

PROTOCOLO DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CÉRVIX

Autoría y colaboraciones

Grupo de Trabajo

- *Olga Acinas García*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Sierrallana.
- *Susana Fernández Iglesias*. Subdirección de Asistencia Sanitaria del Servicio Cantabro de Salud.
- *José M^a Gómez Ortega*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Laredo.
- *Javier Gómez Román*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marques de Valdecilla.
- *Yolanda Jubete Castañeda*. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Sierrallana.
- *Pedro Muñoz Cacho*. Técnico de Salud Pública. Gerencia de Atención Primaria.
- *M^a Ángeles Plaza García*. Médica de Familia. Centro de Salud Altamira. Gerencia de Atención Primaria
- *Enrique de la Puente Campano*. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Laredo.
- *Rosario Quintana Pantaleón*. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Marques de Valdecilla.
- *José Francisco Santos Sainz*. Sección de Programas de Salud de la Mujer. Dirección General de Salud Pública.
- *M^a Luisa Valcuende Mantilla*. Médica de Familia. Centro de Salud Dávila. Gerencia de Atención Primaria.

.

.

Subgrupo de debate

- *María Martino González*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marques de Valdecilla.
- *Francisco José Mazorra Macho*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marques de Valdecilla
- *José Schneider Fontan*. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Marques de Valdecilla.

Revisión externa

- *Mar Sánchez Movellán*. Sección de Programas de Salud de la Mujer. Dirección General de Salud Pública.
- *Federico Talledo Pelayo*. Dirección Médica Gerencia de Atención Primaria.

Documento finalizado: Marzo de 2011

ÍNDICE

| | Página |
|--|--------|
| Justificación | 4 |
| Historia natural del cáncer de cérvix | 6 |
| Factores de riesgo relacionados con el cáncer de cérvix | 7 |
| Objetivos | 8 |
| Población diana | 8 |
| Prueba de cribado | 9 |
| Prueba complementaria al cribado | 14 |
| Resultado de la prueba de cribado | 16 |
| Resultado de la determinación del VPH | 17 |
| Actuación en A. Primaria ante el resultado citológico | 18 |
| Actuación en A. Especializada ante el resultado citológico | 24 |
| Evaluación | 30 |
| Anexo: Mensajes claves para a las mujeres a las que se ofrece el cribado de cáncer de cérvix | 31 |
| Glosario de siglas | 32 |
| Bibliografía de referencia | 33 |

Justificación

El cáncer de cuello uterino es uno de los cánceres femeninos más frecuentes a nivel mundial, ocupando el tercer lugar en incidencia y siendo una causa importante de mortalidad por tumores en las mujeres¹.

Es un tumor raro en mujeres menores de 25 años y su incidencia aumenta progresivamente con la edad, con un pico máximo en la quinta década de la vida². La supervivencia a los 5 años oscila entre el 50-70%, dependiendo de factores tales como el estadio en el momento del diagnóstico y la calidad de los cuidados sanitarios disponibles³.

En nuestro país su incidencia y mortalidad son bajas, tanto si lo comparamos con los datos a nivel mundial como respecto al resto de países europeos. Así en el año 2008 la incidencia estimada de carcinoma de cérvix en España fue de 7,6 por 100.000 habitantes (ajustada a la población estándar europea)⁴ y la tasa de mortalidad de 2,07 por 100.000 habitantes⁵, con una tendencia de la incidencia del cáncer de cuello de útero a mantenerse estable o descender en los registros de cánceres existentes⁶.

A esto hay que añadir que la mortalidad del cáncer de cérvix podría cambiar en el futuro en España, debido a la inclusión en el año 2008 en el calendario vacunal de la vacuna frente a dos serotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH), agentes etiológicos de esta enfermedad⁶.

En la comunidad autónoma de Cantabria en ese mismo año 2008 la incidencia de carcinoma de cuello de útero fue de 4,64 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad de 0,86 por 100.000 habitantes llegando en el año 2009 a unas cifras de 5,09 por 100.000 habitantes y 1,36 por 100.000 habitantes respectivamente⁷.

Aun teniendo en cuenta la baja incidencia del cáncer de cérvix en España, no se puede obviar que afecta a mujeres jóvenes dando lugar a una morbilidad y a una mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable, que pone en evidencia la efectividad de nuestro sistema sanitario⁸.

Es suficientemente conocido que el cribado o prevención secundaria del cáncer de cérvix mediante citología cervical disminuye la mortalidad^{2,3}, ya que la identificación y tratamiento de las lesiones precancerosas, dado el largo periodo de latencia (10-15 años) que se da entre éstas y su evolución a carcinoma invasivo, es una eficaz herramienta preventiva⁹.

Por otro lado, estudios llevados a cabo en España como el del Instituto de Salud Carlos III a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el 2002¹⁰, el conocido como estudio "Afrodita" realizado por Puig-Tintoré y cols¹¹, los datos facilitados por la Encuesta de Salud de Cantabria 2006¹² y la experiencia de países de nuestro entorno en situaciones parecidas indican que a una parte de la población femenina se le somete a pruebas de cribado bastante o muy frecuentemente, mientras que a otro sector de la población jamás o muy ocasionalmente se le ha realizado una citología. Los datos

sugieren además que el sector de menor riesgo es el que se somete a una frecuencia de cribado citológico superior a la recomendada.

Así mismo, no existe acuerdo sobre la edad a la que las mujeres deben comenzar a someterse al cribado. El Consejo de Europa recomienda no comenzar antes de los 20 años¹³, organizaciones como United States Preventive Task Force¹⁴, American Cancer Society¹⁵ y American Congress of Obstetricians and Gynecologists a los 21¹⁶ y el Consenso Español 2006¹⁷ propone tres años después del inicio de las relaciones sexuales o a los 25 años. Incluso, como las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix son muy bajas por debajo de los 30 años y las desventajas de iniciar el cribado en mujeres más jóvenes son importantes (diagnóstico de lesiones intrascendentes expresión de infecciones por VPH, comunes a estas edades con un alto potencial de regresión espontánea) algunos autores comienzan a proponer un inicio del cribado más tardío¹⁸.

De igual modo, existe controversia en cuanto a la periodicidad del cribado, así, la International Agency for Research on Cancer informó en 2005 de la suficiente evidencia de que la citología cervical realizada en un intervalo que oscile entre 3 y 5 años disminuye en un 80 % la incidencia de cáncer de cuello uterino en las mujeres de 35 a 64 años. Igualmente concluyó sobre la falta de evidencia para la recomendación del cribado anual¹⁹. El Consenso Español 2006 opta por una citología anual los 2 primeros años y posteriormente cada 3 años, si estas son valorables y negativas¹⁷.

Respecto a lo que si existe acuerdo generalizado en la literatura es que el cribado debe finalizar a los 65 años^{10,14,16,17}.

Por otro lado, la vacunación no eliminará la necesidad de continuar con el cribado como detección precoz del cáncer de cuello de útero. El potencial preventivo de las vacunas se sitúa sobre el 70% de los cánceres de cérvix a nivel mundial, pero esta estimación no valora un posible efecto de reemplazo de los serotipos del VPH no cubiertos por la vacuna y/o el aumento de mujeres que pueden infectarse por otros tipos de alto riesgo. Las estimaciones actuales respecto a la vacunación orientan hacia un inicio más tardío del cribado, con intervalos más largos y con tasas de detección mucho más bajas, al disminuir los resultados citológicos anómalos de bajo grado^{2,17,20,21,22,23}.

Por todo lo anterior se ha hecho necesario revisar y actualizar las prácticas asistenciales existentes en nuestro sistema de salud relacionadas con el cribado del cáncer de cérvix, para adecuarlas a la evidencia científica actualmente disponible, lo que facilitará en un paso posterior la puesta en marcha de un programa de detección precoz poblacional u organizado.

Este Protocolo, que constituye una actualización del “Manual para el Diagnóstico Precoz de Cáncer Cérvico-Uterino” elaborado por el Servicio Cantabro de Salud (SCS) en el año 2006²⁴, sitúa a la Atención Primaria (A. Primaria) como eje clave en el cribado del cáncer de cuello de útero y establece que es el nivel asistencial donde debe situarse la detección

sistemática, así como la captación activa de aquellas mujeres que puedan presentar factores de riesgo de neoplasia cervical y no participen por iniciativa propia^{21,25,26,27,28,29}.

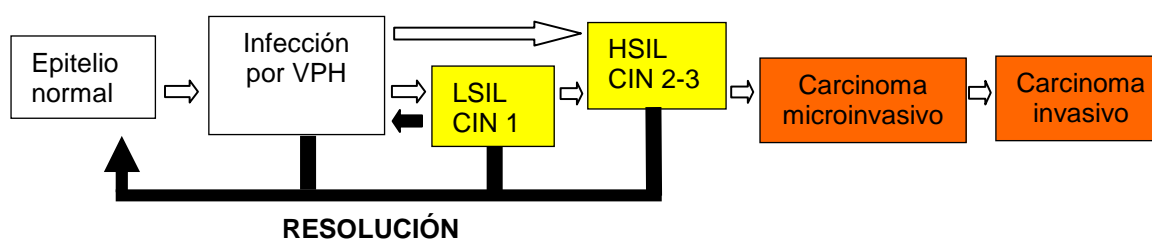
La elaboración de este Protocolo se enmarca, dentro de las actuaciones establecidas en el *II Plan de Actuación: Salud de las Mujeres (2008-2011)*³⁰ dirigidas a mejorar la detección y la atención al cáncer de cérvix, actualizando los procedimientos de detección precoz, tratamiento y seguimiento de lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero.

Historia natural del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es una infección de transmisión sexual cuyo agente causal es el VPH. Las asociaciones observadas entre la infección por el VPH y el cáncer de cérvix están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana. En el momento actual se considera al VPH como causa necesaria, pero insuficiente para que se desarrolle el cáncer de cérvix^{17, 31}.

Esta relación causal entre cáncer de cérvix e infección por el VPH, ha hecho cambiar muchos planteamientos, sobre todo en el terreno de la prevención ya que el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad ha permitido diseñar programas de detección precoz más eficaces.

La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, que en más del 90% de los casos evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea¹⁷ y desaparece sin dar lugar a lesión. Sin embargo, cuando no se elimina el virus y la infección persiste en el tiempo (entre un 10% y un 20% según otros autores)⁹ puede acabar ocasionando lesiones precancerosas².



Historia natural de la infección cervical por VPH, CIN, HSIL, LSIL.

Fuente: Figura modificada a partir de: Puig-Tintoré et al. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol 2006; 49 Supl. 2:5-62.

La latencia desde la infección vírica al desarrollo del cáncer invasivo puede ser de hasta 10 a 15 años. Este fenómeno da lugar a que en algunos estudios se observe una asociación entre la gravedad de las lesiones epiteliales y la edad de las mujeres, de manera que sea más frecuente observar lesiones más precoces en mujeres menores de 20 años, formas algo más avanzadas en el grupo de 25 a 35 años y lesiones ya cancerosas a partir de los 35 hasta los 50 años⁹.

El objetivo del cribado para la prevención del cáncer de cuello uterino es la detección de la Lesión Escamosa Intraepitelial de alto grado (HSIL), la Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN 2 y CIN 3), el Cáncer Microinvasivo y el Adenocarcinoma in situ (AIS) endocervical^{17,31}. El objetivo no es detectar la Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo grado (LSIL) y la CIN 1, pues aunque sea la expresión de una infección por el VPH, la gran mayoría son transitorias y carecen de potencial maligno, especialmente en las mujeres jóvenes.

Factores de riesgo relacionados con el cáncer de cérvix

Existen conocidos cofactores, que interactúan con el VPH modulando el riesgo de la progresión de la infección hasta HSIL y posteriormente a cáncer. Estos cofactores pueden ser **virales** (genotipo, integración celular, carga viral), **genéticos** (respuesta inmunitaria), **medioambientales** (edad, tabaco, contraceptivos hormonales combinados, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)). Los relacionados con las **conductas sexuales** (promiscuidad, no uso del preservativo) se han identificado como cofactores que facilitan la adquisición del VPH^{17,32}.

