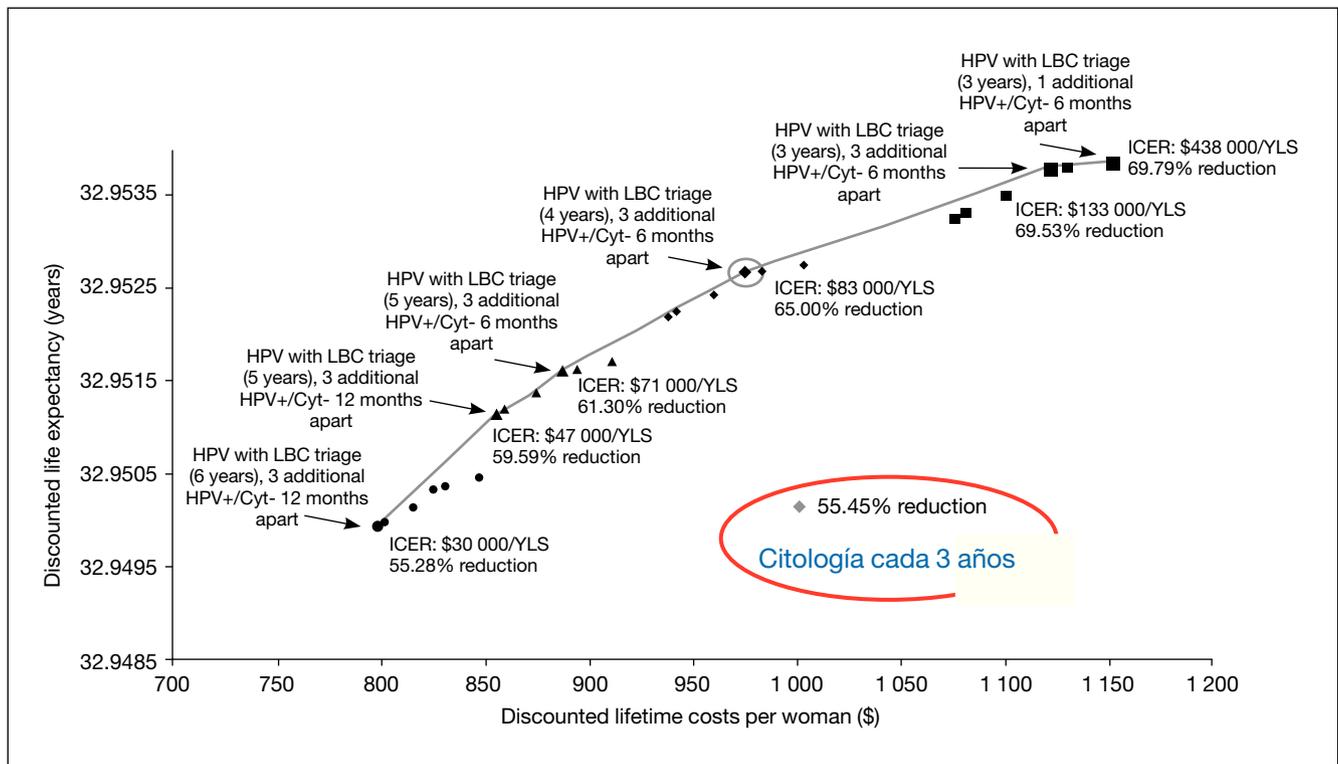


Figura 11 Curva de eficiencia que señala el equilibrio entre los costes y los beneficios. Se muestra la esperanza de vida descontada, los costes totales, la reducción del riesgo de cáncer y las razones de coste-efectividad incrementales de diferentes estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino en mujeres de 34 años o mayores. Las estrategias más eficientes forman la curva de eficiencia y aquellas que se encuentran bajo la curva son menos efectivas y, además, o bien cuestan más o son menos coste-efectivas que las que se encuentran en la misma curva¹⁷⁸.

Los resultados más importantes del estudio fueron los siguientes:

- Un cribado organizado puede derivar en una mayor reducción de la incidencia de CCU, independientemente de la vacunación por VPH, y especialmente si el cribado incorpora la prueba de detección del ADN del VPH.
- Si se incluye la vacunación por VPH, las reducciones en la incidencia son mayores que si solo se utiliza el cribado.
- Dada la baja incidencia en mujeres menores de 30 años, el cribado de mujeres jóvenes incrementa los costes con poco beneficio sanitario. Sin embargo, el cribado en mujeres mayores de 50 años conlleva una mayor disminución de la incidencia.
- Un intenso y largo seguimiento de las mujeres con resultado de ASCUS no contribuye a una reducción de los casos de CCU, pero sí incrementa los costes hasta un 25%.
- La forma más eficiente y coste-efectiva de cribar a las mujeres en España sería un cribado organizado cada 4-5 años a partir de los 30 años hasta los 65 años, incorporando la prueba de detección del ADN del VPH como triaje para los resultados ASCUS o en combinación con la citología convencional que permita diferentes prácticas en mujeres jóvenes y en mujeres mayores.

El estudio también estimó los costes de cada mujer para las diferentes estrategias de cribado. Por ejemplo, un cribado de solo citología cada 3 años de los 25 a los 65 años cos-

taría unos 1.233 € por mujer; en cambio, pasar a una estrategia de vacunación con cribado cada 5 años de los 30-65 años que incorpore la prueba del ADN del VPH para la selección de pacientes con citología de ASCUS costaría unos 984 € por mujer. Además de una reducción en los costes, este cambio conllevaría una mayor reducción en el riesgo de cáncer, tal como se muestra en la figura 12.

En España hay más de 3,1 millones de niñas menores de 14 años que anualmente deberían vacunarse contra el VPH. El modelo de Díaz et al predice que en España se evitaría un caso de CCU vacunando a 198 niñas menores de 14 años y se evitaría una muerte asociada a CCU vacunando a 287 niñas, suponiendo un 90% de cobertura de la vacunación y una eficacia del 100% para los tipos de VPH 16/18 con protección de por vida. Aun así, hay más de 20,8 millones de mujeres mayores de 14 años de edad que probablemente no recibirán la vacuna contra el VPH. A pesar de los esfuerzos de cribado actuales, en España el 3-4% de las mujeres cribadas tendrán alguna anomalía citológica y se diagnosticarán *de novo* unos 2.000 casos de CCU invasor cada año. Las estrategias que incluyen programas organizados que se inician alrededor de los 30 años y hasta los 65 años, que sostienen intervalos superiores a los 3 años y que incorporan la prueba del ADN del VPH, son actuaciones altamente coste-eficaces que se están implementando progresivamente en Europa (se han aprobado en Holanda y están en proceso de aprobación en Suecia, Finlandia e Italia).

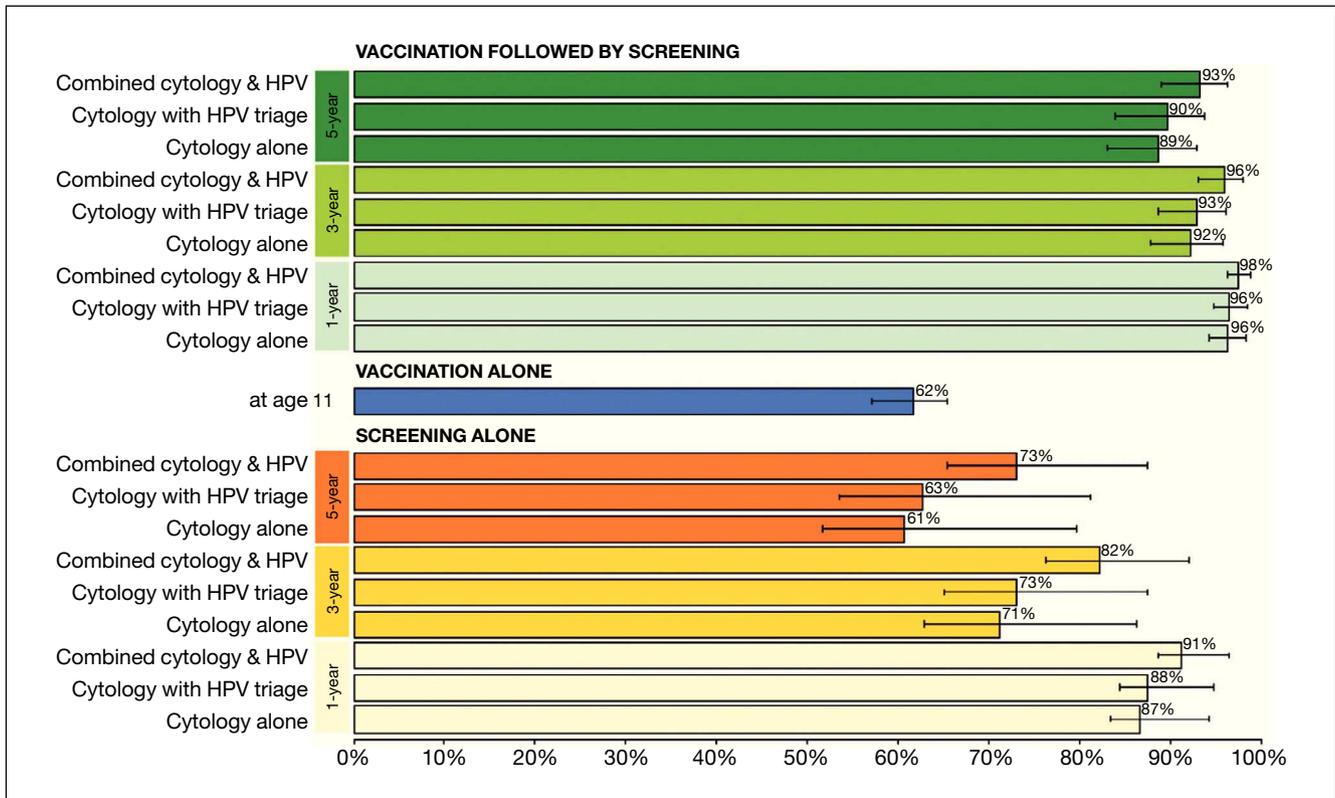


Figura 12 Reducción del riesgo de padecer cáncer de cuello de útero para diferentes estrategias que incluyen la variación de la prueba primaria, la frecuencia de cribado y si incluye o no la vacunación por virus del papiloma humano (VPH). Observamos que las estrategias de solo cribado, en general, son menos efectivas que las estrategias que combinan cribado y vacunación. El cambio de frecuencia es más acusado en las estrategias que solo incluyen cribado. Se muestra la reducción promedio del riesgo de cáncer de cuello uterino. La longitud de las barras representa la media y las barras de error representan los valores mínimo y máximo. En orden ascendente se muestran las estrategias de solo cribado, solo vacunación y por último la combinación de ambas según los intervalos de 1, 3 y 5 años. Se asume que el cribado comienza a la edad de 25 años durante toda la vida y la edad de cambio de prueba primaria se produce a los 35 años de edad. Tanto la cobertura del cribado como de la vacunación se supone que es del 100% y la eficacia contra el VPH 16/18 es del 100% con protección de por vida. Nota: solo citología (citología convencional con repetición de citología para el triaje de células escamosas atípicas de significado incierto [ASCUS]), citología con VPH de triaje (citología convencional seguida de la prueba del ADN del VPH para el triaje de ASCUS), combinación de citología y VPH (citología convencional en mujeres jóvenes mediante la prueba del ADN del VPH para el triaje de ASCUS y cambio a los 35 años a la prueba del ADN del VPH como prueba primaria en combinación con citología).

Coloscopia y biopsia dirigida

La detección de una prueba de cribado cervical positiva implica, en un alto porcentaje de casos, la práctica de una coloscopia y una posible biopsia dirigida.

La coloscopia informa del patrón arquitectónico del epitelio y clasifica cada imagen anormal según presente alteraciones mínimas (cambios menores o grado 1), graves (cambios mayores o grado 2) o muy graves (sugestiva de carcinoma) de acuerdo con las características definidas en la clasificación internacional de la *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC)*¹⁷⁹. La biopsia dirigida permite obtener un diagnóstico histológico de confirmación, siendo la combinación de coloscopia y biopsia la referencia para valorar la exactitud de la técnica.

