



**Informe rápido sobre alternativas para la estrategia de rastreo de Cáncer de Cuello Uterino
basado en el test de Virus Papiloma Humano para el subsector público de Neuquén:**

Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Neuquén

7 de Julio de 2024

Se agradecen los aportes a los siguientes colaboradores, cuyas opiniones no necesariamente reflejan el contenido final de este informe:

Programa de Tumores-Dra Romina Crisostomo

Dirección General de Abastecimiento-Bioq. Sabrina Lovera, Bioq Marcela Siri, Bioq Melina Soria-

Dirección Provincial de Calidad-Bioq. Fernanda Bulgheroni

Red de Laboratorios-Bioq Alejandro Meng

Dirección Asociada de Hospital Provincial Neuquén-Román Andrés

Sector de Serologías de Laboratorio Hospital Provincial Neuquén

Servicio de Anatomía Patológica Hospital Provincial Neuquén

Laboratorio Central de Neuquén-Bioq Eugenia Terenzio

Santiago Hasdeu
Coordinador del comité
Provincial de Biotecnología de Neuquén

Guadalupe Montero
Coordinadora Comité Provincial de
Medicamentos de Neuquén

Conflictos de interés: No se identificaron conflictos de interés de los autores.



Resumen ejecutivo:

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud asociado a una alta carga de enfermedad. En nuestro país se diagnostican alrededor de 4.000 casos nuevos de cáncer cervicouterino (CCU) por año y mueren 1.800 mujeres por esta enfermedad. Es una de las principales causas de años de vida potenciales perdidos en mujeres en Neuquén. En Neuquén mueren unas 50 mujeres por año por esta causa, y cerca de 30 de ellas realizan su tratamiento quimioterápico en el sistema público cada año. Este problema de salud afecta a mujeres jóvenes y se vincula con determinantes sociales de la salud desfavorables.

Entre las estrategias planteadas para la prevención y el control del cáncer de cuello uterino se encuentran la vacunación, el rastreo poblacional y el tratamiento temprano y oportuno de los casos detectados. La vacunación comenzó en Argentina en 2011 y todavía no se espera una reducción en la mortalidad por CCU. El test de Papanicolaou (PAP) fue el primero en utilizarse para rastreo en mujeres de más de 25 años de edad. Más adelante el test de VPH demostró mejores resultados de sensibilidad y especificidad, además de permitir la auto-toma en domicilio o contextos no hospitalarios. El Instituto Nacional del Cáncer de Argentina lo proveía, pero en recientemente discontinuó la provisión. Las autoridades solicitan al Comité Provincial de Biotecnología una evaluación para definir la política sanitaria.

Se conforma un equipo multidisciplinario sin conflictos de interés con los proveedores de las tecnologías. Se realiza una búsqueda bibliográfica y análisis crítico, una evaluación económica de análisis de impacto presupuestario y análisis de factibilidad en base a las posibles maras y modelos, así como los laboratorios de la provincia y servicios donde podría potencialmente implementarse la tecnología.

Se encuentran evidencias actualizadas sobre la superioridad en términos de performance diagnóstica del test de VPH comparado con el PAP, sobre la efectividad y aceptación de la modalidad de autotoma, y de los beneficios económicos en el mediano plazo. Una evaluación desde la perspectiva del financiador de salud pública de Argentina encontró que aunque la inversión en el primer año es mayor con el test de VPH, resulta costo-ahorrativa a 5 años resultando en menores costos que la estrategia de PAP (que requiere repetirse con más frecuencia, que detecta menos lesiones, etc.). Se identifica un potencial para reducir inequidades en salud si se incorpora nuevamente el test de VPH a cargo de salud pública.

Se recomienda fuertemente la cobertura de test de VPH.

Se identifican posibles marcas, modelos y ubicaciones donde ponerlo en funcionamiento. Se analiza la factibilidad recomendándose por un balance entre diversos aspectos, la incorporación de reactivos de marca Roche para hacer uso del equipo Cobas 4800 que se encuentra actualmente en el sector de serologías del HPN. Se logran consensos y acuerdos para la articulación entre el servicio de anatomía patológica y laboratorio para el nuevo flujo de muestras. Se emiten recomendaciones para la implementación, como retirar todos los tubos remanentes de la marca que enviaba previamente el Programa Nacional, realizar controles de calidad, brindar capacitación al personal a cargo del registro y del procesamiento, y realizar pruebas previo al inicio de toma de muestras en pacientes con la nueva marca.