Los factores de riesgo que más se han relacionado con el cáncer de cérvix son^{17,23,32}:

- **Paridad elevada:** Varios estudios de casos y controles han estimado que las mujeres con 3-4 embarazos a término tenían un riesgo 2,6 veces más alto de padecer un cáncer de cuello uterino que las nulíparas. En las que habían tenido 7 partos o más, el riesgo fue de 3,8 veces. El motivo de esta asociación está poco claro.
- **Contraceptivos orales:** El uso prolongado de Anticonceptivos Orales (AO) (durante cinco años o más) es un cofactor que incrementa por 2 el riesgo de desarrollar cáncer escamoso de cérvix entre las mujeres portadoras del VPH. Sin embargo, las mujeres que toman AO se someten a revisiones ginecológicas con mayor frecuencia que las no consumidoras y por lo tanto se favorece la detección precoz de la enfermedad.
- **Tabaquismo:** El consumo de tabaco multiplica por 2,17 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer afectada. Se le considera el cofactor más importante de progresión.
- **Inmunodepresión.** Por VIH o yatrogénica por recibir terapia inmunodepresora.
- **Coinfecciones:** La coinfección por el Virus Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) se ha relacionado con un riesgo tres veces superior de padecer cáncer de cuello uterino, tras ajustar posibles variables de confusión.

Objetivos

Objetivos generales

- Reducir la incidencia de cáncer de cérvix en las mujeres de nuestra Comunidad.
- Reducir la tasa de mortalidad por cáncer de cérvix de la población de mujeres objeto del cribado en nuestra Comunidad.
- Ajustar la detección precoz de cáncer de cérvix a las recomendaciones de la evidencia científica actual.
- Potenciar la detección precoz del cáncer de cérvix en el nivel asistencial de A. Primaria.

Objetivos específicos

- Alcanzar una tasa de cobertura en la población diana del cribado citológico ≥ 70 %.
- Realizar en A. Primaria al menos el 80% de todas las citologías de cribado del SCS.
- Realizar sólo doble toma (exo-endocérvix) en ≥ 90 % de las citologías.
- Reducir el número de citologías no ajustadas al Protocolo (por periodicidad excesiva o por utilización de la citología para diagnóstico microbiológico) a ≤ 10 %.
- Disminuir las derivaciones a Atención Especializada (A. Especializada) de alteraciones citológicas que según el Protocolo deben ser controladas en A. Primaria a ≤ 5 %.
- Mejorar la información de las mujeres que participan en el cribado.

Población diana

Mujeres usuarias del SCS entre 21 y 65 años. (Ver algoritmo 1)

Exclusiones (Mujeres a las que no se realiza el cribado en esta franja de edad):

- Mujeres que no hayan tenido nunca relaciones sexuales.
- Mujeres a quienes se les ha realizado histerectomía total por enfermedad benigna.
- Mujeres con cáncer de cérvix previo.

Situaciones especiales (Mujeres a las que se realiza el cribado fuera de la franja de edad):

- Mujeres mayores de 65 años sin cribado adecuado (Algoritmo 4).
- Mujeres inmunocomprometidas (VIH/SIDA, trasplantadas, etc.) (Algoritmo 6).

Prueba de cribado

La citología cervical realizada en las condiciones adecuadas, sigue siendo el único método para el cribado de cáncer de cérvix que ha demostrado reducir la incidencia y mortalidad debida a esta enfermedad^{2,3}.

El nivel asistencial en el que se realizará la prueba de cribado es la A. Primaria.

Condiciones para la toma citológica ^{15,20,21,33}

- No realizarla durante la menstruación o ante cualquier otro tipo de sangrado.
- No realizarla durante la gestación, los 3 primeros meses postparto ni durante el periodo de lactancia materna, salvo situaciones especiales (Algoritmo 5).
- No realizarla si existe clínica de infección vaginal o uso de medicación intravaginal. En estos casos debe realizarse una toma de cultivo de flujo si se sospecha infección vaginal.

Técnica de la toma citológica

La citología se realizará mediante una doble toma: exocervical y endocervical, y en ese orden. La toma vaginal carece de utilidad para el cribado del cáncer de cérvix, por lo que solo se utilizará después de una histerectomía total por patología cervical no benigna (citología de cúpula vaginal).

En la actualidad la citología puede realizarse de forma convencional (extensión del material en portaobjetos) o en base líquida según la opción disponible.

1- Material necesario

1.1- Citología convencional ^{20,34}

- Espátulas de madera o plástico para toma exocervical (Espátula de Ayre).



Espátula de Ayre.

Fuente: Figura modificada a partir de: Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare. Manual for cytology. In: National Cancer Control Programme, editor. Manuals for training in Cancer Control. India: 2005.

- Cepillo para toma endocervical.



Cepillo endocervical.

Fuente: Figura modificada a partir de: Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare. Manual for cytology. In: National Cancer Control Programme, editor. Manuals for training in Cancer Control. India: 2005.

Análisis de diferentes métodos de muestreo han puesto de manifiesto que, en general, el cepillo cervical y la espátula en conjunto proporcionan la mejor muestra para citología cervical^{15,17,21,33,35}.

- Portas de bordes romos con banda esmerilada en un extremo para poder rotular.
- Lapicero para rotular portas.
- Sistema de fijación: Laca fijadora especial para citología.
- Hoja de solicitud de estudio citológico específica del sistema Bethesda.

1.2- Citología en base líquida³⁴

- Cepillo endocervical y espátula preferiblemente de plástico.
- Frasco con líquido conservante.
- Hoja de solicitud de estudio citológico específica del sistema Bethesda.

2- Preparación del material

- Seleccionar y colocar el material necesario.
- Citología convencional^{20,33}.
 - o Identificación de la mujer en el cristal portaobjetos:
 - Se utilizará el nombre y los dos apellidos completos.
 - Se escribirá con mayúsculas y en línea recta paralela al ancho del portaobjetos en la zona esmerilada, con lápiz, ya que éste no se borra durante la preparación y tinción de la muestra en el laboratorio. Hacerlo antes de fijar la muestra ya que la laca impide la escritura a lápiz.
 - No usar pegatinas, ni escribir con bolígrafos o rotuladores.
 - No utilizar iniciales para la identificación de la muestra.
 - o Identificación de la mujer en el contenedor que transportará el cristal portaobjetos: Se utilizará el nombre y los dos apellidos completos con letras mayúsculas.
- Citología en base líquida:³³
 - o Identificación de la mujer en el frasco: Se utilizará el nombre y los dos apellidos completos con letras mayúsculas.

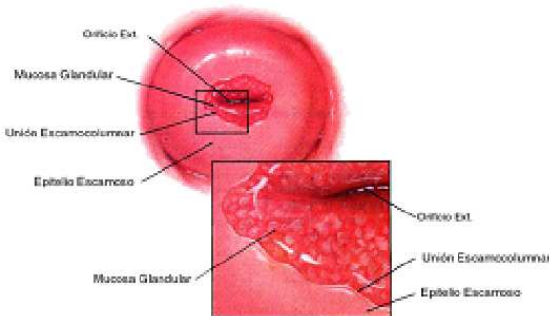
3- Preparación de la mujer²⁰

- Informar del procedimiento, de cómo se facilitarán los resultados y de que puede ser necesario repetir la citología si la muestra no es adecuada.
- Colocar a la paciente en posición ginecológica.
- Situar el foco luminoso de tal modo que la visualización de la vagina y del cuello uterino sea adecuada.
- Realizar una lubricación del espéculo con unas gotas de suero fisiológico (opcional).
- Separar los labios mayores con el dedo pulgar y el índice, para ampliar el introito. Introducir el espéculo hasta el fondo de la vagina en posición oblicua hacia el sacro de la mujer.

- Abrir con suavidad el espéculo para evitar que se raspe el cuello y pueda sangrar. Se debe ver completamente el cérvix. En caso de no poder visualizar el cérvix remitir a la A. Especializada.
- Fijación del espéculo.

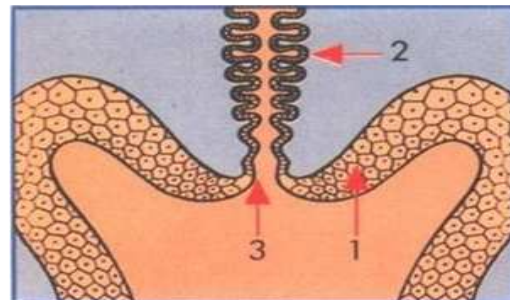
4- Realización de la citología

La Zona de Transformación (ZT) del cérvix (zona límite entre el epitelio exocervical y endocervical) es donde se origina la neoplasia de cuello uterino y por tanto debe ser el lugar donde se realice la toma de la citología¹⁵.



Unión escamo columnar.

Fuente: Figura tomada de: Erazo J. Manual de patología cervical. Universidad del Cauca, Colombia; 2007.



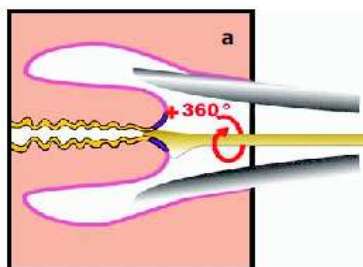
1. Epitelio escamoso. 2. Epitelio columnar. 3. ZT.

Zona de Transformación del cérvix.

Fuente: Figura modificada a partir de: Proyecto Eurocitología <http://www.eurocytology.eu/static/eurocytology/esp/cervical/LP1ContentAcontD.html>

4.1- Toma exocervical^{20,21,33,35}:

- Retirar el moco del cérvix con la espátula sólo si la cantidad es exagerada.
- Se debe reconocer la ZT.
- Colocar la espátula contra el cuello uterino con la parte más larga en el conducto cervical y comprobar que la espátula abarca la ZT.
- Realizar haciendo una ligera presión no más de dos giros de 360° (para evitar sangrado).
- Si la espátula no abarca toda la ZT se la hará girar las veces necesarias para obtener una muestra completa.

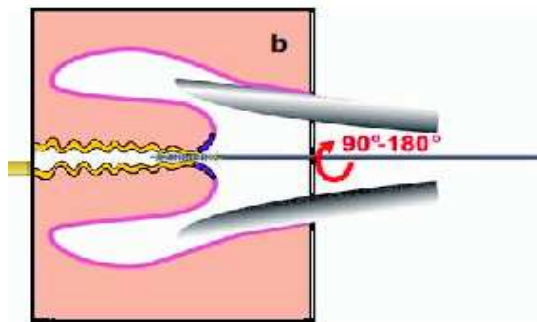


Toma exocervical con la espátula.

Fuente: Figura modificada a partir de: European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. Arbyn M, et al. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.

4.2- Toma endocervical^{20,33,35}:

- Introducir el citocepillo suavemente en el canal endocervical, hasta que solo queden expuestas las cerdas inferiores.
- Realizar un giro de 180° en una dirección. El cepillo endocervical es un recolector, no una legra. Un cepillado excesivo puede producir hemorragia, que artefactará la muestra.

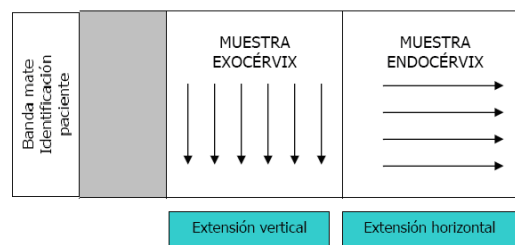


Toma endocervical con el cepillo.

Fuente: Figura modificada a partir de: European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. Arbyn M, et al. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008

4.3- Extensión y fijación en el cristal (citología convencional)^{20,21,33,34,35}:

- El material se extenderá en la cara superior de un único porta (la misma en la que se rotula). La extensión de la toma exocervical en el cristal se hace próxima a la zona esmerilada y la toma endocervical en la parte externa del cristal.



Extensión de las muestras.

Fuente: Figura tomada de: Programa de cribado de cáncer de cuello de útero en Osakidetza. 2008.

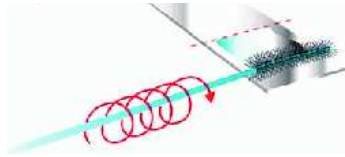
- La espátula se aplicará con suavidad pero con firmeza y se desliza sobre el cristal rápida y uniformemente, sin despegarla del porta. No se debe pasar más de una vez. Se pretende dejar una capa fina de células que sea valorable.



Extensión en el porta de la toma exocervical.

Fuente: Figura modificada a partir de: European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. Arbyn M, et al. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.

- El citocepillo se hace rodar sobre el cristal con una sola pasada. El objetivo es el mismo que con la espátula, obtener material que sea valorable.



Extensión en el porta de la toma endocervical.

Fuente: Figura modificada a partir de: European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. Arbyn M, et al. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.

- La fijación se debe realizar inmediatamente después de la extensión, evitando el secado de la toma. La fijación debe aplicarse a una distancia aproximada de 20-30 cm, no menor, para evitar la destrucción celular.



Fijación de las muestras.