Evaluación de los criterios colposcópicos

Un estudio sobre la capacidad de la coloscopia para predecir el diagnóstico histológico valoró la significación histológica de cada una de las diversas imágenes colposcópicas, así

como de aspectos como la topografía y el tamaño de las lesiones, en una serie de 3.040 pacientes con citología de cribado anormal (Hammes et al, 2007). Los hallazgos clasificados como “cambios mayores o grado 2” tuvieron el mayor valor predictivo positivo (VPP) para neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN2+): 1) epitelio acetoblanco denso (73,7%), 2) mosaico grosero (33,3%), 3) punteado grosero (53,8%) y 4) vasos atípicos (62,5%). Los “cambios menores” tuvieron un VPP muy bajo para CIN2+: 1) epitelio acetoblanco plano (7,4%), 2) mosaico fino (2,4%) y 3) punteado fino (1,7%). Ni la positividad parcial o la negatividad al yodo como hallazgos únicos ni el pólipo se relacionaron con ninguna lesión. Sin embargo, algunos cambios colposcópicos clasificados como hallazgos varios o misceláneos tuvieron un considerable VPP para CIN2+: condilomas (37,5%) y queratosis (25%). Otras características colposcópicas como la localización de la lesión dentro de la zona de transformación fueron un predictor significativo de CIN2+ (OR: 8,60; IC 95%, 1,2-63,4). Esta característica demostró ser un predic-

tor independiente en el análisis multivariado (Hammes et al, 2007). Por último, el tamaño de la lesión fue otro predictor significativo de mayor grado lesional. Las lesiones colposcópicas con un tamaño superior al 50 o al 75% de la superficie del exocérvix tenían una mayor probabilidad de corresponder a CIN2+ en comparación con las lesiones más pequeñas (OR: 3,45; IC 95%, 1,2-10,5 y OR: 3,91; IC 95%, 1,4-10,9, respectivamente). Estos resultados concuerdan con los descritos previamente por otros autores sobre el significado de la extensión y topografía de las lesiones cervicales^{180,181} y se han incluido en la nueva terminología de la IFCPC¹⁷⁹.

Evaluación diagnóstica de la colposcopia y la biopsia dirigida

Un metaanálisis de nueve publicaciones valoró la exactitud diagnóstica de la colposcopia con biopsia para dos valores de corte diferentes: 1) cuello uterino normal frente a cuello uterino anormal y 2) cuello uterino normal-lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) frente a CIN2/3-carcinoma. Para diferenciar el epitelio normal del que presenta cualquier anomalía, la colposcopia-biopsia ofrece una elevada sensibilidad (95%; IC 95%, 87-99), pero una baja especificidad (45%; IC 95%, 23-87). La especificidad mejora considerablemente cuando el corte se realiza entre cuello uterino normal-LSIL frente a CIN2/3-carcinoma (67%; IC 95%, 30-93), si bien se observa una discreta reducción en la sensibilidad (79%; IC 95%, 64-99) (Mitchell et al, 1998). Estos datos dan validez a la clasificación de las características colposcópicas de cambios menores y mayores.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de treinta y dos estudios que incluye 7.873 resultados emparejados de biopsia dirigida por colposcopia/histología definitiva en una pieza de exéresis cervical o histerectomía. El metaanálisis de los cuatro estudios en los que el diagnóstico histológico de la exéresis se realizó inmediatamente después de la biopsia dirigida por colposcopia evidencia que la sensibilidad de la biopsia dirigida con resultado de CIN1+ para detectar lesiones CIN2+ fue de 81,4% (IC 95%, 77,6-85,1) y la especificidad de 63,3% (IC 95%, 49,2-77,4)¹⁸².

La sensibilidad de la colposcopia-biopsia aumenta significativamente cuando se toman dos o más biopsias en lugar de una ($p < 0,01$). La frecuencia con la que los colposcopistas toman dos o más biopsias en vez de una varía según el profesional (clasificados de mayor a menor número de biopsias se hallan: enfermeras colposcopistas, ginecólogos generales, residentes de ginecología oncológica y ginecólogos oncológicos) ($p < 0,01$)¹⁸³.

En definitiva, los resultados previamente expuestos consolidan la colposcopia con biopsia como la técnica de elección para diagnosticar y orientar la terapéutica de las lesiones intraepiteliales. La colposcopia es muy sensible para la detección de lesiones precursoras del CCU, sin embargo es poco específica, ya que las imágenes colposcópicas anormales no siempre corresponden a lesiones intraepiteliales. Es imprescindible una formación específica en patología del tracto genital inferior y colposcopia, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, para que dicha técnica presente el mayor grado de eficacia y seguridad¹⁸⁴.

Métodos de determinación del virus del papiloma humano

Clasificación y bases moleculares

Los virus del papiloma humano (VPH) son un conjunto de virus pertenecientes a la familia de los *Papovaviridae* que infectan la piel y las mucosas. Aproximadamente unos 45 tipos de VPH infectan a las mucosas. Según su capacidad oncogénica, se subclasifican en virus de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), grupo integrado por unos 15 tipos que se detectan en los carcinomas invasores, y virus de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR). Tanto los VPH-AR como los VPH-BR pueden detectarse en las lesiones intraepiteliales. La detección de tipos de VPH-AR en una lesión intraepitelial supone un cierto riesgo de desarrollar una neoplasia invasora. Aunque los VPH-BR pueden causar algún cáncer¹⁸⁵, la asociación es tan infrecuente que, desde el punto de vista clínico, únicamente interesa detectar los VPH-AR.

Como característica común, todos los VPH están constituidos por una cápside proteica y una cadena de ADN de 8.000 pares de bases que se divide en una región L (o de expresión tardía, del inglés *late*), que codifica las proteínas de la cápside, y unas regiones E (o de expresión temprana, del inglés *early*), que codifican diversas proteínas estructurales. Dos de los genes virales E (E6 y E7) codifican para oncoproteínas. Las oncoproteínas E6 y E7 están reguladas por otra proteína E2. La acción oncogénica de E6 se realiza mediante la interferencia con p53, lo que impide que la célula revise su ADN antes de la siguiente división y entre en apoptosis en caso de anomalías. E7 interfiere con pRb, de forma que la célula está en constante división. Por tanto, las células infectadas por tipos de VPH-AR son susceptibles de adquirir un fenotipo neoplásico, ya que la división constante y la ausencia de revisión de su ADN favorecen la acumulación de mutaciones. Si además existe integración del ADN viral con el ADN de la célula huésped, es más probable que dicha célula adquiera el fenotipo proliferativo, ya que con la integración se produce la rotura del ADN viral por la zona de E2, con lo que E2 deja de sintetizarse y, por tanto, se pierde por completo el control de la acción de E6 y E7.

A continuación se describen más detalladamente los métodos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense como métodos de cribado del CCU junto con la citología^{98,142,186}.

Métodos en los que no se realiza amplificación

Captura de híbridos

La captura de híbridos (Hibryd Capture® 2 o HC2) es el método más contrastado y experimentado y que cuenta con mayor número de referencias en la literatura médica (unas 8.000). Esta técnica de hibridación utiliza una secuencia complementaria de ARN, en lugar de ADN, lo que le confiere una alta sensibilidad. Este método solo se aplica sobre células en suspensión, no permitiendo su uso en muestras tisulares. Se trata de un método no automatizado que permite detectar la presencia de 13 tipos de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) sin indicar el genotipo específico. El marcaje de los híbridos se realiza mediante un producto luminescente, de modo que para la lectura se utiliza un luminó-

metro. El resultado es, por tanto, cualitativo (positividad o negatividad para VPH-AR) y también semicuantivo (intensidad de la reacción medida en unidades relativas de luz [URL]), lo que significa una estimación de la carga viral o cantidad de virus presente en una muestra determinada^{187,188}. Este método es muy adecuado para el cribado por su alta sensibilidad clínica. Debido a que es la técnica más contrastada, muchos autores recomiendan utilizar el HC2 como patrón modelo para realizar estudios comparativos de los nuevos métodos de cribado⁹⁸. Sin embargo, es un método relativamente poco reproducible en la llamada “zona gris”, que afecta a los resultados alrededor del punto de corte (positivo/negativo). Parece que esto se debe, al menos en parte, a un número no despreciable de reacciones cruzadas con VPH-BR¹⁸⁹ que dan lugar a un pequeño número de falsos positivos. No obstante, este aspecto parece ser poco importante desde la perspectiva del cribado poblacional^{189,190}.

Cervista®

Es una técnica automatizada de detección del VPH basada en la hibridación que únicamente permite analizar muestras de citología líquida, de modo que no puede utilizarse en muestras tisulares. Detecta la presencia de 14 tipos de VPH-AR en tres grupos diferentes (Mix 1: 51, 56, 66; Mix 2: 18, 39, 45, 59, 68, y Mix 3: 16, 31, 33, 35, 52, 58). Tras la extracción del ADN se aplica el test de Cervista®, que realiza la lectura mediante un método denominado *invader*, basado en una reacción luminiscente. El resultado informa de la positividad o negatividad para VPH-AR, pero no de la carga viral. Es muy sensible y adecuado para el cribado. No existe experiencia en lo referente a la llamada zona gris, pero no se conocen reacciones cruzadas con VPH-BR. Para tipificar los VPH presentes debe procederse a una segunda prueba¹⁸⁹.

Métodos en los que se realiza amplificación del ADN vírico (métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa)

Estos métodos se basan en la amplificación del ADN del virus mediante la aplicación de unos cebadores (*primers* en inglés) complementarios de secuencias del ADN vírico, en ciclos de altas y bajas temperaturas y gracias a la acción de polimerasas del ADN, para obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular partiendo de un mínimo. Estas técnicas pueden utilizarse en cualquier tipo de muestra, como células en suspensión, células sobre portaobjetos o cortes de muestras histológicas. Estos métodos son extraordinariamente sensibles, pero pueden tener problemas de especificidad, dado que ocasionalmente se detectan secuencias similares pero no exactas al ADN problema (falsos positivos).

Cobas® 4800

Se trata de un método comercializado de detección del VPH basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y disponible para material conservado para citología en medio líquido, no pudiendo utilizarse material histológico procesado en parafina. Es un método automatizado que informa si la muestra es positiva o negativa para VPH-AR y, en casos positivos, indica si está presente el VPH 16, el VPH 18 u otro de los siguientes VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). La técnica proporciona

información sobre carga viral. Muestra una elevada sensibilidad clínica, por lo que es adecuada para su utilización en el cribado poblacional. En los resultados positivos no se han observado reacciones cruzadas con VPH-BR¹⁹¹.

Métodos de detección de ARN-virus del papiloma humano

Aptima®

Aptima® es un sistema automatizado que permite la detección de 14 tipos de VPH-AR mediante análisis del ARN mensajero viral de las oncoproteínas E6 y E7 en citología en medio líquido. En los estudios publicados, el método ha demostrado ser tan sensible como Hibryd Capture® 2, Cervista® y Cobas® 4800, pero algo más específico. Está aprobado por la FDA y validado en la plataforma Panther como co-test y para la selección de las citologías de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS)^{44,192}.

Control de calidad en la determinación del virus del papiloma humano

Las diferentes pruebas de detección de virus del papiloma humano (VPH) presentan distinta sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y nivel de estandarización. Cualquier prueba de VPH debe validarse teniendo en cuenta la detección de lesiones de alto grado (lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o neoplasia cervical intraepitelial de grado 2) y utilizando como *gold standard* el diagnóstico histológico. Con este objetivo, un grupo de expertos internacional redactó unas guías de validación para las nuevas pruebas de detección de VPH en el cribado poblacional⁹⁸ que deberían aplicarse antes de su introducción asistencial.

El control de calidad en la determinación de VPH en relación con el cribado no es estrictamente necesario si se utilizan métodos aprobados por la *Food and Drug Administration* estadounidense y/o validados clínicamente para dicha utilidad⁹⁸. Sin embargo, es aconsejable realizar controles de reproducibilidad entre laboratorios, en especial testando los casos dudosos con todas las técnicas existentes y que se han definido como zona gris. Se trata de testar periódicamente algunos casos dudosos o discordantes y también casos claramente positivos y negativos para calcular la tasa de reproducibilidad del método dentro y fuera de cada laboratorio mediante el acuerdo interobservador o intraobservador (valores de kappa situados por encima de 0,61).

Todavía no se ha establecido el número de casos que deberían someterse a dicho control de calidad, aunque parece evidente que los casos que deberían incluirse son tanto los claramente positivos como los negativos o dudosos.

Además, deberían realizarse controles de calidad combinados con el resultado de la citología, teniendo en cuenta que la tasa de casos con determinación de virus de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) positiva entre las mujeres con citología de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) debería ser de al menos un 30%. Otros autores estiman que este porcentaje debería estar entre el 40 y el 50%. Esta misma tasa habría de calcularse para los casos de células escamosas atípicas H (ASC-H), dado que algunas sociedades recomiendan realizar determinación de VPH en casos de ASC-H en pacientes mayores de 50 años. Asimismo, deberían

reevaluarse todas las citologías negativas con resultado VPH-AR positivo, proceso que contribuye al control de calidad de la citología.