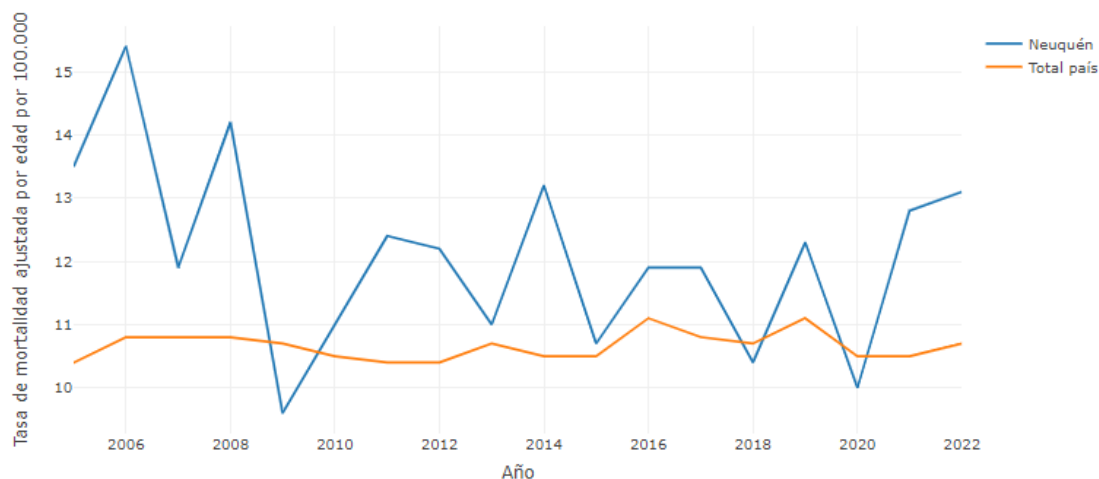


Introducción:

El cáncer de cuello uterino:

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud asociado a una alta carga de enfermedad. En nuestro país se diagnostican alrededor de 4.000 casos nuevos de cáncer cervicouterino (CCU) por año y mueren 1.800 mujeres por esta enfermedad. Es una de las principales causas de años de vida potenciales perdidos en mujeres en Neuquén. En Neuquén mueren unas 50 mujeres por año por esta causa, y cerca de 30 de ellas realizan su tratamiento quimioterápico en el sistema público cada año. Este problema de salud afecta a mujeres jóvenes y se vincula con determinantes sociales de la salud desfavorables.

Tasa de mortalidad ajustada por edad por 100.000 habitantes



Fuente: DEIS.

El gráfico superior muestra que ajustando por edad y población, Neuquén presenta una tasa de mortalidad superior al promedio nacional por CCU, y no logra descender su tendencia en los últimos años.

Estadio al momento del diagnóstico:

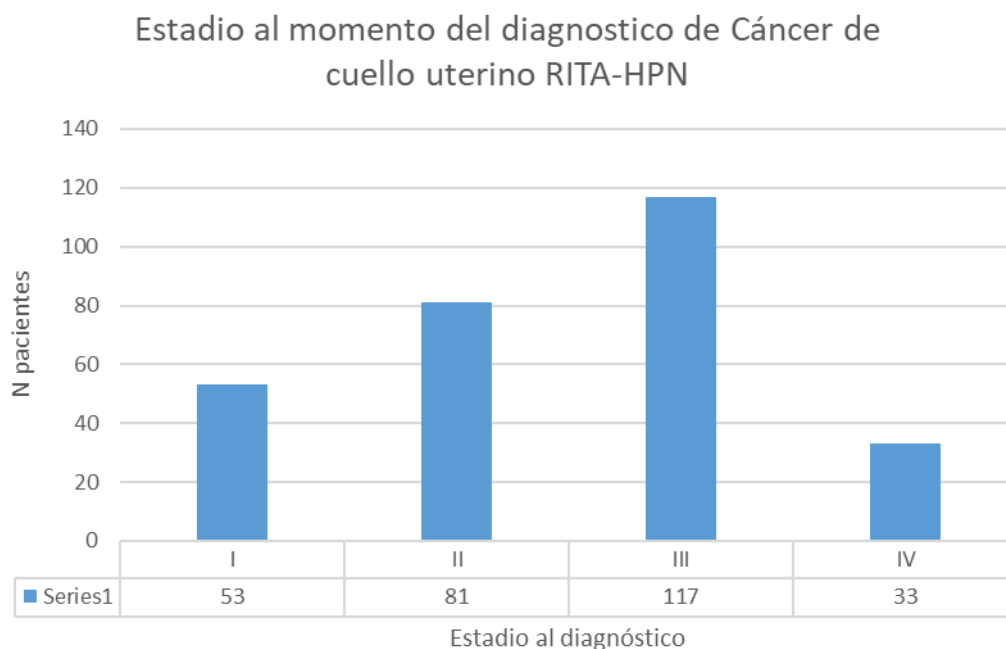
Se solicitó al Registro hospitalario de Tumores (RITA) del HPN información sobre el estadio al momento del diagnóstico de las pacientes registradas con cáncer de cuello uterino.