Fuente: Figura modificada a partir de: European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. Arbyn M, et al. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.

4.4 - Recogida del material (Citología en base líquida)^{21,33,34,35}:

- Introducir la espátula y el cepillo de recogida en la misma solución de líquido fijador.
- Agitar vigorosamente en el líquido unas 10 veces.
- Retirar el cepillo y la espátula rápidamente.



Citología en base líquida.

Fuente: Figura modificada a partir de: European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. Arbyn M, et al. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.

4.5- Cumplimentación de la hoja de petición de la citología²⁰:

Datos que deben figurar en la hoja de solicitud:

- Citología de cribado (Protocolo de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix).
- Datos de filiación: Nombre y apellidos, Fecha de nacimiento,
- Número de Tarjeta Sanitaria y Centro de Salud.
- Fecha de realización de la citología.
- Cumplimentar adecuadamente los datos clínicos de la hoja de petición.

5- Envío de la muestra al Servicio de Anatomía Patológica (A. Patológica) del hospital de referencia^{20,21}:

5. 1- Citología convencional:

- Una vez fijado el portaobjetos se enviará al laboratorio de A. Patológica para su proceso, diagnóstico e informe.
- El envío del cristal portaobjeto se realizará en los contenedores especiales para este cometido junto con la hoja de petición de estudio debidamente cumplimentada.

5.2- Citología en base líquida:

- Una vez introducido el material en el frasco se enviará al laboratorio de A. Patológica para su proceso, diagnóstico e informe, junto con la hoja de petición de estudio debidamente cumplimentada.

Prueba complementaria al cribado

Determinación del VPH

Esta prueba solo se realizará en función de los resultados de la citología y en el seguimiento postratamiento del CIN 2-3^{16,17,31}.

En el caso de que la citología que motiva la determinación de VPH haya sido realizada en base líquida, no será necesario realizar una nueva toma, sino que se utilizará la misma muestra citológica. En estos casos el Servicio de A. Patológica consignará en el informe de la citología que enviará un informe complementario con este resultado.

Condiciones para la toma de VPH³⁵:

- No realizarla durante la menstruación o ante cualquier otro tipo de sangrado.
- No aplicar ningún tipo de sustancia en el cérvix previamente a la recogida.

Cuándo se requiera una muestra para determinación de VPH se seguirá la siguiente técnica:

- Introducir la torunda seca (Reditub seco) suavemente en el canal endocervical realizando un giro de 360° y abarcar toda la ZT. Es la misma zona de recogida que corresponde para la toma de la muestra en la citología.



Toma de muestra para el VPH.

Fuente: Figura tomada de: Programa de Prevención de cáncer de cérvix en Atención Primaria. SESCOAM, 2004.

- Introducir la torunda en su tubo.
- Identificar el tubo de transporte:
 - o Utilizar el nombre y dos apellidos completos (No utilizar iniciales).
 - o Escribir en la zona preparada para tal fin en el tubo que contiene la torunda, ya que esta zona no se borra durante la preparación de la muestra en el laboratorio.
- Envío de la muestra al Servicio de A. Patológica:
 - o Cada toma para VPH debe ir acompañada asimismo de su hoja de petición correspondiente (el mismo modelo que la hoja de petición de la citología), pero detallando que se trata de una solicitud de estudio molecular para VPH.

En los casos que se requiera realizar la citología y test de VPH a la vez, se realizará primero la citología³⁶.

Resultado de la prueba de cribado

La citología se informará de acuerdo a la clasificación histológica del **Sistema Bethesda 2001**, desarrollada por el National Cancer Institute de Estados Unidos para el diagnóstico de las citologías cervicales³⁷.

CLASIFICACIÓN CITOLÓGICA, BETHESDA 2001

- **Idoneidad de la muestra:**

- Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales ó metaplásicas).
- Insatisfactoria para valoración (especificar el motivo):
 - Muestra rechazada o no procesada (especificar el motivo).
 - Muestra procesada y examinada pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales (especificar el motivo).

- **Categorización general** (opcional):

- Negativa para lesión intraepitelial o malignidad.
- Células epiteliales anormales.
- Otros hallazgos.

- **Interpretación/Resultado:**

- Negativa para lesión intraepitelial o malignidad.
- Organismos:
 - Tricomonas vaginalis.
 - Hongos morfológicamente compatibles con Cándida.
 - Flora sugestiva de vaginosis bacteriana.
 - Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces.
 - Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple.
 - Otros hallazgos no neoplásicos (opcional):
 - Cambios celulares reactivos asociados a inflamación (incluye reparación típica), radiación, Dispositivo Intrauterino (DIU).
 - Células glandulares posthisterectomía.
 - Atrofia.
- Células epiteliales anormales:
 - Células escamosas:
 - Células escamosas atípicas (ASC):
 - De significado indeterminado (ASC-US).
 - No puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H).
 - Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL),
 - Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL),
 - Carcinoma escamoso.
 - Células glandulares
 - Células glandulares atípicas (AGC), especificar endocervical, endometrial o sin especificar (NOS).
 - Células glandulares atípicas sugestivas de neoplasia (especificar endocervical o NOS).
 - Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS).
 - Adenocarcinoma.
 - Otros.
 - Células endometriales en mujeres de 40 o más años.

- **Lectura automatizada y técnicas auxiliares** (Incluir si precisa).
- **Notas didácticas y sugerencias** (opcional).

Tabla. Correlación terminológica entre las tres principales clasificaciones de las anomalías epiteliales del cuello de cérvix uterino

| ANOMALÍAS CELULARES EPITELIALES | | |
|---|--|--|
| En células epitelio escamoso | | |
| DISPLASIA/CARCINOMA IN SITU (AÑOS 1949-1969) | NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (C.I.N.) (AÑOS 1969-1989) | CLASIFICACIÓN DE BETHESDA (Desde 1989) |
| Reparación atípica | | Células escamosas atípicas (ASC): - de significado indeterminado (ASC-US) - no puede excluirse H-SIL (ASC-H) |
| ¿Cambios por HPV? | Cambios por HPV | Lesión intraepitelial Escamosa bajo grado (L.S.I.L.) |
| Displasia leve | C.I.N. 1 | |
| Displasia moderada | C.I.N. 2 | Lesión intraepitelial Escamosa alto grado (H.S.I.L.) |
| Displasia severa | C.I.N. 3 | |
| Carcinoma in situ (cis) | | |
| Carcinoma epidermoide | Carcinoma epidermoide | Carcinoma epidermoide |

Fuente: Tabla modificada a partir de: Sistema Bethesda para los informes de citología cérvico-vaginal. Gerencia del Área de Salud de Plasencia. Consejería de Sanidad y Consumo. Junta de Extremadura.

Resultado de la determinación de VPH

Clasificación de HPV según el riesgo de asociación con el cáncer de cuello de útero³⁸:

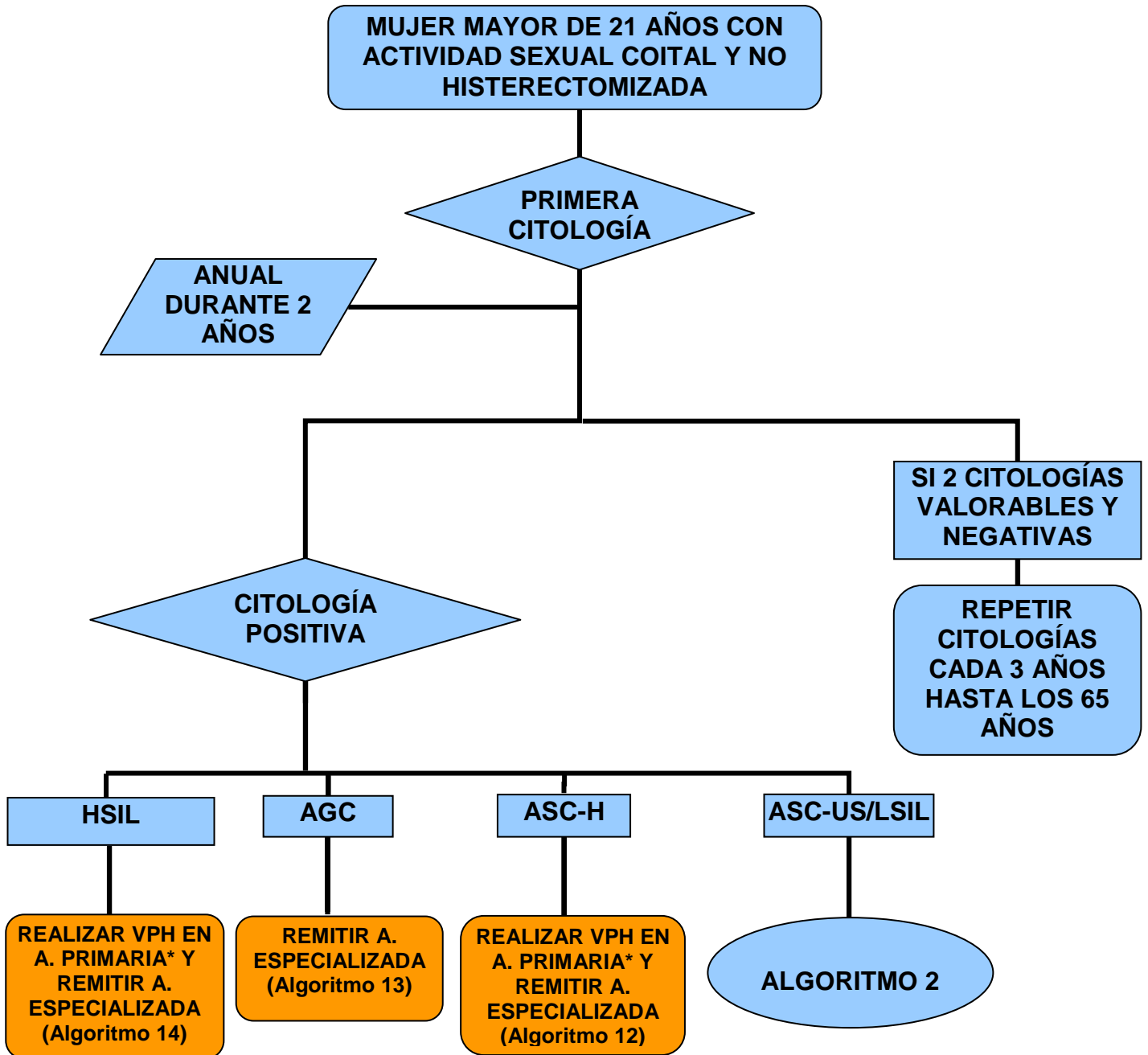
Bajo Riesgo oncogénico: 6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y 89

Alto y Probable alto Riesgo oncogénico: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82

Riesgo desconocido: 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 55, 57, 62, 67, 69, 71, 74, 77, 83, 84, 85, 86, 87, 90 y 91