Control de calidad en citología

El Consejo de la Unión Europea recomienda la implementación de un control de calidad en todos los niveles involucrados en los programas de cribado del cáncer de cuello uterino en Europa³⁴.

Con objeto de prevenir y minimizar los posibles errores que pudieran cometerse en el estudio citológico, todo centro de diagnóstico de anatomía patológica, aparte de la certificación adecuada que se ajuste al cumplimiento de la normativa nacional y autonómica vigente (p. ej., la orden 2095/2006 de la Comunidad Autónoma de Madrid), deberá disponer de los siguientes manuales y protocolos:

- Manual de procedimientos y técnicas ajustados a su personal y equipamiento.
- Tratamiento y protección de datos, sistema de archivo y manual actualizado del sistema informático, así como un documento de seguridad en el que se establezcan las medidas, las normas y los procedimientos encaminados a garantizar el nivel de seguridad exigido para la protección de datos del paciente, tanto en las muestras para estudios de lesiones ginecológicas como en las muestras de cribado.
- Registros relativos al cribado:
 - Entrada de muestras que refleje, como mínimo, los datos de filiación de los pacientes, el médico solicitante del estudio, la fecha de recepción de la muestra y la identificación del responsable del alta de cada entrada.
 - Salidas de material biológico y registro de devoluciones.
 - Programa de control de calidad interno.
 - Programa de control de calidad externo.
 - Mantenimiento de aparatos y equipos.
 - Quejas y reclamaciones.
 - Salida de los informes.

Las recomendaciones europeas instan a establecer un nexo entre el registro de muestras del cribado ginecológico y los registros de tumores³⁴.

Programa de control de calidad

En todo centro diagnóstico de citopatología se recomienda la implantación de un programa de garantía de calidad que incluya las actuaciones que se describen en los siguientes epígrafes.

Elaboración de protocolos de actuación

Dichos protocolos deben elaborarse en todas las fases del estudio.

Fase prediagnóstica

Incluye la calidad de la técnica y de los procedimientos con la monitorización del manejo y preparación de muestras; incluye los siguientes apartados:

- Cumplimentación adecuada de las solicitudes de estudio.
- Transporte de las muestras al centro de diagnóstico.

- Identificación correcta e unívoca de las muestras.
- Preparación de las muestras para el estudio microscópico.
- Calidad de la tinción.

Fase diagnóstica

Se deberán comprobar periódicamente los siguientes indicadores:

- *Número de muestras insatisfactorias.* La evaluación de la idoneidad de la muestra (más de 10.000 células escamosas en citología convencional o 5.000 en citología en medio líquido) se considera uno de los factores más importantes en el control de calidad de la citología. Las tasas oscilan entre el 0,3 y el 1% de las muestras, variando según el método de preparación utilizado⁸⁸. Se sabe que con más frecuencia las muestras insatisfactorias provienen de pacientes con lesiones de alto riesgo cuando se comparan con un grupo control de muestras satisfactorias¹⁹³.
- *Número de muestras citológicas repetidas.* Aquellas en las que se ha recomendado repetir la muestra o se ha enviado a colposcopia.
- *Número de muestras estudiadas por el citotécnico.* La gestión del laboratorio debe perseguir la eficiencia diagnóstica mediante el equilibrio entre la reducción del tiempo de cribado por parte del citotécnico (aumento de la productividad y el control del gasto) y la calidad de la interpretación. Aunque la FDA acepta un límite superior de 100 preparaciones diarias por citotécnico en el cribado diario (8 h) cuando se utiliza la citología en medio líquido, y lo incrementa a 200 cuando se acompaña del análisis de imagen, estudios recientes¹⁹⁴ han demostrado que la fatiga cuando se sobrepasa el umbral de 80 preparaciones diarias con citología convencional o de 100 muestras con citología en medio líquido y análisis automático de imágenes, aumenta significativamente el número de falsos negativos medidos como disminución en la detección de lesiones de alto grado (HSIL) y ASCUS. Como media, se estima que el número de citologías cérvico-vaginales que un citotécnico debe revisar al día, sin que esté sometido a sobrecarga de trabajo, es de 10 casos por hora (5 o 6 min por preparación). En los hospitales esta actividad suele alternarse con otras, como la asistencia al patólogo en la realización de punciones, la enseñanza o labores administrativas relacionadas con los informes (codificación, etc.), sumando un total de 50-60 casos al día. En cualquier caso, no se recomienda el cribado de más de 80 muestras ginecológicas diarias (8 h de jornada con un máximo de 6 h de cribado) por citotécnico con el criterio aceptado por la FDA y la *International Academy of Cytology* (Academia Internacional de Citología). En caso de introducir técnicas nuevas como la citología en medio líquido o la lectura automatizada, cada centro diagnóstico debe ajustar su plantilla y monitorizar la variación de falsos negativos. En un escenario de citología de selección o "réflex" tras cribado primario por VPH, el número máximo de citologías por citotécnico debería ser menor.
- *Precisión e idoneidad de los diagnósticos emitidos.* Se monitoriza principalmente con la correlación citohistológica y con los resultados del doble cribado citológico y resultado de la prueba de VPH.
- *Uniformidad de la terminología.* Se debe utilizar la terminología del sistema Bethesda 2001³⁴.

- *Control de los tiempos de emisión de resultados.* Por parte del citotécnico y el citopatólogo (inferior a 6 semanas en conjunto).

Fase posdiagnóstica

Se analizará:

- La transcripción correcta de los informes.
- La distribución de los informes.
- El mantenimiento de archivos de muestras de citología en medio líquido, preparaciones microscópicas e informes. Las preparaciones de citologías cérvico-vaginales sin anomalías morfológicas en células epiteliales ni otras anormalidades neoplásicas se archivarán durante un mínimo de 3 años, y las que contengan anomalías en las células epiteliales u otras alteraciones neoplásicas 10 años, contando a partir de la fecha del diagnóstico.
- Los informes se archivarán durante un mínimo de 10 años.

Programa de control interno de calidad

Este tipo de programa es necesario para reducir los errores en el manejo e interpretación de las muestras. Dentro de este se incluirán las siguientes actuaciones:

- *Doble cribado de un porcentaje de citologías negativas.* Se considera como estándar de calidad el segundo cribado, prospectivo, llevado a cabo por un supervisor de citotécnicos o por un patólogo, de al menos un 10% de los casos negativos interpretados por cada citotécnico con citología convencional. Muchos laboratorios revisan porcentajes mayores (hasta un 30%) con el objetivo de garantizar un menor número de falsos negativos¹⁹³. Los casos deben seleccionarse de manera aleatoria y han de incluir un porcentaje importante de casos de alto riesgo, así como citologías insatisfactorias. Otras alternativas al 10% prospectivo, que actualmente se utilizan en muchos centros para incrementar el número de falsos negativos corregidos, son la revisión rápida precribado/poscribado del 100% de los casos y la selección automatizada del control de calidad. La revisión rápida (1 min) del 100% de las muestras reduce el número de falsos negativos¹⁹⁵. No se han definido criterios para el control de calidad con lectura automatizada.
- *Revisión de todas las muestras citológicas previas en casos con HSIL+.* La normativa estadounidense (*Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA 88*) requiere también el doble cribado retrospectivo de las citologías de los últimos 5 años en pacientes con HSIL+¹⁹³. Esta práctica no suele afectar al manejo del paciente y se considera indispensable para la monitorización de la calidad del centro y con fines formativos. El tipo de doble cribado y la posible corrección del informe en casos de discrepancias deben estar protocolizados en un documento interno en el registro de calidad del centro.
- *Revisión de todas las muestras previas anormales* en casos con citología negativa en seguimiento.
- *Revisión de todas las citologías negativas en casos con VPH-AR positivo.*
- *Correlación citohistológica.* Es el punto crítico de control, ya que la citología no ofrece un diagnóstico definitivo, el cual se consigue con el estudio histológico. Por tanto, la histología es el *gold standard* para el control de calidad

citológico y colposcópico y para los programas de cribado³⁴. La correlación histológica proporciona un mecanismo de monitorización excelente de la calidad interpretativa de la citología¹⁹⁶. En general, se utiliza la terminología CIN, en consonancia con las recomendaciones europeas¹⁹⁷. La correlación citohistológica puede ser retrospectiva o durante la revisión de la muestra. En caso de correlación retrospectiva, se recomienda que se realice a intervalos cortos (p. ej., trimestralmente).

El *College of American Pathologists* (Colegio Americano de Patólogos, CAP) ha observado una importante variabilidad en la práctica y resultados entre diferentes laboratorios de citología¹⁹⁶. Por ello, se recomienda:

- *Revisión de la información clínica en casos de discrepancia diagnóstica.* La principal causa de discrepancia entre citología e histología reside en un error de la toma de la muestra, factor que, a pesar de las enormes innovaciones realizadas en los campos de la citología y de la ginecología, sigue siendo constante en citología ginecológica y es la causa de hasta el 85% de falsos negativos y del 95% de falsos positivos^{3,9}. Es importante la revisión de la presencia de zona de transformación en la biopsia.
- *Revisión de todas las muestras con lesión citológica y biopsia negativa (discrepancia diagnóstica).* Se deben revisar las muestras al menos en el caso de lesiones citológicas de alto grado (HSIL) y en lesiones malignas. Cuando las muestras y/o informes no estén disponibles en el centro, se debe intentar obtenerlos en los laboratorios de origen. Se recomienda que esta correlación se efectúe durante el estudio, y no de modo retrospectivo. En caso de limitaciones del centro que requieran el estudio retrospectivo, este no debe producirse con intervalos mayores de 6 meses desde el diagnóstico citológico. Esta práctica afecta directamente al tratamiento de la paciente.
- *Elaboración de un protocolo escrito que refleje la necesidad de seguimiento de la paciente con biopsia negativa tras una citología con lesión de alto grado o lesión maligna.*
- *Elaboración de un protocolo escrito que refleje la necesidad de seguimiento de la paciente sin biopsia tras una citología con lesión de alto grado o lesión maligna.* Es recomendable establecer un procedimiento de alarma clínica que contacte con el ginecólogo. Esta práctica puede afectar directamente al tratamiento de la paciente.
- *Información estandarizada con soporte estadístico de los datos de correlación* (p. ej., estudios de sensibilidad y especificidad) con especial énfasis en el valor predictivo positivo, el cual es una medida independiente de la prevalencia de la enfermedad y muy importante en centros con altas tasas de pacientes de alto riesgo.

Indicadores de calidad:

- Porcentaje de citologías anormales con correlación histológica.
- Porcentaje de citologías anormales sin correlación histológica.

- Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo.
 - Uniformidad en la gradación de las lesiones entre los diferentes citopatólogos y citotécnicos (variabilidad intraobservador e interobservador).
- *Emisión periódica* (al menos anual) *de la monitorización de los indicadores*. Incluye el análisis estadístico de la tasa de diagnósticos y su comparación con los resultados de otros laboratorios. Según la CAP, tras analizar los datos de más de 600 laboratorios, el porcentaje medio de los diagnósticos emitidos teniendo en cuenta los diferentes métodos de preparación de muestras es⁸⁸:
- ASCUS: 4,3.
 - ASC-H: 0,3.
 - LSIL: 2,5.
 - HSIL: 0,5.
 - AGC: 1,5.
 - Insatisfactorio: 0,9.
- *Reuniones periódicas para discusión de problemas técnicos o de interpretación*.
- *Reuniones interdisciplinarias* con ginecólogos, citólogos y patólogos para correlación citohistocolposcópica.
- *Proceso de formación intralaboratorio*, de modo que todos los profesionales implicados en el programa de cribado conozcan bien los diferentes pasos del mismo¹⁹⁷.

Evaluación externa de la calidad

Todo centro de diagnóstico citológico deberá inscribirse y participar en, al menos, un programa de evaluación externa de la calidad, que será realizado por organismos públicos o privados, reconocidos por la consejería competente en materia de sanidad y avalados por la Sociedad Española de Citología.