Entre enero 2013 y julio 2024 (10,5 años) RITA del HPN tiene 1927 pacientes registradas por patología oncológica de cuello uterino; De ellas fueron 829 tratadas en HPN y se cuenta con datos detallados:

- 408 son pacientes con neoplasia intracelular
- 401 son pacientes con Cáncer de cuello uterino



- De estas 401 pacientes con cáncer de cuello tratadas en HPN los estadios al momento del diagnóstico son las siguientes:



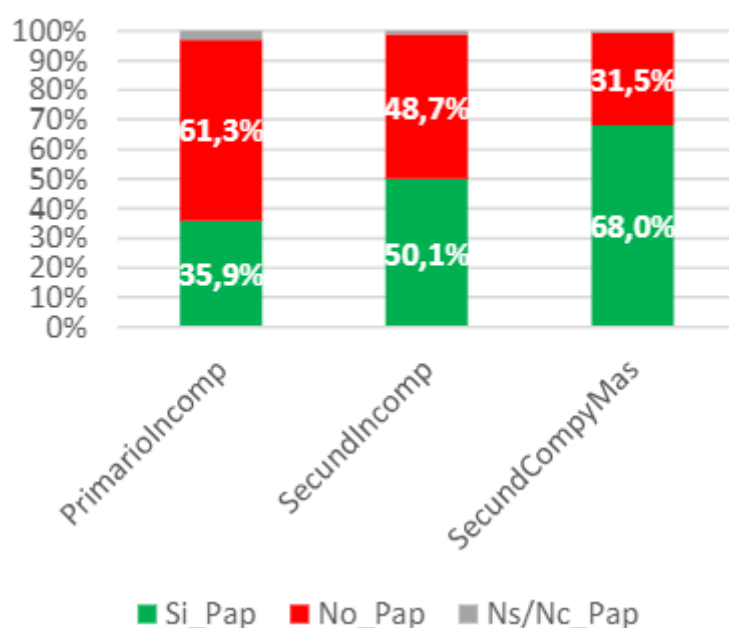
Como se observa hay un número muy importante de pacientes en Neuquén que han sido diagnosticadas en estadios avanzados que requerirán cirugías extensas, radioterapia, quimioterapia, hospitalizaciones y en muchos casos su enfermedad las llevará a la muerte.

Impacto de la equidad en el problema de salud:

Hay evidencia contundente a nivel internacional sobre el impacto que tienen los determinantes sociales de la salud en inequidades en la incidencia y mortalidad por CCU. En Argentina se observa una relación entre la realización de prácticas preventivas de CCU y diversos determinantes sociales de la salud, como se observa en los siguientes gráficos.



(b) Papanicolau



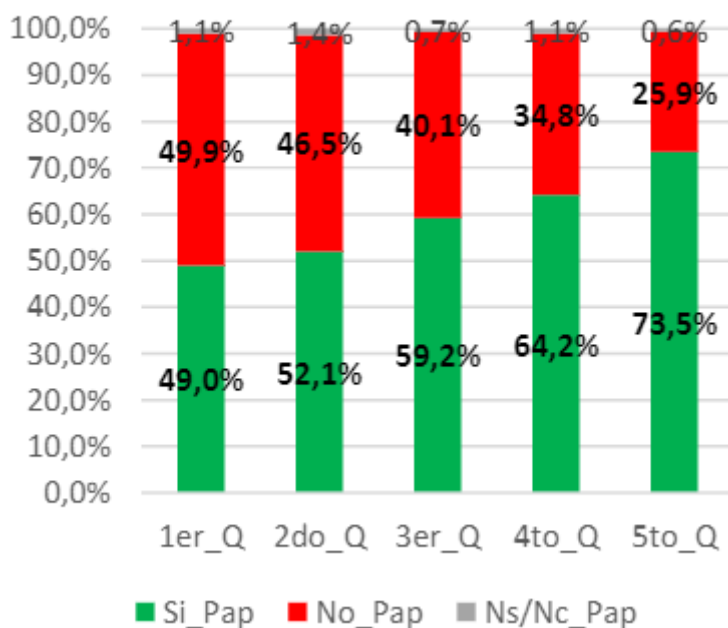
Fuente: Lamfre y Hasdeu a partir de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018