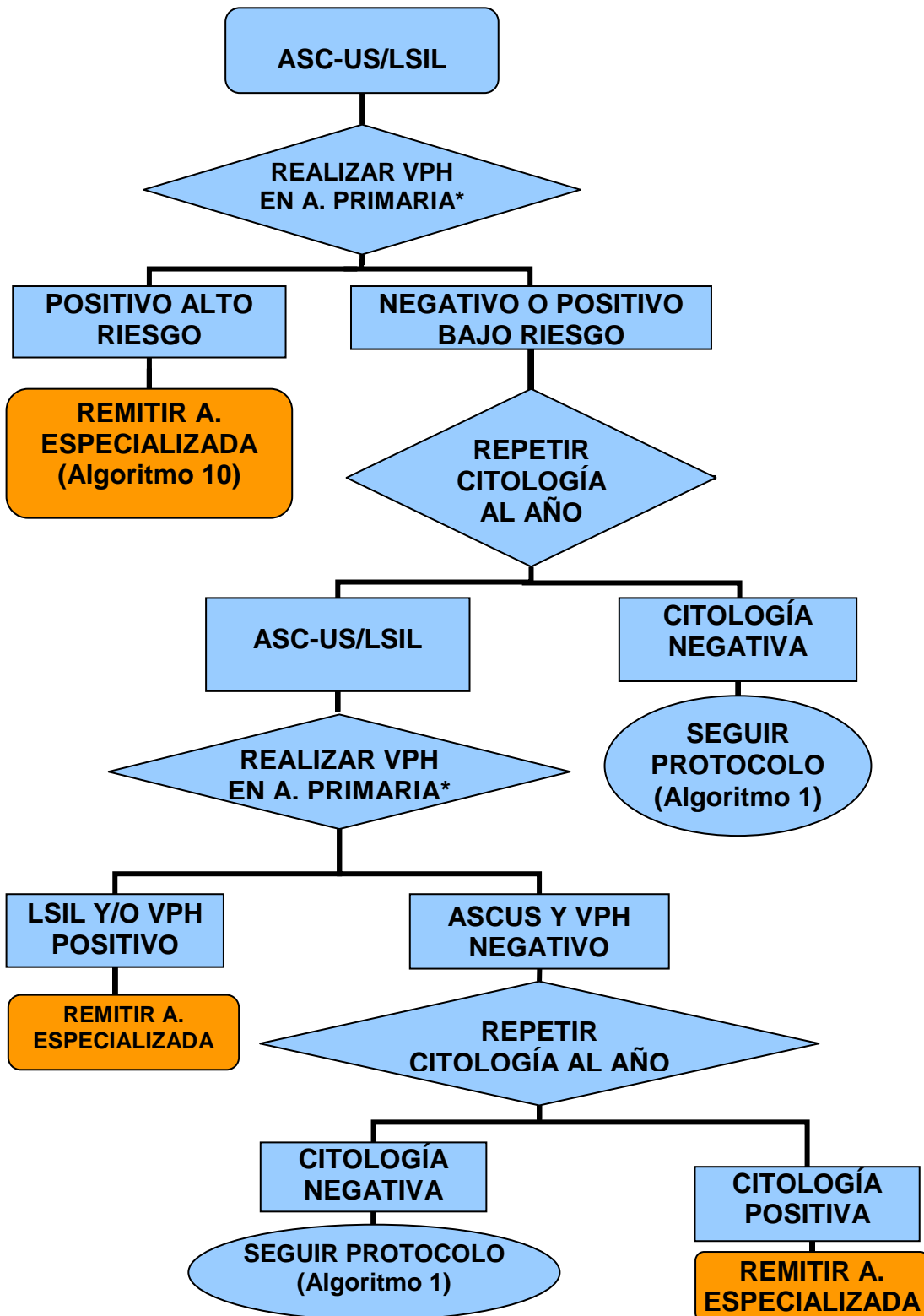
Actuación en A. Primaria ante el resultado citológico

Algoritmo 1- Algoritmo General de Cribado^{23,36,39}



* Si la citología previa ha sido realizada con técnica convencional

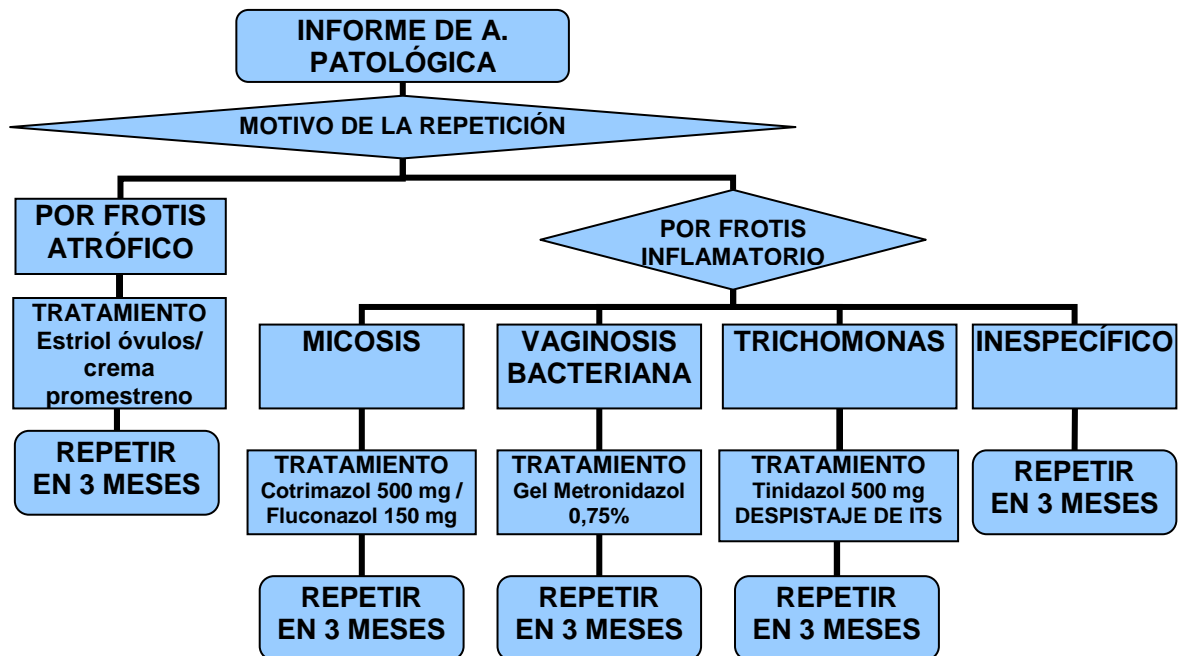
Algoritmo 2- Algoritmo específico para ASC-US/LSIL ^{17,21,23,31,39,40}



* Si la citología previa ha sido realizada con técnica convencional

Situaciones especiales

Algoritmo 3- Repetición de la citología por indicación del informe de A. Patológica^{17,21,31}



Citología en mujeres portadoras de DIU o que solicitan su inserción

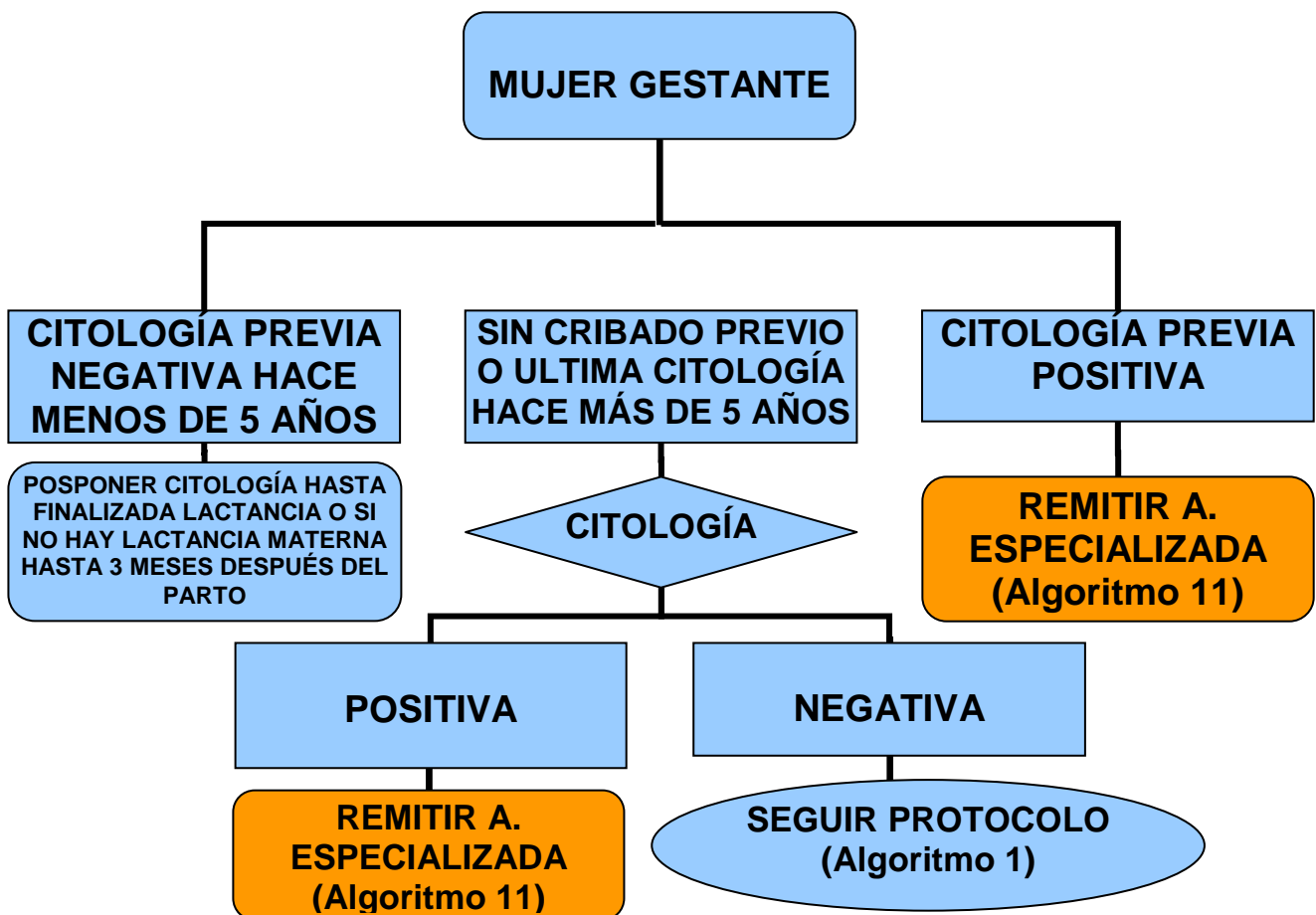
Se seguirá el protocolo, no debiendo considerarse la citología como prueba complementaria previa a la inserción del DIU.

En las citologías de mujeres portadoras de DIU puede informarse de la presencia de Actinomyces. El Actinomyces Israelii es un comensal del tracto genital femenino que puede aislarse en mujeres con y sin anticoncepción intrauterina. Existe preocupación por la posibilidad de que ocasione una enfermedad pélvica inflamatoria, complicación muy infrecuente. La retirada del DIU o el tratamiento antibiótico rutinario no se recomienda en ausencia de signos de infección pélvica⁴¹.

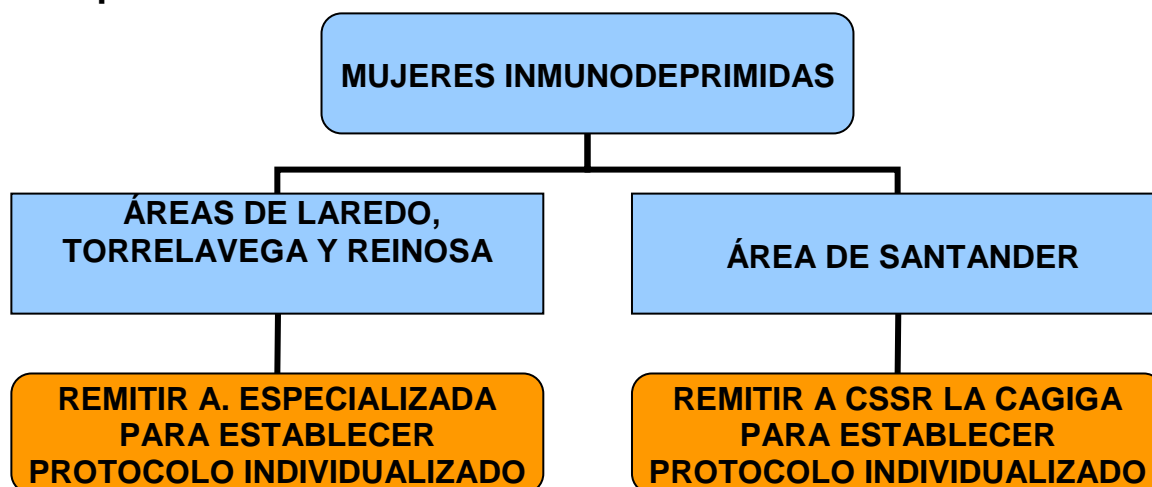
Algoritmo 4- Mujeres >65 años sin cribado previo o inadecuado (sin citología previa en los últimos 5 años)^{17,20,29}