Política de calidad de los centros: certificación y/o acreditación del Laboratorio de Citología (norma ISO, agencias reguladoras europeas, CLIA 88). Su función es la de verificar la calidad de las muestras y diagnósticos y la estandarización de los resultados. Ayuda a reducir los falsos positivos y falsos negativos mediante la identificación de posibles problemas del laboratorio que puedan corregirse. También garantiza el acuerdo interobservador entre diferentes centros diagnósticos y sirve de apoyo a la formación continuada¹⁹⁸. Las revisiones de cribado compartidas entre varios laboratorios se realizan en diferentes países, y es un modo de mejorar la tasa de falsos negativos en el cribado primario. Se utiliza ocasionalmente como alternativa al doble cribado del 10% de la muestra¹⁹³.

Herramientas de control externo de la calidad

- Cuestionarios a diferentes centros para conocer el grado de seguimiento de las recomendaciones.
- *Elaboración de guías de recomendación*: constituyen una útil herramienta de control de la calidad, ya que proporcionan parámetros reproducibles en el manejo del paciente.
- *Elaboración de manuales de protocolos y normas de seguridad para laboratorios de citología*: son fundamentales para la estandarización del funcionamiento de los diagnósticos.

Control del aspecto formativo profesional

Formación del citotécnico

Formación reglada del Técnico Superior Especialista en Anatomía Patológica, ciclo superior de Formación Profesional. El citotecnólogo es un profesional imprescindible para el correcto funcionamiento del diagnóstico citológico. Su labor fundamental es el cribado diagnóstico de citologías bajo la supervisión de un patólogo responsable. Para este propósito, el citotécnico realiza la lectura a fondo (cribado) de cada una de las preparaciones citológicas que se revisan para diagnóstico en los servicios de anatomía patológica, marcando las áreas conflictivas y/o diagnósticas de las muestras para facilitar su identificación por el patólogo, el cual las revisa y emite un diagnóstico final. Por tanto, es decisiva su intervención en el cribado o filtro del procedimiento diagnóstico. De hecho, aunque todas las muestras de citología general (respiratoria, urinaria, derrames, etc.) son revisadas sistemáticamente por un patólogo, los hospitales actuales confían el diagnóstico definitivo de las muestras de citología ginecológica a citotécnicos con experiencia en este campo, y están sujetas a revisión, por lo general, solo un 10% de las mismas como control interno de calidad del laboratorio. Por tanto, el impacto que la formación práctica del citotécnico tiene en el funcionamiento diario de un servicio de anatomía patológica y en la calidad diagnóstica del mismo es muy significativo.

En la actualidad, la formación de Técnicos en Anatomía Patológica y Citología reconocida por el Ministerio de Educación y Ciencia y vehiculizada mediante ciclos formativos con nivel de Formación Profesional de Grado Superior, no ofrece la formación práctica necesaria para que un titulado pueda realizar el trabajo de citotécnico en un servicio de anatomía patológica y, por tanto, el citotécnico se forma con la experiencia y docencia no reglada recibida en los 2 primeros años después de su contratación en un hospital. Esta realidad ha provocado desajustes importantes en los servicios de anatomía patológica, que se ven forzados a formar de modo individual a sus técnicos, prescindiendo de los servicios de los mismos durante meses. Como resultado de la deficiente formación práctica de los citotecnólogos, en este momento todavía hay hospitales sin citotécnicos, en los que los patólogos deben realizar el cribado sistemático de las citologías. Esta medida, además de poco eficiente y costosa al utilizar a personal sobrecualificado, no es recomendable desde el punto de vista diagnóstico, ya que el patólogo no está formado para hacer el *screening* y su eficiencia diagnóstica en citología ginecológica es inferior a la de citotécnicos cualificados.

En muchos países desarrollados esta situación se evita mediante la creación de escuelas especializadas en citotecnología, en las que se imparte formación teórica y práctica, generalmente con sede en los servicios de anatomía patológica de hospitales, y la formación de citotécnicos constituye un grado universitario. En nuestro país, en la actualidad, solo conocemos la existencia de una escuela pública de estas características en Cataluña y de un programa de formación de un año en citotecnología en una escuela privada en Madrid.

Teniendo en cuenta la repercusión del problema en la sanidad pública y la demanda de una formación especializada

en citotecnología añadida a la ofrecida por la titulación vigente por parte de técnicos y patólogos, proponemos una modificación en la formación de citotécnicos con la creación de escuelas de citotecnología clínica en otras comunidades y/o la implantación de un sistema de grado para la formación de estos profesionales sanitarios.

Se debe promover la preparación de pruebas estandarizadas de acreditación de competencias, como son las pruebas de la *International Academy of Cytology* (Academia Internacional de Citología, IAC).

Formación del citopatólogo

- Años de experiencia. Es fundamental, al no existir en España una subespecialización reglada de citopatología dentro de la especialidad de anatomía patológica.
- Examen de la IAC.
- Formación continuada: existen cursos de formación de áreas específicas de la citopatología en diferentes hospitales.
- Nuevas tecnologías: citología en medio líquido, análisis de imagen. Se requiere la familiarización del patólogo con las nuevas tecnologías. Es fundamental para controlar la calidad de la información emitida.

Se recomienda el uso de la citología en medio líquido sobre la citología convencional por los siguientes motivos:

- Requiere menor tiempo de cribado.
- Reduce los errores de interpretación, ya que disminuye el cansancio del observador.
- Permite la lectura automatizada.
- Disminuye el número de muestras insatisfactorias^{34,198}.
- Facilita la lectura por el fondo limpio y la disposición homogénea de las células en monocapa^{86,198-200}. Aunque el coste es mayor, la posibilidad de evitar una segunda consulta y toma de muestra para VPH, al permitir el estudio "réflex", equilibra el gasto. Su utilización es masiva en Europa³⁴.
- Mejora la eficiencia.
- Permite estudios "réflex".

Indicadores de calidad citológicos en el cribado del cáncer de cuello uterino

- Porcentaje de muestras insatisfactorias.
- Porcentaje de muestras con indicación de repetición.
- Porcentaje de muestras con ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL.
- Porcentaje de muestras con carcinoma escamoso.
- Porcentaje de muestras con lesiones glandulares premalignas o adenocarcinoma *in situ*.
- Porcentaje de muestras con adenocarcinoma *in situ*.
- Porcentaje de muestras con adenocarcinoma (cuello uterino, endometrio, otros).
- Porcentaje de muestras con ASCUS+, LSIL+ y HSIL+.
- *Ratio* ASCUS/VPH+ (media de 36%).
- *Ratio* ASCUS/LSIL+ (oscila entre el 0,4 y el 4,5% según la técnica utilizada)⁸⁸.
- Porcentaje de discrepancias en el doble cribado de citologías negativas.
- Porcentaje de discrepancias en el cribado retrospectivo de pacientes con HSIL+.

Control de calidad en colposcopia

La colposcopia, utilizada para la evaluación de pacientes con citologías anómalas, ha demostrado su importancia como técnica diagnóstica en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino (CCU). En aquellos países en los que se han aplicado programas de cribado organizados, con los correspondientes circuitos de control de calidad, se ha conseguido reducir la incidencia y la mortalidad por esta neoplasia. Parece, pues, crucial para conseguir estos resultados la incorporación de indicadores y estándares de calidad para todos los aspectos relacionados con estos programas.

Se define control de calidad como la monitorización sistemática y evaluación de los diversos aspectos de un servicio para garantizar que se cumplan los estándares de calidad. En el contexto de la colposcopia, es un proceso que debe llevarse a cabo a dos niveles, tanto individual e institucional, como externamente a nivel regional o nacional, para de esta forma conseguir el más elevado nivel de calidad en la asistencia a las mujeres de nuestro país, dentro del área médica que nos compete²⁰¹.

La *European Federation for Colposcopy* (Federación Europea de Colposcopia, EFC) tiene como uno de sus objetivos primordiales promover un elevado nivel de calidad en colposcopia. Para ello, ha centrado su atención en la elaboración de guías, así como en la determinación de indicadores y estándares de calidad que apoyen una práctica colposcópica satisfactoria en todos los países miembros.

Normalización de la enseñanza

Formación

En este contexto, y como primer paso, uno de los objetivos iniciales, compartido a nivel nacional con la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), es garantizar una adecuada formación en colposcopia.

Durante los últimos años, el Comité de Formación de la EFC se ha afanado por establecer un marco que posibilite una formación uniforme y de alta calidad con una meta: hacer posible que todas las sociedades federadas en la EFC ofrezcan programas de formación con objetivos comunes y una estructura similar. El objetivo principal es la preparación de colposcopistas competentes. Si bien en toda Europa la colposcopia puede realizarse en diferentes entornos y con indicaciones distintas, se pretendía identificar un conjunto común de competencias que constituyeran el objetivo de aprendizaje, estableciendo así un programa formativo y la base del diseño del currículo.

Durante el año 2001, el Comité de Formación de la EFC, utilizando la técnica consultiva Delphi (solicitando el parecer de colposcopistas expertos de toda Europa), realizó un análisis de consenso con la finalidad de identificar estas competencias fundamentales. La lista de competencias se presentó en la reunión científica de la EFC (Rodas, octubre de 2001) y se estableció como base para el diseño de los programas de formación de cada una de las sociedades afiliadas. En octubre de 2002 se aceptó un programa consensuado de 45 competencias esenciales que forman el núcleo del currículo en colposcopia²⁰² (tabla 9).

En el programa específico de formación desarrollado por el Comité de Formación de la EFC, basado en el adoptado por la

Tabla 9 Relación de 45 competencias esenciales que forman el núcleo del currículo en colposcopia. Reunión de la *European Federation for Colposcopy* en Rodas, octubre de 2001

Conocimientos básicos

- Anamnesis
- Colocación de la paciente
- Inserción del espéculo vaginal
- Realización de citología cervical (incluyendo cepillado endocervical)
- Toma de frotis bacteriológicos
- Toma de muestras para diagnóstico de virus del papiloma humano
- Técnica de acuerdo con las recomendaciones de la sociedad nacional
- Técnica de acuerdo con el protocolo nacional de cribado cervical

Exploración colposcópica

- Posición y ajuste del colposcopio
- Determinar si la zona de transformación es completamente visible
- Determinar si la colposcopia es satisfactoria
- Reconocimiento de imágenes vasculares anormales
- Examen de la zona de transformación con suero fisiológico y filtro verde
- Examen de la zona de transformación con ácido acético
- Cuantificación y descripción de las zonas con alteraciones acéticas
- Uso del espéculo endocervical
- Test de Schiller
- Examen de la vagina con ácido acético

Identificación de las características colposcópicas del cuello uterino normal

- Epitelio escamoso original
- Epitelio columnar
- Epitelio metaplásico
- Zona de transformación
- Cuello uterino posmenopáusico
- Efectos del embarazo

Características colposcópicas del tracto genital inferior anormal

- Alteraciones cervicales precancerosas de bajo grado
- Alteraciones cervicales precancerosas de alto grado
- Características sugestivas de invasión
- Neoplasia intraepitelial vaginal
- Neoplasia intraepitelial vulvar
- Extensión del epitelio anormal
- Cambios inflamatorios agudos
- Infección por virus del papiloma humano, incluyendo condilomas planos y acuminados
- Cambios asociados con tratamientos previos
- Pólipos cervicales benignos

Procedimientos prácticos

- Analgesia local
- Biopsias cervicales dirigidas
- Biopsias vaginales dirigidas
- Biopsias vulvares dirigidas
- Control de la hemorragia tras la biopsia

Administración

- Búsqueda de documentos
- Manejo de los pacientes según los protocolos

Comunicación

- Proporcionar información adecuada
- Obtener un correcto consentimiento informado
- Informar de las malas noticias
- Buena comunicación con otros profesionales sanitarios

British Society of Colposcopy and Cervical Pathology (Sociedad Británica de Patología Cervical y Colposcopia, BSCCP) destacan cuatro objetivos básicos: 1) la definición de las 45 competencias fundamentales ya comentadas, 2) la elaboración de una guía de estudios homogénea para toda Europa, 3) el establecimiento de una práctica clínica en colposcopia supervisada por formadores debidamente acreditados y 4) una evaluación periódica que permita valorar la competencia real de los alumnos. Siguiendo estas normas, cada sociedad nacional federada deberá elaborar una guía de estudios para la formación en colposcopia que complemente la formación clínica según las peculiaridades de su país.

En los últimos años ha sido necesario promover un cambio en la educación en patología del tracto genital inferior (PTGI), dada la alta incidencia de esta patología en nuestro medio y la necesidad de la formación de especialistas en este campo. Atendiendo a estas razones, se recomienda que el diagnóstico y el control de estas pacientes sean realizados por colposcopistas bien entrenados en centros de referencia, ofreciéndoles a los ginecólogos durante su periodo de 4 años de residencia una formación colposcópica óptima. El nuevo planteamiento educativo se basa en la organización de una rotación específica por la unidad de PTGI con la que deberían contar todos los hospitales docentes, con especial enfoque en el entrenamiento de la colposcopia.