Como se observa en el gráfico superior, el máximo nivel de instrucción alcanzado por las mujeres influye en la realización de prácticas de rastreo de CCU. Se puede apreciar un gradiente en el que se incrementa el porcentaje de mujeres que se realizan prácticas de rastreo a medida que poseen mayor nivel de instrucción. Para la realización de PAP en Argentina, la brecha entre las mujeres con menor y mayor nivel de instrucción es de 36% y 68%, respectivamente, como puede observarse en el gráfico superior.

Al analizar los quintiles de ingreso también se observa un gradiente, donde a mayor nivel de ingresos hay mayor adherencia a la realización de prácticas preventivas contra el CCU.



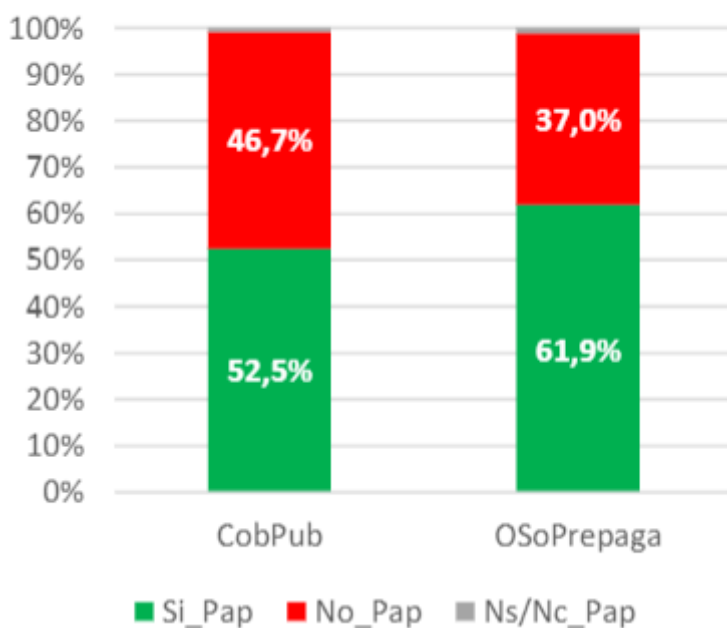
(b) Papanicolau



Como se observa en el gráfico superior, a mayor nivel de ingresos se incrementa la realización de rastreo de CCU. La diferencia entre el primer quintil y el quinto quintil es de 49% a 73,5% de realización de PAP.

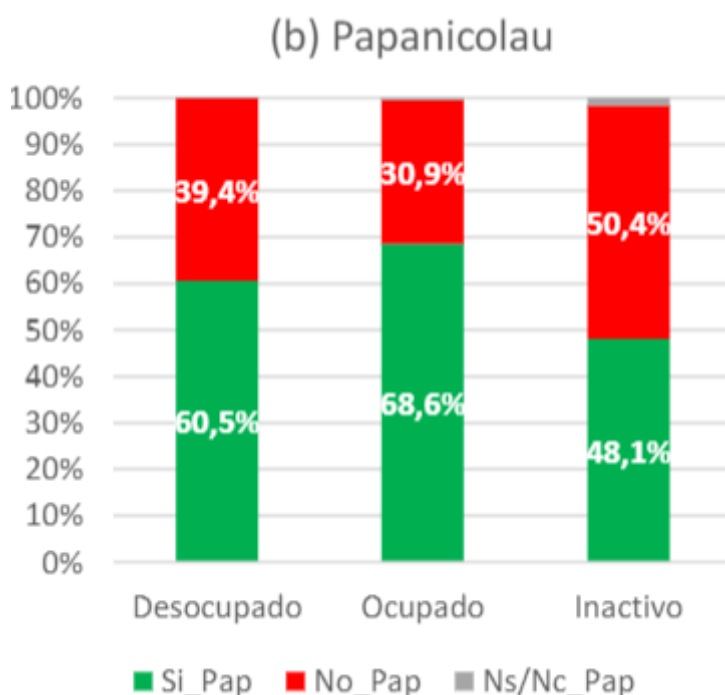
Similares resultados se observan al analizar a las mujeres con obra social y aquellas con cobertura exclusiva por salud pública, como puede apreciarse en el siguiente gráfico.