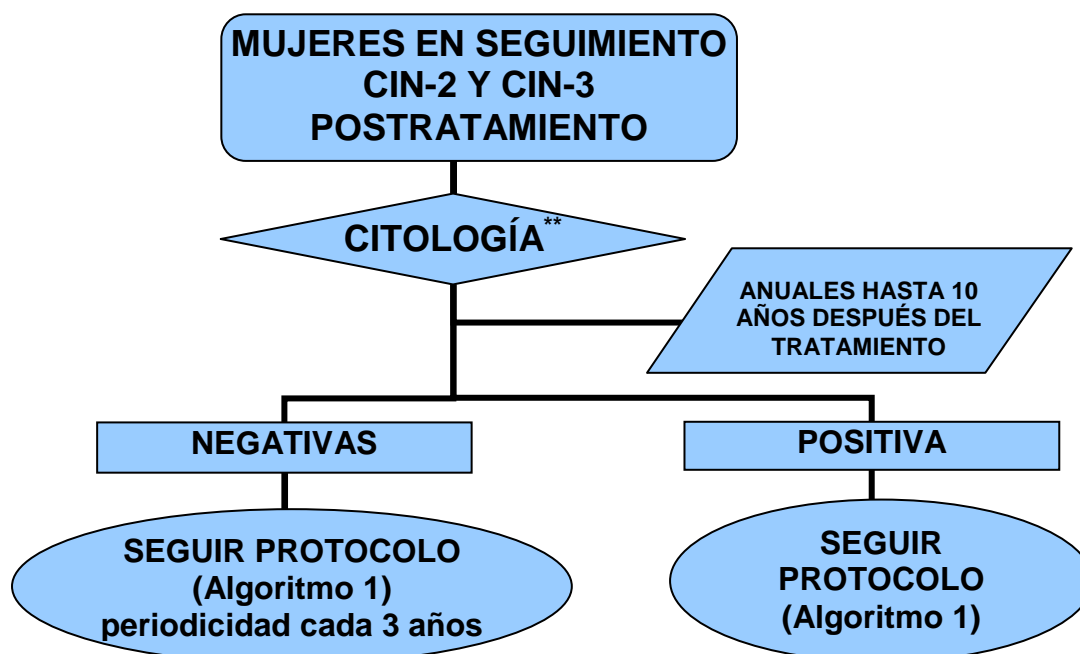
Algoritmo 5- Mujeres gestantes^{21,36}



Algoritmo 6- Mujeres inmunodeprimidas (VIH/Sida, trasplantadas, fármacos inmunosupresores a dosis altas y durante tiempo prolongado) con actividad sexual coital de cualquier edad³⁹



Algoritmo 7- Mujeres remitidas por A. Especializada para seguimiento postratamiento de CIN 2 y 3^{15,17}

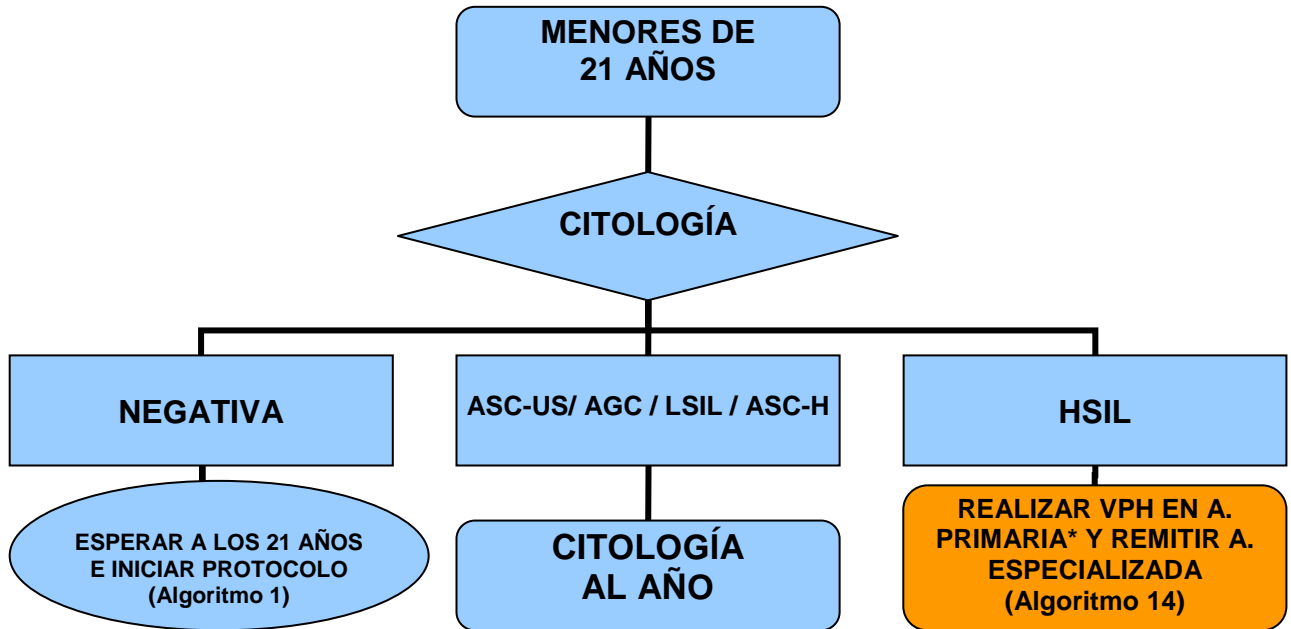


**En los casos que se haya realizado histerectomía total se realizará solo la toma vaginal y se hará con el extremo romo de la espátula de Ayre²⁶. La extensión de la muestra se realizará en el sitio más próximo al vidrio esmerilado con las especificaciones establecidas anteriormente para la citología convencional o para la citología en base líquida, según la opción disponible.

Situaciones transitorias

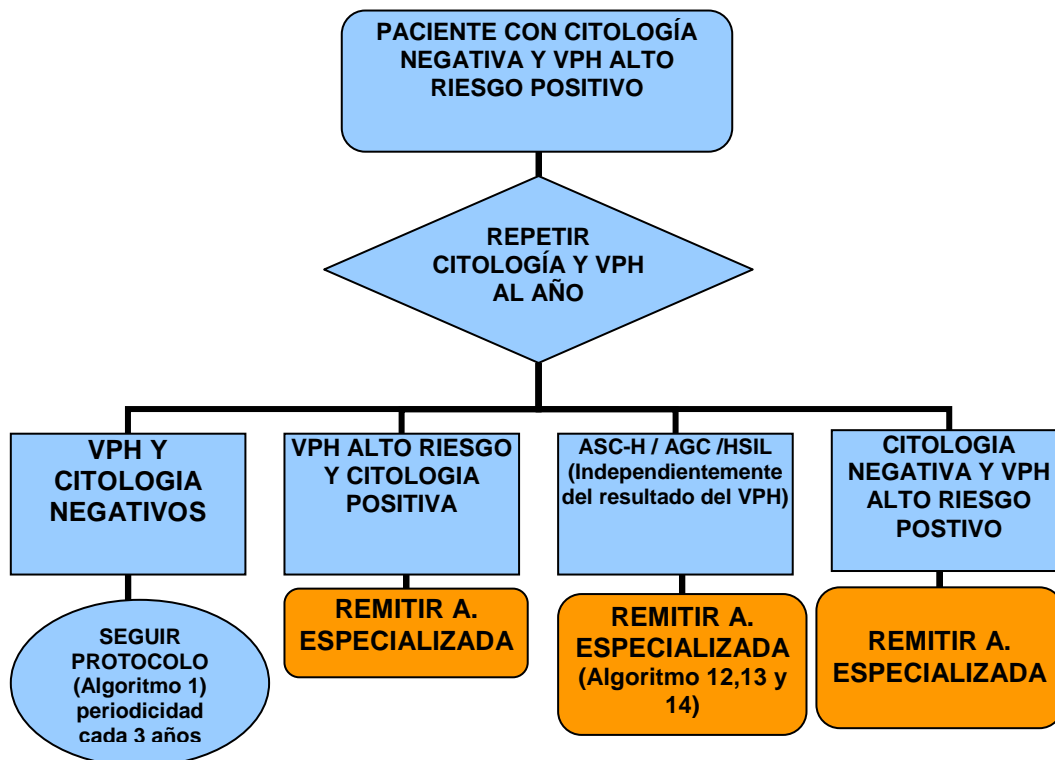
Hasta la implantación generalizada del Protocolo pueden darse situaciones transitorias a las que se debe dar respuesta.

Algoritmo 8- Menores de 21 años con citología previa⁴⁰



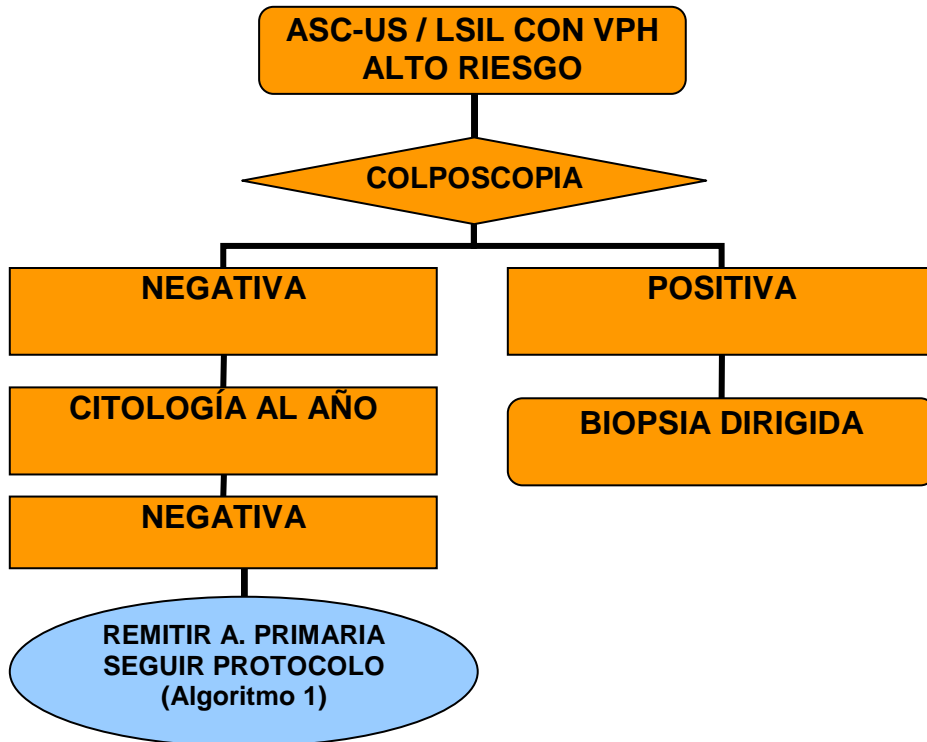
* Si la citología previa ha sido realizada con técnica convencional