Gracias al esfuerzo conjunto de ambas sociedades se está logrando conseguir este objetivo en España, como ya indican los resultados publicados recientemente, en los que se objetiva que el 81% de los hospitales universitarios españoles cuentan con una unidad de PTGI y que el 80% de los residentes tienen una rotación específica por estas unidades²⁰³. La formación y los conocimientos son correctos en el 87% de los residentes, con una adecuada formación en colposcopia en el 85% de los casos, un 35% por encima de los resultados obtenidos en una encuesta realizada 5 años antes²⁰⁴.

La AEPCC y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), bajo los auspicios de la EFC, han desarrollado un nuevo programa intensivo de enseñanza en colposcopia en España, basado en congresos anuales, cursos presenciales, cursos *on-line* y atlas digitales con el objeto de homogeneizar y garantizar la formación continuada en colposcopia, como se está empezando ya a aplicar a nivel europeo.

Control interno y autoevaluación

En esta línea de trabajo, en el año 2006 la AEPCC puso en marcha un programa de control de la calidad y autoevaluación en colposcopia, recogido y aceptado por la EFC, la denominada Acreditación en Colposcopia²⁰⁵, a la que se accede realizando un examen teórico-práctico específico preparado y valorado por un Comité de acreditación. Para acceder al examen es imprescindible estar en posesión del título de especialista en ginecología y obstetricia o ser residente de cuarto año de ginecología y obstetricia, y estar afiliado con un mínimo de 3 meses de antigüedad a la AEPCC. El título de Acreditación en Colposcopia tiene una validez de 5 años, que se puede renovar realizando un nuevo examen, o bien informando de la actividad curricular relacionada con la colposcopia en los últimos 5 años, que será evaluada según el baremo diseñado por el Comité de acreditación.

Junto con una adecuada formación, el colposcopista debe someterse a un control interno en el que se analizarán todas

y cada una de las facetas de la práctica colposcópica, manteniendo una permanente y fluida comunicación con los laboratorios de citología e histología y llevando a cabo una continua evaluación en cuanto a la correlación entre citología y colposcopia, citología e histología y entre colposcopia e histología. De capital importancia, asimismo, es el almacenamiento de imágenes para llevar a cabo un adecuado seguimiento de los casos clínicos²⁰⁶.

Indicadores de calidad en colposcopia

Para llevar a cabo un adecuado control de calidad, es preciso definir una serie de estándares e indicadores de calidad que aseguren la monitorización sistemática y la evaluación continuada del colposcopista. Estos indicadores deberían cumplir los siguientes criterios: pertinencia, validación, reproducibilidad, eficiencia, viabilidad para llevarse a cabo y posibilidad de utilizarse en todos los países miembros. Asimismo, deberían aplicarse a todos los colposcopistas independientemente de los programas de cribado instaurados en su medio y aplicables a cualquier sistema de salud, tanto público como privado.

En una reunión satélite llevada a cabo por la EFC (Berlín, mayo de 2011), en la que participaron representantes de 24 sociedades de países miembros de la EFC, se analizó el papel de la colposcopia en cada uno de sus Estados y se definieron de forma preliminar una serie de estándares de calidad considerados indicadores de buena práctica en este ámbito²⁰⁷ (tabla 10).

En este sentido, la primera reunión de la EFC sobre control de calidad en colposcopia determinó llevar a cabo una consulta Delphi con el objetivo de identificar una serie de estándares de calidad en colposcopia que pudieran utilizarse a nivel europeo²⁰¹. Se consultó la opinión de colposcopistas expertos de un total de 37 países, siendo seleccionados 6 indicadores de calidad de un total de 37 indicadores propuestos (tabla 11): 2 indicadores relacionados con la práctica colposcópica básica (documentación de la visualización de la unión escamo-columnar y porcentaje de casos evaluados colposcópicamente, previos al tratamiento en pacientes con citología anormal), 2 relacionados con el número y el tipo de lesión evaluada colposcópicamente y 2 relacionados con el tratamiento escisional de lesiones precursoras. Todos ellos seleccionados con la finalidad de minimizar el fallo terapéutico y evitar sobretratamientos.

El hecho de que no exista una clara definición de “márgenes libres” y el temor a que con la intención de conseguirlos se realicen tratamientos escisionales más agresivos, con las consecuentes implicaciones en morbilidad obstétrica posterior, ha dado lugar a que se cuestione este indicador de calidad y a que la EFC esté contemplando incluir un indicador adicional que contemple la relación entre las dimensiones del cono y el tamaño y gravedad de la lesión.

Basados, por tanto, en la opinión de expertos, estos indicadores de calidad deberán validarse y adaptarse en un futuro, si bien su selección ha sido un trabajo representativo y un paso importante en la optimización de la práctica colposcópica en Europa. Se pretende, además, que se realicen informes periódicos de la aplicación de este control de calidad a nivel individual, institucional y nacional, y auditorías que evalúen su aplicación, como ya se está haciendo de forma piloto en Alemania y Reino Unido²⁰¹.

Tabla 10 Consenso sobre indicadores de calidad en colposcopia. *European Federation for Colposcopy* en Berlín, 2011²⁰⁷

Calidad del examen colposcópico/identificación de la unión escamo-columnar

Objetivo: descripción/documentación de la unión escamo-columnar y el tipo de zona de transformación (clasificación de la *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy*)

Indicador: proporción de colposcopias documentadas con descripción de la unión escamo-columnar y tipo de zona de transformación del total de colposcopias (100%)

Calidad de la predicción colposcópica

Objetivo: conseguir un alto valor predictivo positivo para los hallazgos clasificados como cambios mayores ante un diagnóstico histológico de CIN2+

Indicador: los hallazgos colposcópicos clasificados como cambios mayores deberían correlacionarse con un diagnóstico histológico de CIN2+ en la mayor parte de los casos (> 75%)

Valor predictivo positivo = (Impresión colposcópica CIN2+/casos totales CIN2+ vistos por el colposcopista) x 100

Calidad en la indicación de terapias invasivas

Objetivo: seleccionar adecuadamente los casos de CIN2+ para evitar sobretamientos

Indicador:

- En las pacientes sometidas a tratamiento, los casos de CIN2+ deben superar los de ≤ CIN1
- Alta proporción de CIN2+ del total de tratamientos (> 85%)

Preferencia por terapias mínimamente invasivas

Objetivo: evitar conizaciones con bisturí frío e hysterectomías en el tratamiento del CIN

Indicador: la proporción de LLETZ o conización con láser, conización con bisturí frío o hysterectomía en el tratamiento del CIN > 98%

Control colposcópico en la terapia mínimamente invasiva del CIN

Objetivo: las terapias mínimamente invasivas del CIN deberían ser realizadas bajo control colposcópico

Indicador: la proporción de procedimientos terapéuticos realizados por un colposcopista entrenado bajo control colposcópico/total de tratamientos realizados por CIN (> 95%)

Control de curación postratamiento

Objetivo: garantizar la eficacia terapéutica

Indicador: proporción de casos de CIN2+ tratados con pruebas negativas (citología o detección del virus del papiloma humano) a los 6-12 meses después del tratamiento (> 85%)

CIN: neoplasia cervical intraepitelial.

Tabla 11 Indicadores de calidad en colposcopia de la *European Federation for Colposcopy* identificados en Consulta Delphi²⁰⁹

Porcentaje de tratamientos escisionales/ conización con diagnóstico de CIN2+	> 85%
Porcentaje de casos con citología anormal que tienen estudio colposcópico previo a tratamiento	100%
Porcentaje de lesiones extirpadas/ conizaciones con márgenes libres	> 80%
Documentación de visualización de la unión escamo-columnar	100%
Número de colposcopias realizadas por un colposcopista al año por un resultado citológico de lesión de bajo grado	> 50
Número de colposcopias realizadas por un colposcopista al año por un resultado citológico de lesión de alto grado	> 50

La prevención primaria del CCU de mano de la vacunación frente al VPH y la incorporación del test de VPH como estrategia de cribado darán lugar a una reducción en la incidencia de esta neoplasia y CIN3, si bien pueden condicionar una disminución del valor predictivo positivo de la colposcopia, una mayor dificultad para su interpretación y un riesgo asociado de infratratamiento o sobretamiento. Por ello, es todavía más importante llevar a cabo un adecuado control de calidad en este campo, asegurando una impecable formación en colposcopia, y la adhesión a los indicadores y estándares de calidad, consiguiendo de esta forma una monitorización sistemática y una evaluación continua a nivel estatal tanto del colposcopista como de las instituciones especializadas. El beneficio redundará, sin duda, en las estrategias de cribado, y consecuentemente en una mejora en el diagnóstico y mortalidad por cáncer de cuello uterino²⁰⁸.

Control de calidad en histología

El diagnóstico final de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino se fundamenta en el estudio histopatológico de las biopsias dirigidas y de las piezas quirúrgicas de

exéresis. El diagnóstico histológico constituye el patrón de referencia con el que se comparan tanto las técnicas de cribado (citología y/o técnicas moleculares de detección del virus del papiloma humano [VPH]) como los resultados de la colposcopia. Por tanto, los programas de calidad de estas técnicas toman como referencia el diagnóstico histológico. Por último, este tipo de diagnóstico representa la fuente principal de los diagnósticos que figuran en los registros de cáncer, y que se utilizan para la evaluación de los programas de cribado^{34,197}. Por tanto, garantizar la máxima calidad del diagnóstico de las biopsias y piezas quirúrgicas es de gran relevancia para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino (CCU).

La precisión del diagnóstico histológico depende de tres factores fundamentales: la idoneidad en la toma y conservación de las muestras referidas al laboratorio, el correcto procesamiento histológico y la exactitud del diagnóstico.

Toma de muestras histológicas

El primer factor determinante de la calidad del diagnóstico no depende propiamente del patólogo ni de su laboratorio, sino de la toma de la biopsia realizada por el colposcopista. Independientemente del tipo de muestra, es importante que dicha muestra sea fijada rápidamente, evitando procesos de autólisis y secado.

Las muestras de cuello uterino para estudio histológico pueden ser biopsias guiadas por colposcopia (con pinzas sacabocados o con asa de diatermia), legrados endocervicales y piezas quirúrgicas de exéresis.

La mayor parte de las tomas cervicales son biopsias dirigidas realizadas bajo visión colposcópica de las áreas sospechosas (grado 2 o cambios mayores). Para ello, se utilizan pinzas especialmente diseñadas. El tamaño de la biopsia debe ser suficiente pero ha de incluir tanto epitelio de superficie como estroma subyacente, y ha de permitir confirmar la naturaleza intraepitelial de la lesión o excluir de forma adecuada la invasión. Algunos estudios han evidenciado que el aumento del número de biopsias tomadas durante el examen colposcópico se traduce en un incremento significativo de las lesiones intraepiteliales de alto grado diagnosticadas^{183,210,211}. La toma de biopsia con asa de diatermia tiene la ventaja de proporcionar fragmentos tisulares de mayor tamaño por lo que, en general, facilita evaluar la posible invasión. Sin embargo, esta técnica también presenta algunas limitaciones: 1) el artefacto de termocoagulación producido por el uso inadecuado de los instrumentos de electrocauterio puede dificultar notablemente la evaluación de las muestras; 2) es más fácil que existan errores de muestreo, puesto que raramente se toman biopsias múltiples y, aunque el tamaño de la biopsia es mayor, existe variabilidad diagnóstica más frecuentemente^{212,213}.

El legrado endocervical tiene como objetivo diagnosticar lesiones escamosas o glandulares no accesibles a la biopsia dirigida por colposcopia. Las muestras de legrado endocervical están constituidas por tiras de epitelio superficial, por lo que a menudo no permiten descartar invasión y las características de la muestra dificultan el diagnóstico, particularmente en casos de adenocarcinoma *in situ* o invasor.

Por último, los tratamientos escisionales del cuello uterino se basan en la obtención de una muestra en forma de cono que incluye una porción significativa de exocérvix y

endocérvix. Dicha exéresis puede realizarse con bisturí frío o láser, aunque la técnica más extendida en la actualidad es la exéresis con asa de diatermia. El objetivo de este procedimiento no solo es diagnóstico, sino también terapéutico, por lo que se debe extirpar todo el tejido patológico incluyendo la zona de transformación y al menos una parte del canal endocervical.