(b) Papanicolau





El nivel de empleo es también un factor que condiciona la realización de rastreo, como puede observarse en el siguiente gráfico:



Se observa que las mujeres con ocupación laboral tienen mayor realización de rastreo de CCU comparado con las mujeres desocupadas.

Estrategias para prevención y control del Cáncer de cuello uterino:

Entre las estrategias planteadas para la prevención y el control del cáncer de cuello uterino se encuentran la vacunación, el rastreo poblacional y el tratamiento temprano y oportuno de los casos detectados.

La vacunación contra el HPV comenzó en Argentina en 2011 cubriendo a niñas de 11 años de edad, luego se amplió a varones, y se ha modificado el tipo de vacuna administrado en el calendario nacional. Si bien la tasa de cobertura de vacuna HPV es elevada, deberán pasar muchos años para observar un descenso en la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Hasta entonces, los métodos de rastreo poblacional mantendrán una gran vigencia en nuestro sistema de salud.

El rastreo poblacional:

El CCU es un problema de salud prevenible mediante estrategias de rastreo poblacional. El primer test utilizado como estrategia de rastreo fue el Papanicolaou. El test de VPH puede utilizarse complementando la toma de PAP en serie (analizando primero el test de VPH y, solo en los casos positivos analizar el test de PAP), con elevados valores de sensibilidad y especificidad. El test de VPH es recomendado por la OMS y formó parte de la estrategia



integral de la cartera sanitaria nacional y provincial en Neuquén para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino (Programa del Instituto Nacional del Cáncer hasta diciembre de 2023, Programa de Prevención de Tumores de Neuquén 2016). La estrategia de vacunación contra VPH se incorpora en Argentina en el año 2011 y es esperable que, en caso de confirmarse su efectividad en condiciones de la vida real, se asocie a disminución de la mortalidad por este tipo de cáncer dentro de muchos años, y de acuerdo a la cobertura de vacunación efectiva.

En palabras de la OMS, el test de HPV es francamente superior al test de Papanicolaou, a la colposcopia y otras estrategias alternativas. El test de VPH fuertemente recomendado por la OMS-OPS y otros organismos mundiales y nacionales (OMS, 2020; OPS, 2020, Canfell, 2020, INC 2019). La OMS ha recomendado que los países adopten las metas conocidas como 90-70-90 (OMS, 2020). Cumplir estas metas hasta el año 2030 situará a todos los países en el camino hacia la eliminación del cáncer de cuello uterino (Canfell, 2020):

- El 90% de las niñas vacunadas totalmente con una vacuna contra el VPH antes de cumplir los 15 años
- El 70% de las mujeres examinadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y de nuevo antes de los 45 años
- El 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer del cuello uterino reciben tratamiento
- El 90% de las mujeres con lesiones precancerosas son tratadas;
- El 90% de las mujeres con cáncer invasivo son tratadas

En palabras de la OMS, la prueba de detección del VPH tiene un sólido valor de predicción negativa, lo que significa que la mujer que da resultado negativo no necesita ser examinada de nuevo en un mínimo de cinco años. “Dar a las mujeres la posibilidad de realizar por sí mismas la prueba (auto-toma) mejora la aceptabilidad y facilita el acceso a los servicios. En algunos países se están utilizando plataformas tecnológicas ya existentes para la prueba del VIH, la tuberculosis y otras infecciones y que también sirven para hacer la prueba del VPH, lo que permite ampliar la escala rápidamente. Dado su alto nivel de precisión, lo ideal sería que los países hicieran la transición a la prueba del VPH como método primario de detección del CCU”².