Algoritmo 9- Citología normal y VPH Alto Riesgo Positivo⁴⁰

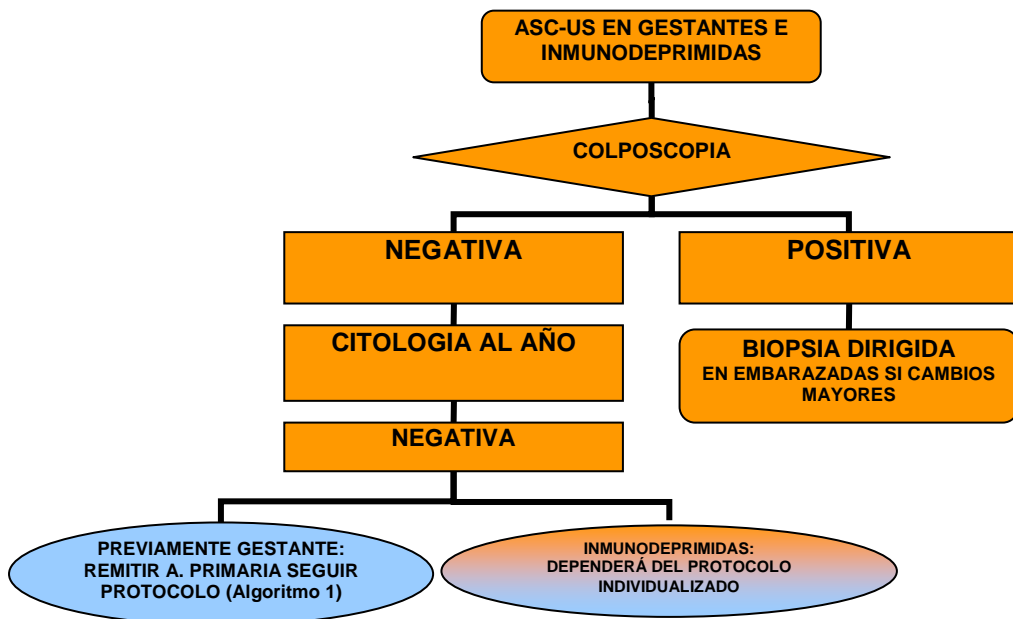


Actuación en A. Especializada ante un resultado citológico patológico

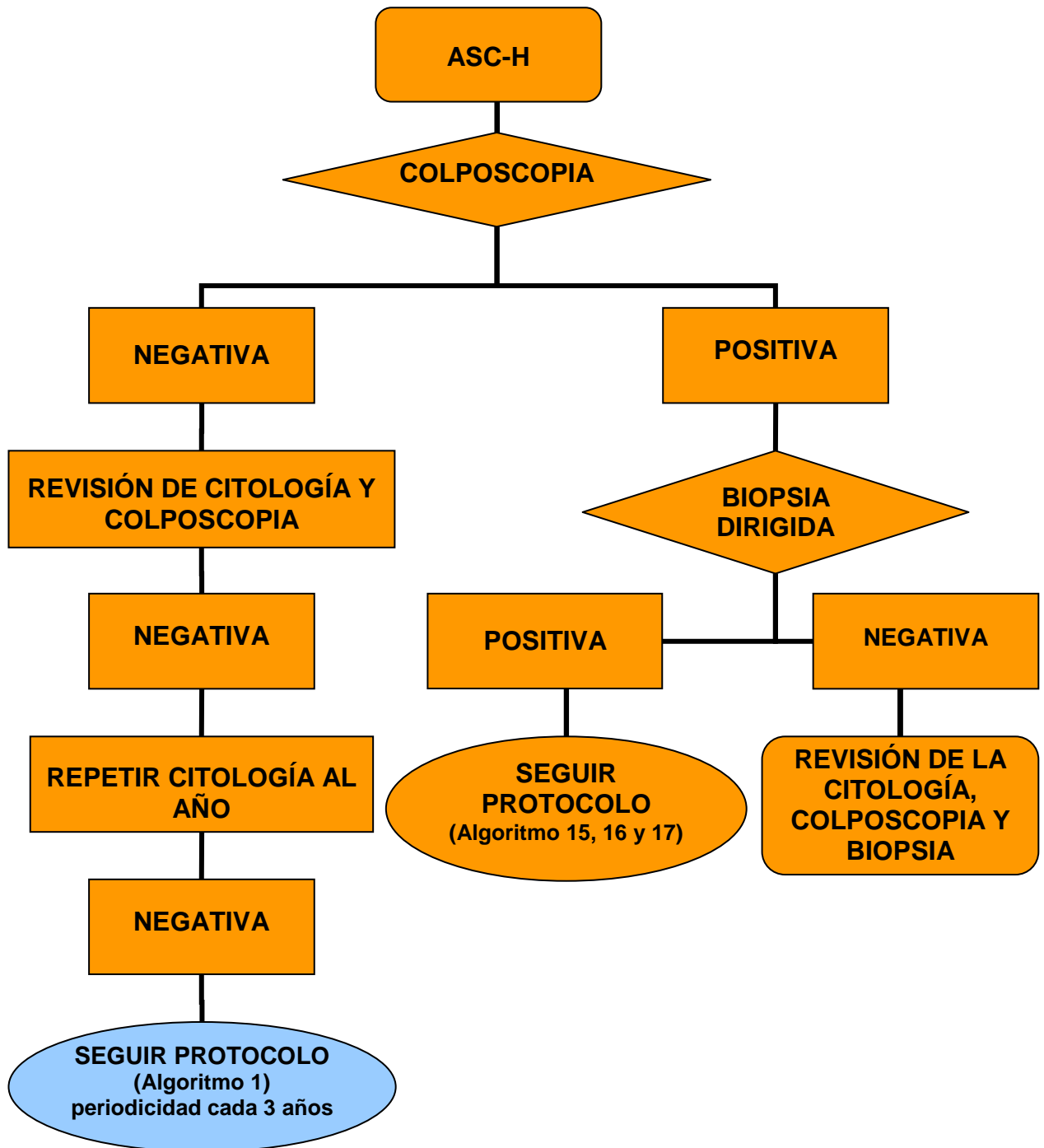
Algoritmo 10- Mujeres con informe de citología ASC-US ó LSIL y test de VPH de alto riesgo³⁹



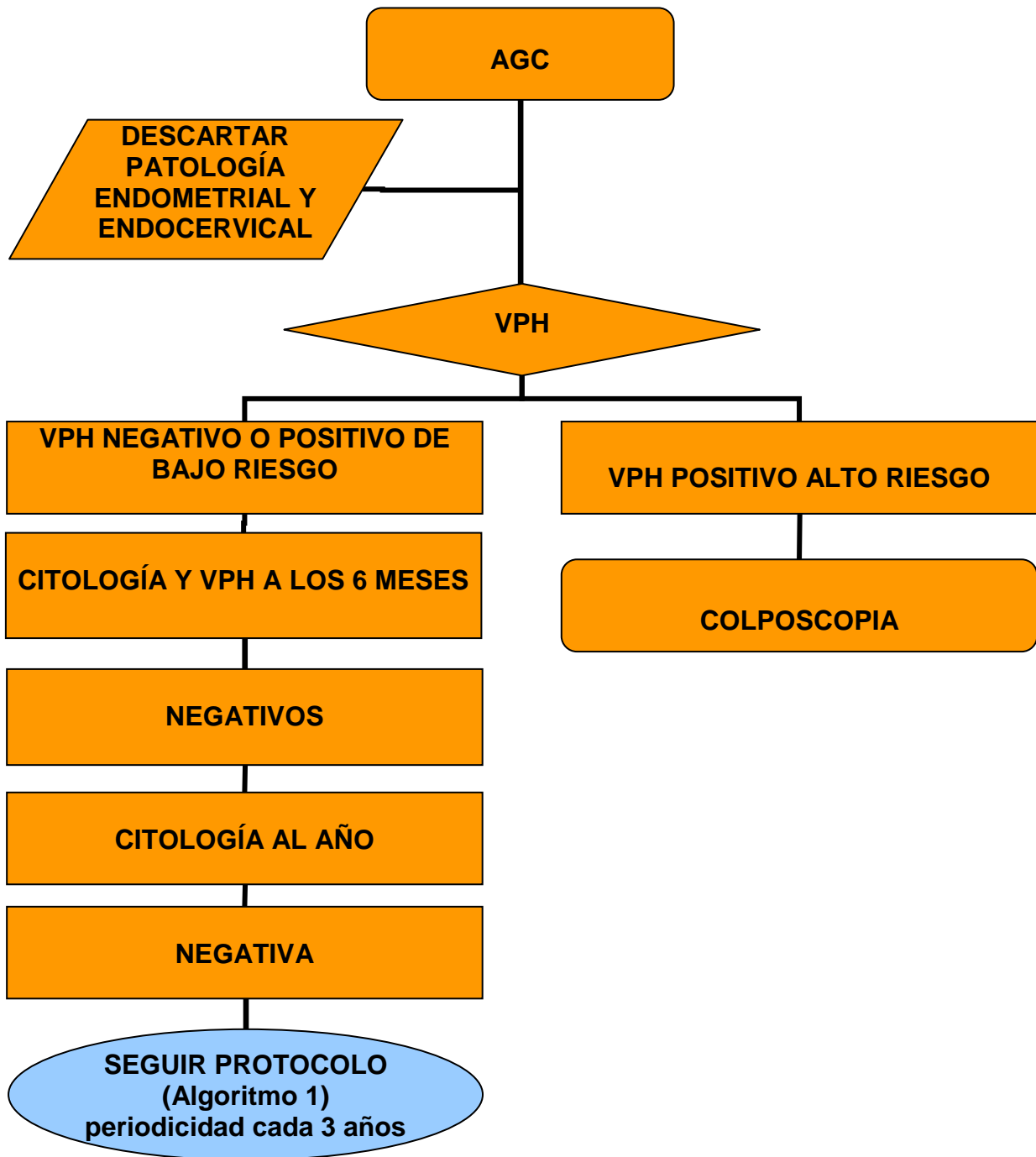
Algoritmo 11- Estudio de mujeres embarazadas o inmunodeprimidas con informe citológico de ASC-US^{17,31}



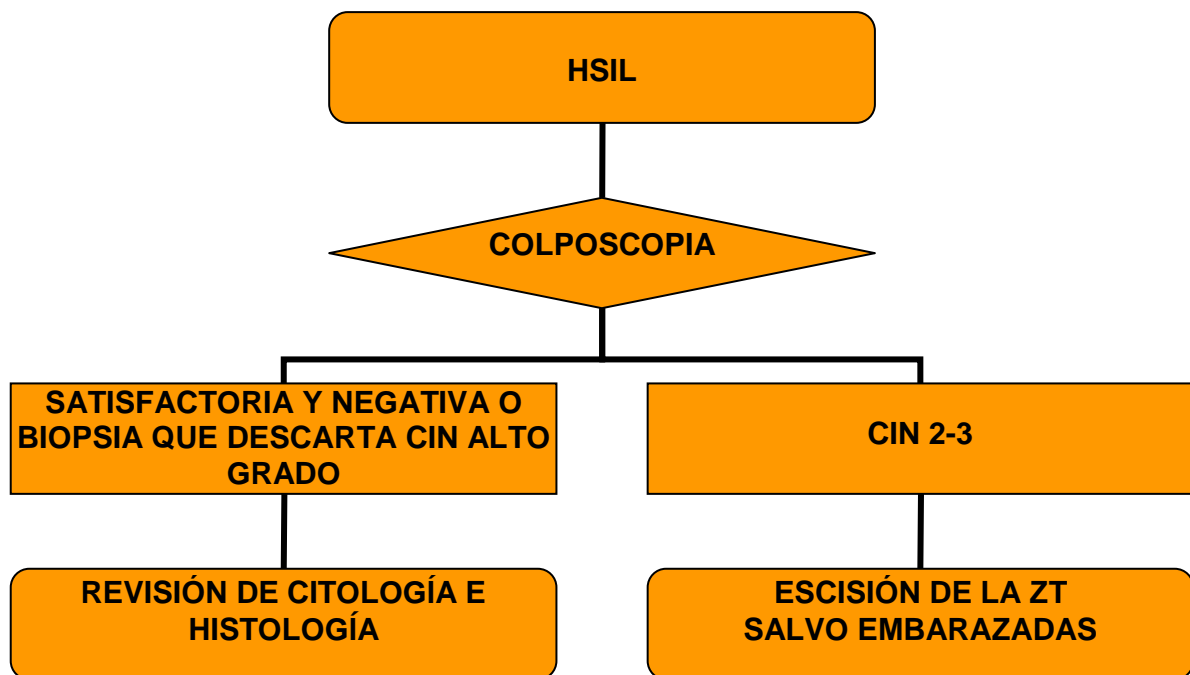
Algoritmo 12. Mujeres con informe citológico de ASC-H^{31,36,39,40}



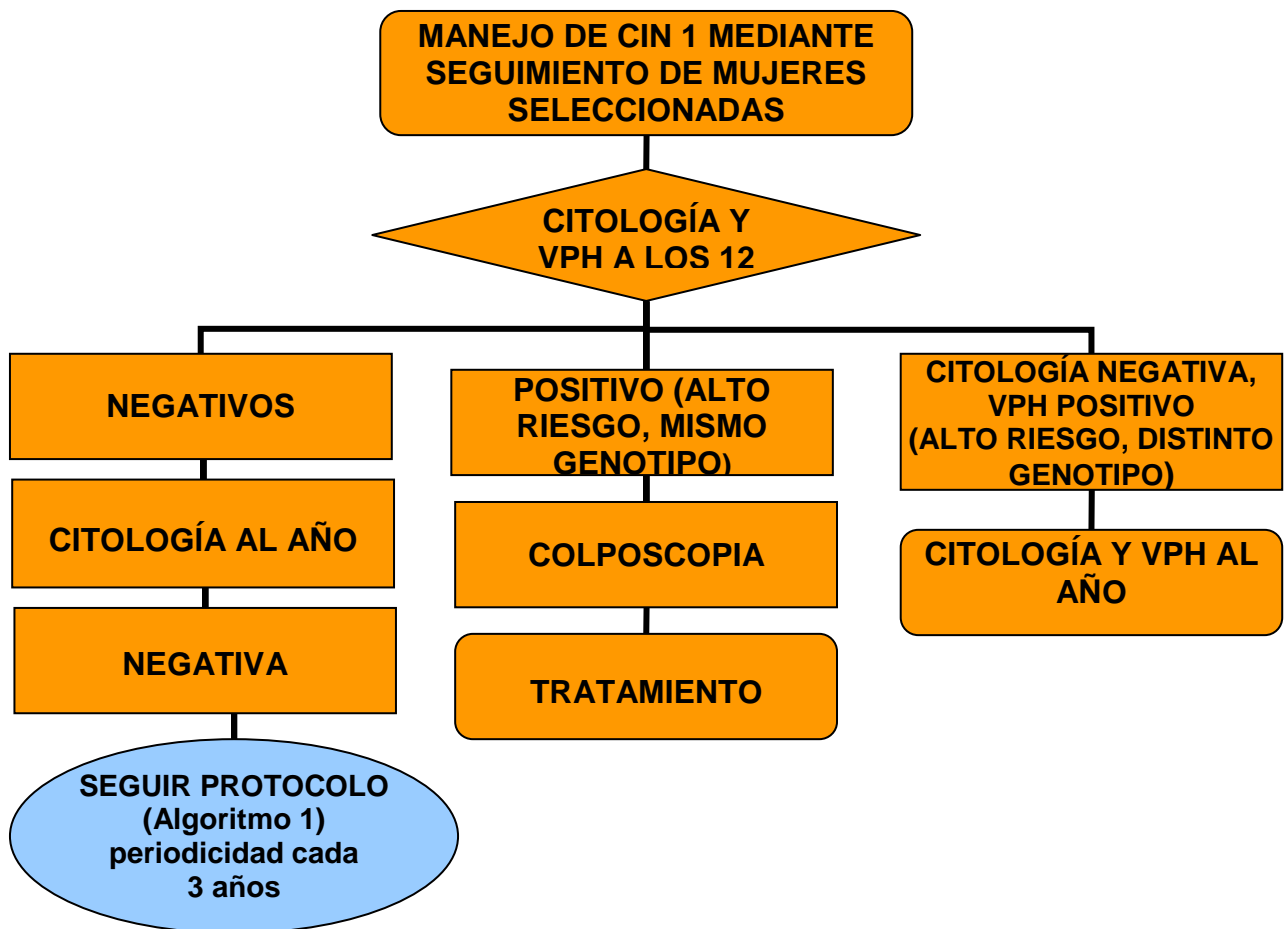
Algoritmo 13- Mujeres con informe citológico de AGC^{21,36,39,40}