Procesamiento histológico

El segundo factor relevante para un adecuado diagnóstico es el procesamiento técnico. Todo el personal involucrado en el procesamiento histológico debe ser consciente de la importancia de las muestras. El laboratorio debe realizar un adecuado control de calidad de los procesos internos y debería disponer de protocolos establecidos y de un manual de procedimientos. Aunque su efectividad no está demostrada, la incorporación del laboratorio a alguno de los sistemas de gestión de la calidad tipo ISO9000 es muy deseable²¹⁴.

Diagnóstico histológico: información necesaria en los informes anatomopatológicos

El tercer factor absolutamente crucial es el diagnóstico anatomopatológico. Existen dos aspectos importantes para un buen diagnóstico histológico: 1) la adecuación de la información proporcionada para cada tipo de muestra y 2) la precisión en la interpretación diagnóstica y la posibilidad de incrementar dicha precisión con técnicas auxiliares.

El informe histológico debe contener toda la información relevante y debe permitir, además, la correlación con los hallazgos citológicos y colposcópicos. Recientemente se han publicado las recomendaciones de la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical) y del *College of American Pathologists* (Colegio Americano de Patólogos)¹⁷² sobre terminología para las lesiones escamosas del tracto anogenital bajo, relacionadas con el VPH, y que proponen utilizar la misma nomenclatura y gradación (dos grados) utilizada en la citología: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado. De acuerdo con dichas recomendaciones, el diagnóstico puede completarse opcionalmente con la utilización de la terminología clásica de neoplasia intraepitelial cervical en tres grados (CIN1, 2 y 3). En la tabla 12 se expone la información que debe incluir un informe anatomopatológico en las diferentes muestras de cuello uterino.

Interpretación diagnóstica y técnicas inmunohistoquímicas auxiliares para el diagnóstico

A pesar de que el estudio histológico de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino se considera el modelo de referencia en el que se basa la conducta clínica, se sabe que existe una notable variabilidad interobservador e intraobservador^{212,213,215}. En prácticamente todos los trabajos, la concordancia diagnóstica es mayor en los extremos del espectro (biopsias negativas, CIN3 y CCU), mientras que dicha concordancia disminuye en las lesiones intermedias (CIN1 y, especialmente, CIN2). Dado que generalmente el tratamiento de estas lesiones se indica en pacientes con CIN2 y CIN3, y que precisamente el diagnóstico de CIN2 es el que presenta una mayor variabilidad interobservador e intraob-

Tabla 12 Información que debe incluir un informe anatomopatológico en las diferentes muestras de cuello uterino

Biopsias de cuello uterino y legrados endocervicales

- Ausencia o presencia de lesiones premalignas o malignas
- Grado de las lesiones identificadas
- Lesiones escamosas: lesión escamosa intraepitelial de bajo o alto grado (opcionalmente se puede incluir además el grado de la neoplasia intraepitelial cervical 1-3), carcinoma escamoso invasor
- Lesiones glandulares: adenocarcinoma endocervical *in situ*, adenocarcinoma invasor
- Presencia de otras lesiones no neoplásicas asociadas (metaplasia, cervicitis, etc.)
- Presencia o ausencia de representación de la zona de transformación: unión escamo-columnar evidente o presencia de metaplasia escamosa (en las biopsias de cuello uterino)
- Presencia de células endocervicales (en los legrados endocervicales)

Piezas de exéresis (conización)

- Ausencia o presencia de lesiones premalignas o malignas
- Grado de las lesiones identificadas
- Extensión de la lesión
- Estado de los márgenes de resección
- En caso de invasión, tamaño de la lesión en superficie y profundidad de la infiltración
- Presencia de otras lesiones no neoplásicas asociadas (metaplasia, cervicitis, etc.)
- Identificación horaria de la lesión

servador, se justifica la necesidad de utilizar técnicas complementarias que mejoren la reproducibilidad e incrementen la exactitud del diagnóstico.

En los últimos años se han propuesto diferentes marcadores destinados a aumentar la concordancia diagnóstica en las lesiones del cuello uterino. El marcador que mayores ventajas presenta es p16 por su utilidad en la ayuda diagnóstica complementaria a la morfología y por su sensibilidad y especificidad superior al resto de los marcadores. Otros marcadores que también han demostrado ser útiles son Ki67²¹⁶, la proteína 2 del mantenimiento de minicromosomas (MCM2) y la topoisomerasa II α (TOP II α), comercializados de forma conjunta como proExC²¹⁷ y nm23²¹⁸.

Las evidencias existentes sobre la utilidad de la sobreexpresión de p16 para incrementar la precisión en el diagnóstico de las lesiones preinvasivas e invasivas de cuello uterino son numerosas. La sobreexpresión de p16 es muy específica de las lesiones intraepiteliales, particularmente de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) (positiva en la mayoría de estas y negativa en la mayoría de las lesiones reactivas). La valoración o interpretación de la tinción inmunohistoquímica para p16 se ha refinado en los últimos años. Actualmente, solo se considera sobreexpresión una positividad difusa en células basales y parabasales (en el tercio inferior del epitelio), independientemente de que dicha área epitelial tenga un tamaño muy reducido. Por el

contrario, se consideran ausencia de sobreexpresión tanto la negatividad absoluta como la positividad parcheada, irregular o en damero (frecuente en las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado [LSIL], pero también en algunos epitelios cervicales normales). La inclusión de casos con positividad parcheada o irregular explica, en parte, que algunos estudios describan una tasa de hasta el 10% de positividad para p16 en biopsias sin lesión. En la tabla 13 se resumen los valores de sensibilidad y especificidad para p16 en CIN2+ y CIN3+ descritos en la literatura médica. Todos los estudios publicados^{216,219-225} demuestran de forma muy consistente que realizar p16 junto con la tinción rutinaria de hematoxilina-eosina aumenta notablemente la concordancia interobservador en cuanto a la presencia o ausencia de lesión y consenso en la gradación de dichas lesiones. Los aspectos en los que la tinción es particularmente útil son: 1) el diagnóstico diferencial entre lesiones no neoplásicas (inflamación, atrofia) y lesiones premalignas, 2) la identificación de lesiones pequeñas o escasamente representadas en la muestra y 3) evaluación de muestras obtenidas mediante legrado endocervical.

Recientemente, la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* y el *College of American Pathologists*¹⁷² han propuesto las siguientes recomendaciones para el uso de p16 en el diagnóstico histológico:

- Diagnóstico diferencial entre lesión precursora de alto grado (HSIL, CIN2-3) y entidades simuladoras (metaplasia escamosa inmadura, atrofia, cambios epiteliales reparativos, corte tangencial, etc.).
- Herramienta de adjudicación cuando existe desacuerdo entre diferentes profesionales en la interpretación histológica y el diagnóstico diferencial incluye una lesión precursora de alto grado. Se trata de una herramienta de entrenamiento de nuevos patólogos con insuficiente experiencia en la identificación y diagnóstico de lesiones, y puede considerarse un sustituto de la revisión por un panel de expertos en la evaluación de casos de difícil diagnóstico.
- Diagnóstico diferencial entre LSIL (CIN1) y HSIL (CIN2-3). La positividad para p16 es una evidencia en favor de HSIL, mientras que la negatividad o la positividad con patrón no continuo indican LSIL o lesiones no relacionadas con VPH.

En definitiva, la p16 constituye un marcador sumamente útil en el diagnóstico de las lesiones cervicales premalignas, ya que aporta objetividad y menor variabilidad interobservador; asimismo, su información es valiosa a la hora de determinar la conducta clínica en estas pacientes.

Conflicto de intereses

Todos los participantes declararon, explícitamente y por escrito, no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta "Guía de Prevención del cáncer de cuello uterino en España 2014". Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional contrastada.

A continuación se relaciona la declaración de conflicto de interés individual:

Tabla 13 Sensibilidad y especificidad de p16^{INK4a} para neoplasia cervical intraepitelial en diferentes trabajos publicados en la literatura médica

Estudio	Año	Para neoplasia cervical intraepitelial grado 2		Para neoplasia cervical intraepitelial grado 3	
		Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Klaes et al ²²²	2002	100%	71%	100%	62%
Wang et al ²²⁶	2004	81%	95%	100%	95%
Hariri y Oster ²²⁷	2007	100%	72%	-	-
Kong et al ²²⁸	2007	82%	100%	-	-
Ordi et al ²²⁵	2009	99%	89%	-	-
Benevolo et al ²¹⁸	2010	96%	66%	-	-
Galgano et al ²¹⁶	2010	87%	83%	99%	74%
Guo et al ²¹⁷	2011	79%	85%	90%	71%

Aureli Torné Bladé: ha recibido ayudas a la investigación a través de su institución y honorarios por actividades docentes de Sanofi Pasteur MSD, GlaxoSmithKline y Roche Diagnostics.

Marta del Pino Saladrígues: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Maite Cusidó Gimferrer: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Francesc Alameda Quillet: ha recibido honorarios por conferencias y en concepto de inscripción y viajes por asistencia a congresos de Roche, Hologic, Qiagen y Genómica.

Daniel Andia Ortiz: ha recibido becas de investigación y/o honorarios por conferencias de GSK, Roche y SPMSD.

Xavier Castellsagué Piqué: ha recibido ayudas a la investigación a través de su institución y honorarios por actividades docentes de Merck & Co., Sanofi Pasteur MSD y/o GSK.

Javier Cortés Bordoy: ha recibido becas de investigación y/o honorarios por conferencias y/o asesorías de Genómica, GSK, Qiagen, Roche y SPMSD.

Rosario Granados Carreño: ha recibido una beca de investigación de Hologic. No ha recibido honorarios.

Rosa María Guarch Troyas: ha recibido una beca de investigación del Gobierno de Navarra y honorarios por conferencias de Sanofi Pasteur.

Belén Lloveras Rubio: ha recibido ayudas económicas de Roche y Qiagen para participar en congresos y cursos.

Amina Lubrano Rosales: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Juan Carlos Martínez-Escoriza: ha recibido honorarios por asesorías y conferencias de GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD y Qiagen.

Jaume Ordi Majà: ha recibido honorarios por actividades docentes de Roche Diagnostics.

Luis M. Puig-Tintoré: ha recibido honorarios por conferencias y/o asesorías de GSK, Qiagen, mtm y SPMSD.

Mar Ramírez Mena: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Silvia de Sanjosé Llongueras: consultora ocasional para Merck; ayuda para asistencia de congresos por parte de GSK, Sanofi, Qiagen; becas de investigación de Merck, GSK y Qiagen.

Rafael Torrejón Cardoso: declara no tener ningún conflicto de intereses.

F. Xavier Bosch: becas de investigación y de formación de MSD, GSK y SPMSD. Asesor y conferenciante para SPMSD, MSD, GSK y Qiagen.

Rafael Comino Delgado: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Josep M. Laila Vicens: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Miguel Ángel Piris Pinilla: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Jordi Ponce Sebastià: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Julio Rodríguez Costa: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de San José S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;46:5-62.
2. Instituto Nacional de Estadística, 2013a. Cifras de población a 1 de enero de 2013. Resultados nacionales. Población residente por fecha, sexo y edad. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p321/serie/l0/&file=01001.px&type=pcaxis&L=0>
3. De Sanjosé S, Cortés X, Méndez C, Puig-Tintore L, Torne A, Roura E, et al. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population. Results from the AFRODITA survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140:234-40.
4. Instituto Nacional de Estadística, 2013b. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Ficheros de microdatos. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/micro_ensalud.htm. (Consultado 22-10-2014).
5. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012;84:947-56.
6. Rodríguez-Salés V, Roura E, Ibáñez R, Peris M, Bosch FX, de San José S. Coverage of cervical cancer screening in Catalonia for the period 2008-2011 among immigrants and Spanish-born women. *Front Oncol.* 2013;3:297.