Descripción de la tecnología sanitaria solicitada:

Se han desarrollado y aprobado numerosas pruebas diagnósticas que permiten la detección del virus en células del cérvix e incluso identificando en muchos casos qué genotipo está involucrado. La detección de VPH para programas de screening puede realizarse mediante 3 tipos de pruebas:

1. Pruebas directas, mediante captura de híbridos que permiten la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-AR) sin realizar amplificación previa del ADN



2. Amplificación de un fragmento de ADN viral, con o sin genotipificación, amplifican un fragmento del ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para obtener millones de copias del mismo tanto de manera convencional como en tiempo real. Las pruebas de genotipificación permiten identificar los tipos virales de manera específica (usualmente el VPH 16 y 18)

3. Detección de ARNm, identifican la expresión de los genes de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH.

En Argentina hasta 2022 se contaba con 16 modelos diferentes correspondientes a equipamiento diagnóstico de diferentes marcas que utilizan alguna de las 3 metodologías descritas más arriba. Por captura de híbridos las marcas Qiagen y CareHPV, por amplificación de ADN viral las marcas GP5+/ GP6+, Cervista, Cobas, Abbott, GeneXpert, Bio-Rad y Onclarity Seegene y por detección de ARNm las marcas NorChip y Gen-Probe. Podría a la fecha existir alguna otra marca autorizada que no haya sido identificada en el buscador de registros de ANMAT.

Tecnología alternativa:

El test de Papanicolaou:

Procedimiento para el que se usa un cepillo pequeño con el fin de extraer con cuidado células de la superficie del cuello uterino y el área que lo rodea. Las células se examinan al microscopio para determinar si hay cáncer de cuello uterino o cambios celulares que a veces se vuelven cáncer. Una prueba de Papanicolaou también sirve para encontrar otras afecciones, como una infección o inflamación. Se puede realizar como único método o al mismo tiempo que un examen pélvico o una prueba para detectar ciertos tipos de virus del papiloma humano (VPH). También se llama examen de Papanicoláu, frotis de Pap, prueba de Pap, prueba de Papanicoláu y prueba de Papanikolaou. No permite estrategia de autotoma, debe ser realizado por un profesional en un consultorio, la muestra luego es procesada con una tinción y vista al microscopio por personal de anatomía patológica.

Preguntas de investigación

Se realizaron preguntas de investigación en formato PICO

P: Mujeres de 30 a 64 años sin antecedentes de cáncer de cuello uterino

I: Test de VPH

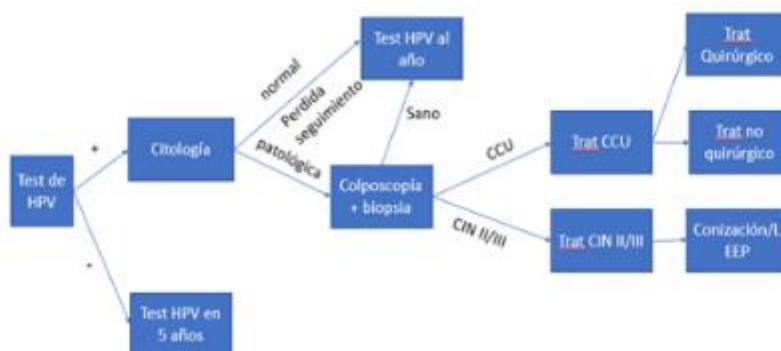
C: Test de Papanicolaou

O: Mortalidad general, mortalidad por cáncer, Costos, Impacto en la Equidad

La comparación entre ambas estrategias de rastreo de CCU:

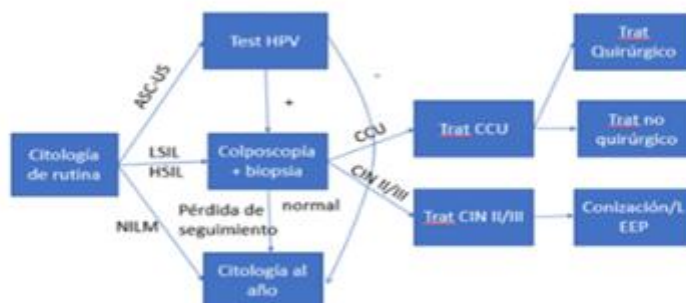
En los siguientes gráficos el Ministerio de Salud de la Nación muestra el árbol de decisión que seguiría cada estrategia de rastreo de CCU, ya sea basada en citología (Papanicolaou o PAP) o basada en el test de VPH:

Árbol de decisión de Estrategia de Rastreo de CCU basada en test de VPH



Abreviaturas: CCU: Cáncer de Cuello Uterino. HPV: Virus de Papiloma Humano. LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure (Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa).