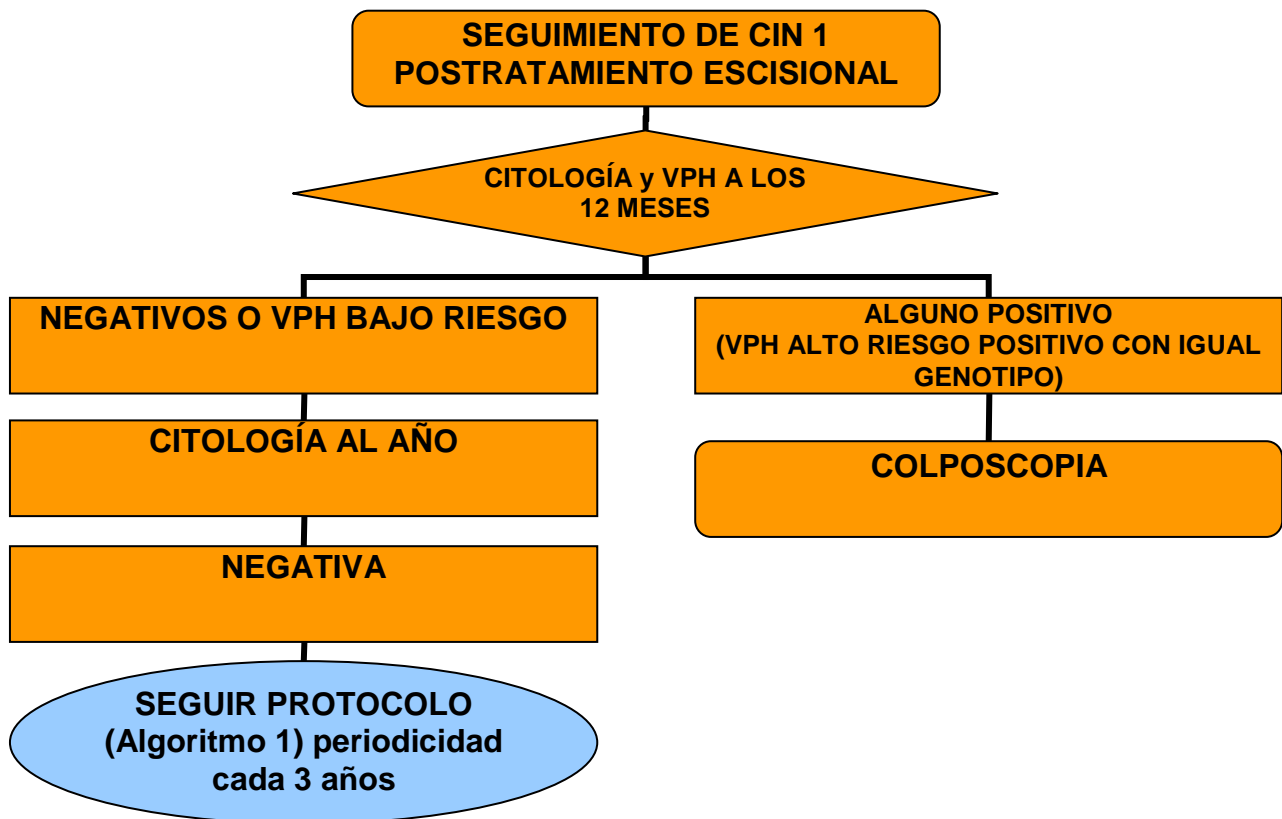
Algoritmo 14- Mujeres con informe citológico de HSIL^{21,36,39,40}



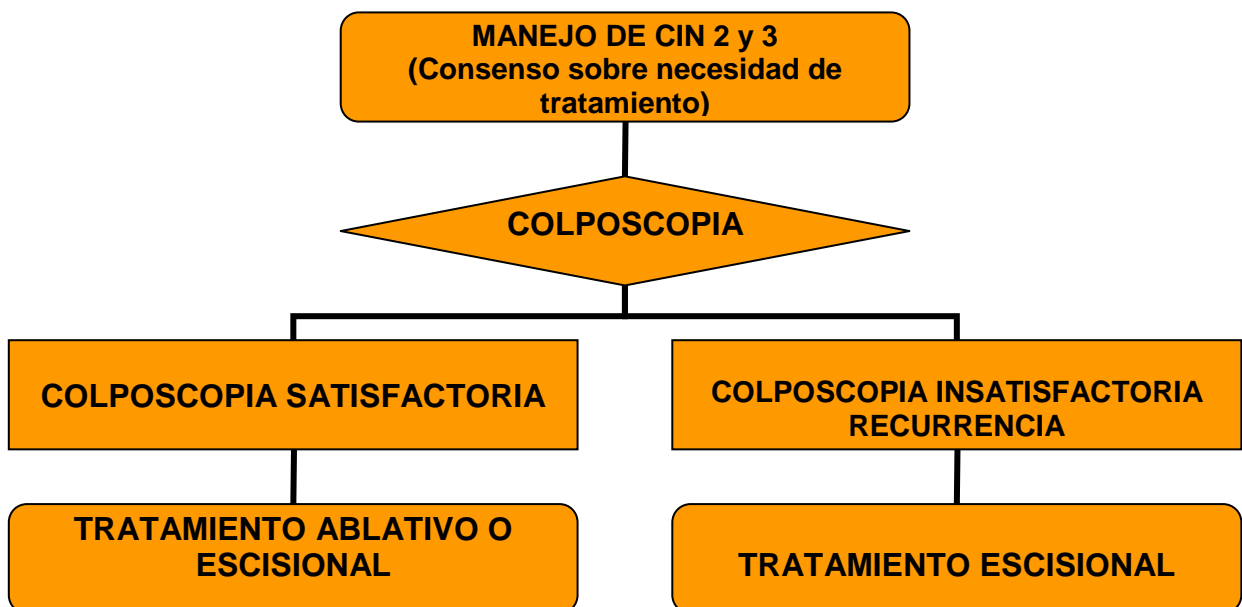
Algoritmo 15 - Seguimiento conservador de mujeres con CIN 1^{17,31,39}



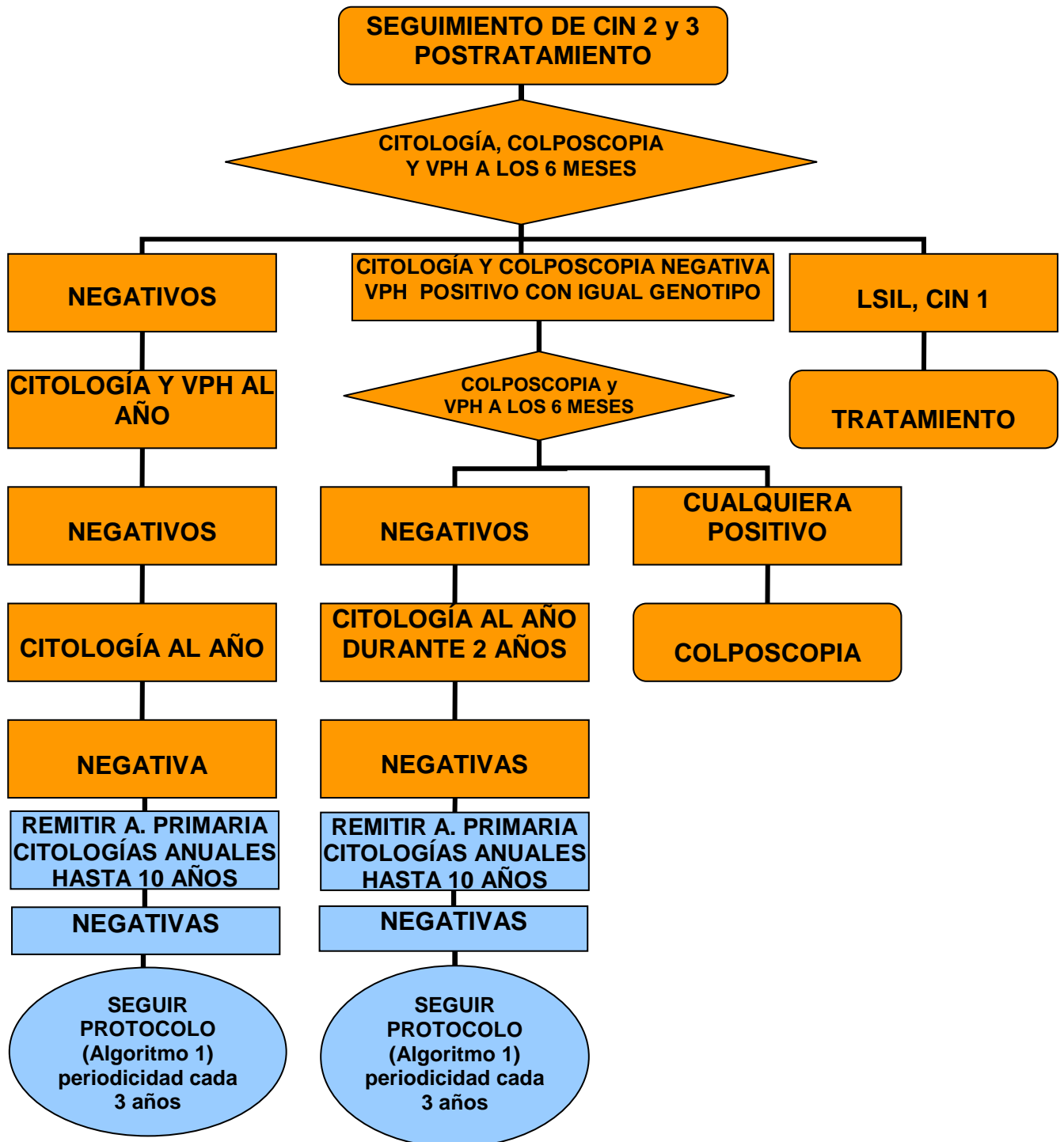
Algoritmo 16- Seguimiento postratamiento de mujeres con CIN 1³⁹



Algoritmo 17- Manejo de CIN 2 y 3



Algoritmo 18- Seguimiento de CIN 2 y 3 después del tratamiento^{17,39}



Evaluación

El sistema de evaluación continua lo realizaremos a dos niveles ⁴²:

Indicadores a largo plazo (al menos 10 años):

Vinculados a los objetivos generales

- Tasa de incidencia
- Tasa de mortalidad

Fuente de datos: Registro de Tumores. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad

Indicadores a corto plazo (anualmente)^{43,44}:

Indicadores de rendimiento y calidad en la ejecución de la prueba de cribado, ligados a los objetivos específicos.