7. Castellsague X, Remy V, Puig-Tintore LM, de la Cuesta RS, González-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix in Spain. *J Low Genit Tract Dis.* 2009;13:38-45.
8. Izquierdo A, Marcos-Gragera R, Vilardell L, Buxó M, Fuentes J. El càncer a Girona 2005-2006. *Can Gir.* 2005-6. 2012;3.
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-403.
10. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Detección precoz del cáncer de cuello de útero. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. 2009; p. 114-5.
11. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=gr_cartera2008&file=/contenidos/gestioncalidad/CarteraServicios/CarteraServicios2008/html%5CA1_2_3_2.htm. (Consultado 21-9-2013).
12. Gobierno de Aragón. Servicio Aragonés de Salud. Manual de Uso de los Planes Personales Centrales. Dirección de Atención Primaria SALUD. Servicio 206: Diagnóstico Precoz del Cáncer de Cérvix. 2010.
13. Disponible en: www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Salud%20Poblacional/C%C3%A1ncer%20de%20C%C3%A9rvix/cuello_uter09.pdf. (Consultado 21-9-2013).
14. Conselleria de Salut i Consum. Govern de les Illes Balears. Programa de Prevenció del Càncer de Cérvix. 2004.
15. Disponible en: http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/c140a779-960c-11e2-8322-abfbca94030c/N3_Cuello_uter09.pdf. (Consultado 26-9-2013).
16. Disponible en: [http://www.saludcantabria.es/uploads/pdf/profesionales/PROTOCOLO%20CANCER%20CUELLO%20DE%20UTERO%20\(28-3-11\).pdf](http://www.saludcantabria.es/uploads/pdf/profesionales/PROTOCOLO%20CANCER%20CUELLO%20DE%20UTERO%20(28-3-11).pdf). (Consultado 21-9-2013).
17. Disponible en: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/AtencionPrimaria/PROGRAMA_DE_PREVENCION_DE_CANCER_DE_CERVIX.pdf. (Consultado 21-9-2013).
18. Disponible en: www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/salud-estilos-vida/prevencion-cancer/deteccion-cancer-cuello-uter09.pdf. (Consultado 21-9-2013).
19. Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, Autonell J, Fibla M, Gutiérrez C, et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis.* 2012;12:25.
20. Disponible en: <http://blog.cuideatecv.es/2011/02/23/el-cancer-de-cervix/>. (Consultado 20-9-2013).
21. Disponible en: http://www.orcpex.es/documentos/planes/plan_cancer_ext.pdf. (Consultado 21-9-2013).
22. Disponible en: <http://www.riojasalud.es/noticias/3310-23620-riojanas-participaron-en-programas-de-deteccion-precoz-de-cancer?start=1>. (Consultado 21-9-2013).
23. Disponible en: http://gdtmujersomamfyc.files.wordpress.com/2011/04/cribado_de_cervix_comunidad-de-madrid1.pdf. (Consultado 21-9-2013).
24. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/266164-PIAM_2012.pdf. (Consultado 21-9-2013).
25. Disponible en: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/ED7E0315-52B9-4C63-B30C-8CD90D2424D2/146349/EvaluaciondelPlandeSaludde1991.pdf>. (Consultado 27-9-2013).
26. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/deteccion_cancer/es_cancer/cervix.html. (Consultado 20-9-2013).
27. Pérez-Gomez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii61-8.
28. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.
29. Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol.* 2007;18:1708-15.
30. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
31. European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. 2003/878/EC. Bruselas; 2003.
32. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lonnberg S, et al. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer.* 2014. doi: 10.1038/bjc.2014.
33. Lynge E, Tornberg S, von KL, Segnan N, van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer.* 2012;48:743-8.
34. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol.* 2010;21:448-58.
35. Division of Cancer Prevention and Control, National Center for Disease Prevention and Health Promotion Centers for Disease Control and Prevention. Cervical Cancer. Disponible en: <http://www.cdc.gov/cancer/cervical/>
36. Habbema D, De K, I, Brown ML. Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. *Milbank Q.* 2012;90:5-37.
37. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Cervical Cancer, Recommendations and Rationale. Disponible en: www.ahrq.gov
38. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:677-86.
39. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess.* 1999;3:i-196.
40. Wright TC Jr., Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004;103:304-9.
41. Walker P. The English National Health Service Cervical Screening Programme--approach to new technologies and quality assurance. *J Low Genit Tract Dis.* 2005;9:118-23.
42. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla PP, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335:28.
43. Ronco G, van BM, Becker N, Chil A, Fender M, Giubilato P, et al. Process performance of cervical screening programmes in Europe. *Eur J Cancer.* 2009;45:2659-70.
44. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F88-99.
45. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer.* 1993;29A Suppl 4:S1-38.
46. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. p. 1-291.
47. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for

- Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:516-42.
48. De Kok I, van Rosmalen J, Dillner J, Arbyn M, Sasieni P, Iftner T, et al. Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. *BMJ.* 2012;344:e670.
 49. Castanon A, Landy R, Sasieni P. How much could primary human papillomavirus testing reduce cervical cancer incidence and morbidity? *J Med Screen.* 2013;20:99-103.
 50. Adriaensens WJ, Mathei C, Buntinx FJ, Arbyn M. A framework provided an outline toward the proper evaluation of potential screening strategies. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:639-47.
 51. Dans LF, Silvestre MA, Dans AL. Trade-off between benefit and harm is crucial in health screening recommendations. Part I: general principles. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:231-9.
 52. Harris R. Overview of screening: where we are and where we may be headed. *Epidemiol Rev.* 2011;33:1-6.
 53. Silvestre MA, Dans LF, Dans AL. Trade-off between benefit and harm is crucial in health screening recommendations. Part II: evidence summaries. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:240-9.
 54. Freeman HP, Chu KC. Determinants of cancer disparities: barriers to cancer screening, diagnosis, and treatment. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005;14:655-69.
 55. Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, et al. Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. *Cancer.* 2010;116:2531-42.
 56. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2007;45:93-106.
 57. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers.* 1968;34:1-163.
 58. Diario Oficial de la Unión Europea L327/34. 2014.
 59. Arbyn M, Van OH, Lynge E, Micksche M, Faivre J, Jordan J. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ.* 2003;327:289-90.
 60. Cortés J. Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48:228-30.
 61. Adab R, McGhee S, Hedley A. Screening and mortality from cervical cancer. Study shows importance of centralised organisation in screening. *BMJ.* 1999;319:642-3.
 62. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ.* 1999;318:904-8.
 63. Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. First Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
 64. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45:2685-708.
 65. Díaz M, de San José S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer.* 2010;46:2973-85.
 66. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14:73-80.
 67. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:805-15.
 68. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet.Gynecol.* 2009;113:18-25.
 69. Wright TC Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11:201-22.
 70. Gustafsson L, Ponten J, Bergstrom R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer.* 1997;71:159-65.
 71. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet.Gynecol.* 2003;188:1383-92.
 72. Castle PE, Bulten J, Confortini M, Klinkhamer P, Pellegrini A, Siebers AG, et al. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomised clinical trials. *BJOG.* 2010;117:1067-73.
 73. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1387-96.
 74. Koss LG. Cytology. Accuracy of diagnosis. *Cancer.* 1989;64:249-52.
 75. Van der Graaf Y, Vooijs GP, Gaillard HL, Go DM. Screening errors in cervical cytologic screening. *Acta Cytol.* 1987;31:434-8.
 76. Akamatsu S, Kodama S, Himeji Y, Ikuta N, Shimagaki N. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol.* 2012;56:370-4.
 77. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111:167-77.
 78. Davey E, D'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ.* 2007;335:31.
 79. De Bekker-Grob EW, de Kok IM, Bulten J, van Rosmalen J, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control.* 2012;23:1323-31.
 80. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer.* 1999;87:48-55.
 81. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer.* 2001;84:360-6.
 82. Pan QJ, Hu SY, Zhang X, Ci PW, Zhang WH, Guo HQ, et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China. *Cancer Cytopathol.* 2013;121:473-82.
 83. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology.* 2013;24:254-63.
 84. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:687-97.
 85. Wright TC Jr., Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer.* 2014;134:1835-43.
 86. Alves VA, Bibbo M, Schmitt FC, Milanezi F, Longatto FA. Comparison of manual and automated methods of liquid-

- based cytology. A morphologic study. *Acta Cytol.* 2004;48:187-93.
87. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004;8:iii, 1-iii,78.
 88. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:331-5.
 89. Tambouret RH. The evolution of the Papanicolaou smear. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56:3-9.
 90. Joste N, Gober-Wilcox J. The modern cytology laboratory: moving beyond the Pap test. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40:199-210.
 91. Dalla Palma P, Moresco L, Giorgi RP. Health technology assessment of computer-assisted pap test screening in Italy. *Acta Cytol.* 2013;57:349-58.
 92. Papillo JL, St John TL, Leiman G. Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:155-60.
 93. Heard T, Chandra A, Culora G, Gupta SS, Herbert A, Morgan M. Use of the ThinPrep Imaging System for internal quality control of cervical cytology. *Cytopathology.* 2013;24:246-53.
 94. Halford JA, Batty T, Boost T, Duhig J, Hall J, Lee C, et al. Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep Imaging System for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol.* 2010;38:318-26.
 95. Thrall MJ, Russell DK, Bonfiglio TA, Hoda RS. Use of the ThinPrep Imaging System does not alter the frequency of interpreting Papanicolaou tests as atypical squamous cells of undetermined significance. *Cytojournal.* 2008;5:10.
 96. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:51-27.
 97. Juste B, Miro R, Jambriña A, Díez S, Campayo JM, Santos A, et al. Comparison between transmission and scattering spectrum reconstruction methods based on EPID images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;1640-3.
 98. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009;124:516-20.
 99. Lacruz C. Citología de las lesiones intraepiteliales escamosas. En: Lacruz C, Fariña J, eds. *Citología ginecológica. De Papanocilau a Bethesda.* Madrid: Editorial Complutense; 2003. p. 65-87.
 100. Lacruz C, Vilaplana E. Citología endocervical. En: Lacruz C, Fariña J, eds. *Citología ginecológica. De Papanocilau a Bethesda.* Madrid: Editorial Complutense; 2003. p. 115-36.
 101. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009;339:b2968.
 102. Cortés J, Xercavins J, Garrido R, Miranda P, Ramón y Cajal JM, Velasco J, et al. Conocimientos y adherencia a las nuevas recomendaciones de la SEGO para la prevención del cáncer de cuello de útero por parte de los ginecólogos españoles en la práctica diaria. *Prog Obstet Ginecol.* 2012;55:153-64.
 103. Torne A, Fuste P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, del PM, Nonell R, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *BJOG.* 2013;120:392-9.
 104. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebrey R, Myers ER. Screening for cervical cancer: A decision analysis for the US Preventive Services Task Force. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/>
 105. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van RJ, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ.* 2012;345:e6855.
 106. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer.* 2004;91:530-6.
 107. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol.* 2004;103:619-31.
 108. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med.* 2008;168:1881-9.
 109. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, Bisanzi S, Cariaggi MP, Pontenani G, et al. Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer.* 2005;105:2-7.
 110. Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, Schiffman M, Peyton CL. Interlaboratory reliability of Hybrid Capture 2. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:238-45.
 111. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer.* 2005;92:1800-2.
 112. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1754.
 113. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011;12:663-72.
 114. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet.* 2007;370:1764-72.
 115. Carozzi FM, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R, et al. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. *Am J Clin Pathol.* 2005;124:716-21.
 116. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1589-97.
 117. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla PP, Del MA, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:249-57.
 118. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ.* 2010;340:c1804.
 119. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Jr., Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer.* 2004;100:1035-44.
 120. Castellsague X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:303-15.

121. 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.
122. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health*. 2013;104:e159-66.
123. Wu X, Matanoski G, Chen VW, Saraiya M, Coughlin SS, King JB, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer*. 2008;113:2873-82.
124. Fox J, Remington P, Layde P, Klein G. The effect of hysterectomy on the risk of an abnormal screening Papanicolaou test result. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1104-9.
125. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan TE. Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. *N Engl J Med*. 1996;335:1559-62.
126. Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A, Simel DL. Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:424-30.
127. Videlefsky A, Grossl N, Denniston M, Sehgal R, Lane JM, Goodenough G. Routine vaginal cuff smear testing in post-hysterectomy patients with benign uterine conditions: when is it indicated? *J Am Board Fam Pract*. 2000;13:233-8.
128. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:721-8.
129. Soutter WP, Butler JS, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2006;113:511-4.
130. NHS. Colposcopy and programme management: guidelines for NHS cervical screening program. 2^a ed. NHS Cancer Screening Programmes; 2010.
131. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006;20:2337-44.
132. Stuardo V, Agusti C, Godinez JM, Montoliu A, Torne A, Tarrats A, et al. Human papillomavirus infection in HIV-1 infected women in Catalonia (Spain): implications for prevention of cervical cancer. *PLoS One*. 2012;7:e47755.
133. Videla S, Darwich L, Canadas MP, Paredes R, Tarrats A, Castella E, et al. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:168-75.
134. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1-207.
135. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308:362-9.
136. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F168-74.
137. Roccio M, Dal BB, Gardella B, Carrara M, Gulminetti R, Mariani B, et al. HPV infection and intraepithelial lesions: comparison between HIV positive and negative women. *Curr HIV Res*. 2012;10:614-9.
138. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 7:H1-31.
139. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, POKhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ*. 2012;345:e7789.
140. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1579-88.
141. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Bulkms NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:78-88.
142. Schiffman M, Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med*. 2013;369:2324-31.
143. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:556-63.
144. Del Pino M, Torne A, Alonso I, Mula R, Masoller N, Fuste V, et al. Colposcopy prediction of progression in human papillomavirus infections with minor cervical lesions. *Obstet Gynecol*. 2010;116:1324-31.
145. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003;362:1871-6.
146. Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, Franco EL, Ferenczy A. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:474.e1-7.
147. Qiao YL, Jeronimo J, Zhao FH, Schweizer J, Chen W, Valdez M, et al. Lower cost strategies for triage of human papillomavirus DNA-positive women. *Int J Cancer*. 2014;134:2891-901.
148. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Jr., Cuzick J. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:184.
149. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1072-9.
150. Twigg LB, Hopkins M. High-risk HPV DNA testing and HPV-16/18 genotyping: what is the clinical application? *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15:224-30.
151. Gage JC, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. Comparison of measurements of human papillomavirus persistence for postcolposcopic surveillance for cervical precancerous lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1668-74.
152. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a CIN 1 finding in endocervical curettage versus cervical biopsy. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:137-41.
153. Cattani P, Siddu A, D'Onghia S, Marchetti S, Santangelo R, Vellone VG, et al. RNA (E6 and E7) assays versus DNA (E6 and E7) assays for risk evaluation for women infected with human papillomavirus. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2136-41.
154. Keegan H, Mc IJ, Pilkington L, Gronn P, Silva I, Karlsen F, et al. Comparison of HPV detection technologies: Hybrid capture 2, PreTect HPV-Proofer and analysis of HPV DNA viral load in HPV16, HPV18 and HPV33 E6/E7 mRNA positive specimens. *J Virol Methods*. 2009;155:61-6.

155. Liu TY, Xie R, Luo L, Reilly KH, He C, Lin YZ, et al. Diagnostic validity of human papillomavirus E6/E7 mRNA test in cervical cytological samples. *J Virol Methods*. 2014;196:120-5.
156. Pérez Castro S, Iñarra Fernández A, Lamas González MJ, Sarán Díez MT, Cid Lama A, Álvarez Martín MJ, et al. Human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA as a triage test after detection of HPV 16 and HPV 18 DNA. *J Med Virol*. 2013;85:1063-8.
157. Overmeer RM, Louwers JA, Meijer CJ, van Kemenade FJ, Hesselink AT, Daalmeijer NF, et al. Combined CADM1 and MAL promoter methylation analysis to detect (pre-)malignant cervical lesions in high-risk HPV-positive women. *Int J Cancer*. 2011;129:2218-25.
158. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L, et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:937-45.
159. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del Mistro A, Sani C, De Marco L, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:168-76.
160. Roelens J, Reuschenbach M, von Knebel DM, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. p16INK4a immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol*. 2012;120:294-307.
161. Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol*. 2010;134:12-21.
162. Dona MG, Vocaturo A, Giuliani M, Ronchetti L, Rollo F, Pescarmona E, et al. p16/Ki-67 dual staining in cervico-vaginal cytology: correlation with histology, Human Papillomavirus detection and genotyping in women undergoing colposcopy. *Gynecol Oncol*. 2012;126:198-202.
163. Edgerton N, Cohen C, Siddiqui MT. Evaluation of CINtec PLUS(R) testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed SurePath(R) preparations. *Diagn Cytopathol*. 2013;41:35-40.
164. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1550-7.
165. Loghavi S, Walts AE, Bose S. CINtec(R) PLUS dual immunostain: a triage tool for cervical pap smears with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion. *Diagn Cytopathol*. 2013;41:582-7.
166. Ordi J, Sagasta A, Munmany M, Rodríguez-Carunchio L, Torne A, del Pino M. Usefulness of p16/Ki67 immunostaining in the triage of women referred to colposcopy. *Cancer Cytopathol*. 2014;122:227-35.
167. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Luthge A, Bergeron C, et al. Triage Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol*. 2011;121:505-9.
168. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol*. 2011;119:158-66.
169. Waldstrom M, Christensen RK, Ornskov D. Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol*. 2013;121:136-45.
170. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA, et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4154-62.
171. Zappacosta R, Caraceni D, Ciccocioppo L, Rotondo T, Capanna S, Gatta DM, et al. Implementing specificity of HPV-DNA primary screening in a successful organised cervical cancer prevention programme. *Gynecol Oncol*. 2013;128:427-32.
172. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1266-97.
173. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45:2671-8.
174. Simonella L, Canfell K. The impact of a two-versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. *Cancer Causes Control*. 2013;24:1727-36.
175. Kim JJ, Leung GM, Woo PP, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health (Oxf)*. 2004;26:130-7.
176. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:308-20.
177. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1915-23.
178. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer*. 2012;106:1571-8.
179. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012;120:166-72.
180. Puig-Tintoré LM, Torné A, Ordi J, Galcerán J, Ferré J. Colposcopia digital en la neoplasia cervical intraepitelial. Correlación histológica y utilidad clínica. *Prog Obstet Ginecol*. 2001;44:490-6.
181. Torné A. Colposcopia digital en las lesiones premalignas de cuello uterino. Morfometría y análisis de imagen. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2000.
182. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012;119:1293-301.
183. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2006;108:264-72.
184. Puig-Tintoré LM. Prevención del cáncer cervical: Vacunación y colposcopia. En: Puig-Tintoré I, dir. Curso de formación continuada en prevención del cancer cervical, vacunación y colposcopia. Madrid: Edimsa; 2011. p. 31-78.
185. Guimera N, Lloveras B, Lindeman J, Alemany L, van de Sandt M, Alejo M, et al. The occasional role of low-risk human papillomaviruses 6, 11, 42, 44, and 70 in anogenital carcinoma defined by laser capture microdissection/PCR methodology: results from a global study. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1299-310.
186. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided

- management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:335-7.
187. Ordi J, Puig-Tintore LM, Torne A, Sanz S, Esteve R, Romagosa C, et al. Contribution of high risk human papillomavirus testing to the management of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Med Clin (Barc).* 2003;121:441-5.
 188. Ordi J, Alonso I, Torne A, Esteve R, Sierra E, Campo E, et al. Human papillomavirus load in Hybrid Capture II assay: does increasing the cutoff improve the test? *Gynecol Oncol.* 2005;99:313-9.
 189. Ramírez-Hidalgo A, Musset-Biarnes M, Vilamala-Muns M, Laso-Pérez E, Serrano-Munne L, Aameda-Quitllet F. Hybrid capture 2 high-risk human papillomavirus test: should "grey zone" results justify repeating the test? *Anal Quant Cytol Histol.* 2013;35:152-6.
 190. Wiwanitkit V. Cervista HPV HR test kit in cervical cancer screening. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:99.
 191. Herráez-Hernández E, Preda O, Alonso S, Pardo RS, Olmo A. Detection and genotyping of human Papillomavirus DNA in formalin-fixed paraffin-embedded specimens with the HPV direct flow CHIP System. *Open Virol J.* 2013;7:91-5.
 192. Lloveras B, Gómez S, Alameda F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M, et al. Correction: HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia. *PLoS One.* 2013;8.
 193. Brainard JA, Birdsong GG, Elsheikh TM, Hartley DA, Naik K, Neal MH, et al. Prospective and retrospective review of gynecologic cytopathology: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference working group 2. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:175-82.
 194. Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Cooper MK, Johnson ML, Hawkins AP, Renshaw AA. Increasing cytotechnologist workload above 100 slides per day using the ThinPrep imaging system leads to significant reductions in screening accuracy. *Cancer Cytopathol.* 2010;118:75-82.
 195. Manrique EJ, Souza NL, Tavares SB, Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Analysis of the performance of 100% rapid review using an average time of 1 and 2 minutes according to the quality of cervical cytology specimens. *Cytopathology.* 2011;22:195-201.
 196. Crothers BA, Jones BA, Cahill LA, Moriarty AT, Mody DR, Tench WD, et al. Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic-histologic correlations: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference working group 4. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:199-213.
 197. Bulten J, Horvat R, Jordan J, Herbert A, Wiener H, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncol.* 2011;50:611-20.
 198. Azara CZ, Manrique EJ, ves de Souza NL, Rodrigues AR, Tavares SB, Amaral RG. External quality control of cervical cytopathology: interlaboratory variability. *Acta Cytol.* 2013;57:585-90.
 199. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer.* 2011;47:864-71.
 200. Scapulatempo C, Fregnani JH, Campacci N, Possati-Resende JC, Longatto-Filho A. The significance of augmented high-grade squamous intraepithelial lesion detection on pap test examination: partial results from the RODEO study team. *Acta Cytol.* 2013;57:489-94.
 201. Moss EL, Arbyn M, Dollery E, Leeson S, Petry KU, Nieminen P, et al. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:255-8.
 202. Redman CWE. Minimum Standards for Colposcopy Training. Disponible en: <http://www.e-f-c.org/pages/education/minimum-standards-for-colposcopy-training.php>
 203. Rodríguez-Mías NL, Cortés J, Xercavins J, Lailla JM. Current situation: lower genital tract pathology and colposcopy training in Spanish gynecology and obstetrics residents. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:12-6.
 204. Aznar F, Royo P, Rodríguez, D, Martínez R, Orensanz I, Bajo Arenas JM. Calidad de la formación especializada en patología del tracto genital inferior en las unidades docentes de España. XIX Congreso AEPCC. Comunicación C06-1; 2007.
 205. Cortés J. Acreditación en colposcopia. *Boletín AEPCC.* 2006;19:9-10.
 206. Coloma F, Costa S, Sanz I. Control de calidad en colposcopia. XXIII Congreso AEPCC; 2011.
 207. Leeson SC, Alibegashvili T, Arbyn M, Bergeron C, Carriero C, Mergui JL, et al. The future role for colposcopy in Europe. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18:70-8.
 208. Petry KU, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecol Oncol.* 2013;128:282-7.
 209. Moss EL, Arbyn M, Dollery E, Leeson S, Petry KU, Nieminen P, et al. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:255-8.
 210. Nam K, Chung S, Kwak J, Cha S, Kim J, Jeon S, et al. Random biopsy after colposcopy-directed biopsy improves the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14:346-51.
 211. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:430-4.
 212. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DM, Gradwell E, et al. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ.* 1989;298:707-10.
 213. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285:1500-5.
 214. Acevedo A, Lorenzo S, Pinedo F. Sistemas de gestión de la calidad. Libro blanco de la Anatomía Patológica en España. Zaragoza: Sociedad Española de Anatomía Patológica; 2009. p. 67-90.
 215. Malpica A, Maticic JP, Niekirk DV, Crum CP, Staerckel GA, Yamal JM, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol.* 2005;99:S38-52.
 216. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1077-87.
 217. Guo M, Baruch AC, Silva EG, Jan YJ, Lin E, Sneige N, et al. Efficacy of p16 and ProExC immunostaining in the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:212-20.
 218. Benevolo M, Terrenato I, Mottolese M, Marandino F, Muti P, Carosi M, et al. Comparative evaluation of nm23 and p16 expression as biomarkers of high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia 2(+) lesions of the uterine cervix. *Histopathology.* 2010;57:580-6.

219. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2010;133:395-406.
220. Dijkstra MG, Heideman DA, de Roy SC, Rozendaal L, Berkhof J, van Krimpen K et al. p16(INK4a) immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J Clin Pathol.* 2010;63:972-7.
221. Horn LC, Reichert A, Oster A, Arndal SF, Trunk MJ, Ridder R, et al. Immunostaining for p16INK4a used as a conjunctive tool improves interobserver agreement of the histologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:502-12.
222. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1389-99.
223. McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology.* 2007;39:97-111.
224. Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, et al. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch.* 2004;445:616-20.
225. Ordi J, García S, del Pino M, Landolfi S, Alonso I, Quinto L, et al. p16 INK4a immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:90-7.
226. Wang JL, Zheng BY, Li XD, Angstrom T, Lindstrom MS, Wallin KL. Predictive significance of the alterations of p16INK4A, p14ARF, p53, and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2407-14.
227. Hariri J, Oster A. The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:223-8.
228. Kong CS, Balzer BL, Troxell ML, Patterson BK, Longacre TA. p16INK4A immunohistochemistry is superior to HPV in situ hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:33-43.