- Cobertura:

$$\frac{\text{Nº de mujeres entre 21 y 64 años con una citología realizada en los últimos 3 años}}{\text{Nº total de mujeres entre 21 y 64 años con criterios de inclusión en el cribado}} \times 100$$

- Proporción de citologías realizadas por A. Primaria:

$$\frac{\text{Nº de citologías solicitadas por A. Primaria con registro de resultados}}{\text{Nº total de citologías realizadas en el SCS}} \times 100$$

- Proporción de citologías con doble toma (exo-endocervical):

$$\frac{\text{Nº de citologías solicitadas realizadas con doble toma}}{\text{Nº total de citologías realizadas en el SCS}} \times 100$$

- Proporción de citologías con periodicidad inadecuada:

$$\frac{\text{Nº de mujeres entre 21 y 64 años con más de una citología realizada en los 3 últimos años*}}{\text{Nº total de mujeres entre 21 y 64 años con criterios de inclusión en el cribado}} \times 100$$

* Se excluyen las mujeres que inician el cribado o están en seguimiento por hallazgos en las citologías.

- Proporción de derivaciones a A. Especializada no adecuadas

$$\frac{\text{Nº de mujeres entre 21 y 64 años remitidas a A. Especializada por alteraciones citológicas no indicadas}}{\text{Nº de mujeres entre 21 y 64 años remitidas a A. Especializada por alteraciones citológicas}} \times 100$$

Fuente de datos: OMI-AP. Sistema Información A. Patológica

ANEXO I

Mensajes claves para a las mujeres a las que se ofrece el cribado de cáncer de cérvix

El cáncer de cuello uterino es uno de los pocos cánceres que se puede diagnosticar antes de que la mujer perciba algún síntoma o molestia.

El cáncer de cuello uterino es una complicación rara de una infección frecuente.

La vacunación no evita la realización del cribado para disminuir el riesgo de cáncer de cuello de útero.

La mayoría de los casos de cáncer de cérvix aparecen en mujeres que no se han realizado la citología con la periodicidad recomendada.

El cribado no previene todos los casos de cáncer de cuello de cérvix.

No siempre la realización del cribado aporta beneficios (situación común a cualquier tipo de cribado).

No es necesario comenzar el cribado con las relaciones sexuales.

No es necesario realizar citologías a las mujeres después de los 65 años.

Existe una amplia base científica de no realizar cribados en intervalos inferiores a los 3-5 años.

Una muestra no adecuada significa que no puede obtenerse información de ella no es sinónimo de la existencia de alguna patología.

Una citología normal solo indica un riesgo bajo de desarrollar un cáncer de cuello de útero.

La existencia de un resultado citológico negativo no excluye estudiar determinados síntomas.

La prueba de VPH es una prueba complementaria al cribado y solo es preciso realizarla a determinadas mujeres.

Una citología anómala no significa cáncer.

Afortunadamente la mayoría de los resultados anormales son leves.

Algunos resultados anómalos del cribado precisan de pruebas complementarias que son realizadas a nivel de A. Especializada como la colposcopia.

Glosario de siglas

Siglas:

| | |
|-------------------------|--|
| VPH | Virus del Papiloma Humano |
| SCS | Servicio Cántabro de Salud |
| A. Primaria | Atención Primaria |
| ITS | Infecciones de Transmisión Sexual |
| HSIL | Lesión Escamosa Intraepitelial de alto grado |
| CIN | Neoplasia Intraepitelial Cervical |
| AIS | Adenocarcinoma in situ |
| LSIL | Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo grado |
| VIH | Virus de la Inmunodeficiencia Humana |
| AO | Anticonceptivos Orales |
| VHS-2 | Virus Herpes Simple tipo 2 |
| A. Especializada | Atención Especializada |
| SIDA | Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida |
| DIU | Dispositivo Intrauterino |
| ASC | Células Escamosas Atípicas |
| ASC-US | Células Escamosas Atípicas de significado indeterminado |
| ASC-H | Células Escamosas Atípicas que no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado |
| AGC | Células Glandulares Atípicas |
| NOS | No especificado |
| ZT | Zona de transformación |
| A. Patológica | Anatomía Patológica |
| CSSR | Centro de Salud Sexual y Reproductiva |

Bibliografía de referencia

1. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Summary .Globocan 2008, Cancer Fact Sheet. Cervical. International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
2. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/cribado_cancer_espana_aatrm_pnc2006.pdf
3. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Cribado de cáncer de cérvix. Métodos convencionales y nuevos métodos. Revisión de la evidencia para su posible implantación en Galicia. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias, avalia-t; 2002. Informes de evaluación: INF2002/01. Disponible en: <http://www.sergas.es/cas/servicios/docs/AvaliacionTecnoloxias/INF%202002%2001%20.pdf>
4. ECO, European Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. Estimated incidence and mortality from Cervix *uteri* cancer in 2008. Available at: <http://eu-cancer.iarc.fr/cancer-14-cervix-uteri.html.en>
5. Área de Epidemiología ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Mortalidad por cáncer y otras causas, año 2008. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/mortal2008.pdf>
6. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estratègia en càncer del Sistema Nacional de Salud. 2009. Disponible en: <http://www.msp.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
7. Sección de Vigilancia Epidemiológica (Registro de Tumores de Cantabria y Registro de Mortalidad). Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. ICANE (Serie temporal de poblaciones de Cantabria 1997-2009).
8. Gispert R, Barés MA, Puigdefàbregas A, y Grupo de Consenso en la Mortalidad Evitable. La mortalidad evitable: lista de consenso para la actualización del indicador en España. Gac Sanit. 2006; 20:184-93. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv20n3/original4.pdf>
9. Larizgoitia I. Diagnóstico precoz del cáncer cervical: conocimiento actual sobre viejas y nuevas tecnologías. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 2001 (BR02/2001). Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/br0102es.pdf>
10. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo «Uso de la Mamografía y de la Citología de Papanicolaou para la Detección Precoz del Cáncer de Mama y de Cérvix Uterino en España» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2002. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/34MamografiaP.pdf

11. Puig Tintoré, LM, Castellsagué, X, de Sanjosé, S, Cortés, J et al: Estudio Afrodita: Encuesta Poblacional sobre Cribado de Cáncer de Cérnix en España y Factores Relacionados 2006.
12. Observatorio de Salud Pública de Cantabria (OSPC). ESCAN 06, Encuesta de Salud de Cantabria. 2006, Santander. Consejería de Sanidad. Gobierno de Cantabria. Disponible en: http://www.ospc.es/Docs/ESCAN-2006_Consejería%20de%20Sanidad.pdf
13. Comisión de las Comunidades europeas. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre el Cribado del Cáncer. Bruselas, 5.5.2003. COM (2003) 230 final 2003/0093 (CNS). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_es.pdf
14. U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Cervical Cancer: Recommendations and Rationale*. AHRQ Publication No. 03-515A. January 2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.pdf>
15. Saslow D, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-362. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.52.6.342/pdf>
16. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin No. 109. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1409–20. Available at: http://journals.lww.com/greenjournal/documents/pb109_cervical_cytology_screening.pdf
17. Puig-Tintoré et al. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49 Supl. 2:5-62. Disponible en: http://www.aepcc.org/download/documentos/profesionales/prevencion_cancer_cervical.pdf
18. Cortés J. *Cribado del cáncer de cuello de útero*. Salud Mujer octubre 2009. Disponible en: http://www.faes.es/area_medica/imagenes/publicaciones/10-Salud_Mujer_01_507.pdf
19. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization. *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervix Cancer Screening*. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005. Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/HANDBOOK10.pdf>
20. Programa de cribado de cáncer de cuello de útero en Osakidetza. 2008. Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/programaCribadoCancerCervix.pdf
21. European Commission. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*. Second edition. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Schenck U, Ronco G, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, von Karsa L (eds) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008. Available at: [http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20\(2008\).pdf](http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf)
22. Arbyn, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007; 38:189-97. Available at: http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/Downloads/Arbyn_2007_Journal-of-Clinical-Virology.pdf

23. Cortès J et al: Prevención primaria y secundaria de las cánceres de cuello uterino y vulva: recomendaciones para la practica clínica. Prog. Obstet Ginecol. 2010;53 /supl.1):1-19
24. Domingo Álvarez J. et.al. Manual para el Diagnóstico Precoz de Cáncer Cérvico-Uterino. SCS. 2006
25. Torrejón R. El proceso asistencial de diagnostico precoz del cáncer de cuello uterino en Andalucía. XVIII Congreso de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2006 Noviembre, Granada. Disponible en: http://www.aepcc.org/download/congresos/xviii/ponencias/GR_S6-1.pdf
26. Sánchez-Seco, P. Cáncer de cérvix uterino. *Semergen* 2002, 28 (3), p. 145-52. Disponible en: http://www.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13030457&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=40&ty=86&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=40v28n03a13030457pdf001.pdf
27. M. Marzo-Castillejo, P. Cierco Peguerob e I. del Cura González. Prevención del cáncer de cervix. *Aten Primaria* 2005; 36(6):328-33. Disponible en: http://www.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13079868&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=27&ty=78&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=27v36n06a13079868pdf001.pdf
28. Luengo S, Muñoz A. Uso de la citología de cribado de cérvix y factores relacionados con el uso de la prueba en España. *Aten Primaria* 2004; 33:229-36. Disponible en: http://www.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13059170&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=27&ty=71&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=27v33n05a13059170pdf001.pdf
29. M. Marzo Castillejo, B. Bellas Beceiro, E. Melus Palazón, C. Vela Vallespín, M. Nuin Villanueva, M. Vilarrubi Estrella. Prevención del cáncer a; PAPPs Actualización 2009. *semFYC*. Barcelona 2009. pg. 126-130. Disponible en: <http://www.papps.org/upload/file/10%20PAPPs%20ACTUALIZACION%202009.pdf>
30. II Plan de Actuación: Salud de las Mujeres (2008-2011). Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria. Dirección General de Salud Pública. 2009. Disponible en: http://www.saludcantabria.org/saludPublica/pdf/mujeres/II_PlanSaludMujeres.pdf
31. Guía Clínica de la Patología Cervical. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. 2008. Disponible en: http://www.ivo.es/uploads/Gu%C3%ADa_Cl%C3%ADnica_Patolog%C3%ADa_Cervical.pdf
32. S.E.G.O. Infección por Papilomavirus. Documentos de consenso, 2002. Consultado 21/12/05, Disponible en: http://www.labec.net/doc/documento_sego.pdf
33. Cervical Cytology Practice Guidelines. American Society of Cytopathology. November 10, 2000. Disponible en; <http://www.cytopathology.org/website/download.asp?id=59>
34. NHSCSP Publication 23. Taking Samples for Cervical Screening. A resource pack for trainers. 2006. Available at: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp23.pdf>

35. Sarah Feldman, MD, MPH Christopher P Crum, MD Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. Uptodate. Mayo 2009
36. Protocolo de las Actividades para el Cribado de Cáncer de Cuello Uterino en la Atención Primaria. Instituto Catalán de Oncología. 2006. Disponible en: Protocolo de las Actividades para el Cribado de Cáncer de Cuello Uterino en la Atención Primaria. Instituto Catalán de Oncología. 2006. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/escollut.pdf>
37. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002 Apr 24; 287(16):2114-9. Available at: http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/File/Solomon_2001%20Bethesda%20System.pdf
38. Muñoz N, Castellsagué X, Barrington de González A, Gissmann L (2006) Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 24(Suppl 3): S1–S10
39. Prevención del cáncer de cuello de útero. Recomendaciones para la detección precoz. Información para profesionales Dirección General de Salud Pública y Participación Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Oviedo, Marzo de 2009. Disponible en: http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Salud%20Poblacion/Cáncer%20de%20Cérvix/cuello_uter09.pdf
40. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Initial Management of Abnormal Cervical Cytology (Pap Test) and HPV Test in Adult and Adolescent Females. Ninth Edition September 2010. Available at: http://www.icsi.org/new_category_10659/cervical_cytology_pap_smear_and_hpv_testing_initial_management_of_abnormal_pdf.html
41. Intrauterine Contraception. FSRH Guidance. November 2007. Available at: <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/CEUGuidanceIntrauterineContraceptionNov07.pdf>
42. Grupo de Trabajo de Detección Precoz del Cáncer de Mama y de Cervix Uterino. Criterios generales y recomendaciones para la elaboración de programas de detección precoz de cáncer de mama y de cervix uterino en España. *Rev San Hig Púb* 1993; 67: 23-37. http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL_67/67_1_023.pdf
43. Procedimiento para la normalización del cribado de cáncer de cérvix en Atención Primaria. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Disponible en: http://xa.yimg.com/kq/groups/27500701/1737892129/name/cribado_de_cervix_DGAP%5B1%5D.pdf
44. Informes de Salud Nº 93. Detección Precoz de Cáncer de Cérvix. Consellería de Sanitat. Generalitat Valenciana. 2006. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/rvn/docs/papiloma/IS_93_Informe_cervix.pdf