Árbol de decisión de Estrategia de Rastreo de CCU basada en PAP



Abreviaturas: NILM: Negativo para lesión intraepitelial o malignidad. ASC-US: Células escamosas atípicas de importancia no determinada. LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de grado bajo. HSIL: Lesiones escamosas intraepiteliales de grado alto. CCU: Cáncer de Cuello Uterino. HPV: Virus de Papiloma Humano. LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure (Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa).

Fuente: Informe MSAL Argentina, página 32

El rastreo poblacional con Test de VPH en Argentina:

El Instituto Nacional del Cáncer (INC) demostró su efectividad en condiciones de la vida real en estudios realizados en la provincia de Jujuy, e implementó progresivamente su cobertura en gran parte del país. Este organismo solicitó al Ministerio de Salud de la Nación Argentina la realización de un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria que incluyera la proyección de impacto presupuestario comparando la estrategia de HPV con la de PAP para todo el país. Este



encontró que el uso del test de VPH como rastreo poblacional resulta costo-ahorrativo, como se describirá en el apartado de evaluación económica.

El rastreo poblacional con Test de VPH en la Provincia de Neuquén:

La Provincia de Neuquén incorporó el test en el año 2013 dentro del ámbito público. El equipo y los insumos fueron provistos por el INC y se instaló el equipo y los procesos quedaron a cargo del Servicio de Anatomía Patológica. Se procesan en promedio 1000 determinaciones de VPH por mes (unas 12 mil por año). Los procesos se fueron consolidando mediante capacitaciones, el liderazgo del Programa de Prevención de Tumores, la coordinación por parte del servicio de Ginecología del HPN y una red de referentes de patología cervical en todos los hospitales cabecera, supervisiones del Programa de CCU del INC

Ante la discontinuación de provisión de reactivos por parte del INC a partir de diciembre 2023 se exploraron alternativas para poder dar continuidad a la estrategia basada en HPV.

Metodología:

El Comité Provincial de Biotecnología revisó nuevamente la bibliografía por si había modificaciones sustanciales a las conclusiones de trabajos recientes realizados por el equipo de trabajo (informe para CONETEC MSAL Nación 2021). Se revisaron las evidencias sobre eficacia y performance diagnóstica y los estudios de costos realizados a nivel local.

Posteriormente se trabajó transversalmente con la Dirección de Abastecimiento de Laboratorio, el Programa de Tumores, la Dirección de Calidad, la Red de Laboratorios, la Dirección del HPN, el Servicio de Anatomía Patológica del HPN. Se solicitó también información al sector de serologías del HPN y al laboratorio Central de Neuquén. Se identificaron posibles alternativas y se solicitó a diferentes proveedores la cotización de presupuestos por diferentes marcas y modelos. Se estimó la cantidad de estudios necesarios y el impacto presupuestario según cada marca y modelo cotizados.

Se realizaron reuniones para realizar un mapeo de actores involucrados y potenciales obstáculos y facilitadores para implementar la estrategia recomendada.

Resultados:

Eficacia del test de VPH en comparación con el test de Pap:

Un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria realizado por miembros del Comité de ETS de Neuquén junto a otros investigadores del Instituto Nacional del Cáncer y la Agencia de Control del Cáncer de Santa Fé, concluyó que comparado con la Papanicolaou, el test de VPH posee elevada sensibilidad (95% versus 55%), especificidad (95% versus 96%-98%) y en



conjunto realizando en serie -primero el VPH y en casos positivos analizando el Papanicolaou-, se alcanza una sensibilidad del 100% (CONETEC, 2021).

Para interpretar el impacto clínico de estas diferencias, se encontró que siguen estando vigentes (sin modificaciones significativas), los resultados de una Revisión Sistemática de la Colaboración Cochrane (Koliopoulos G, 2017) que incluyó resultados de más de 140.000 mujeres estudiadas en diseños de alta calidad metodológica en diversos países y continentes (incluyendo Latinoamérica). Esta revisión encontró que por cada 1000 mujeres sometidas a rastreo, alrededor de 20 mujeres tendrán cambios precancerosos. La prueba del VPH identificará correctamente a 18 de estas mujeres (aunque omitirá a dos mujeres). La prueba de Papanicolaou identificará a 15 de las pacientes (pero omitirá a cinco mujeres). Las pacientes omitidas podrían desarrollar cáncer de cuello de útero.

Por cada 1000 mujeres sometidas a cribado, habrá 980 mujeres que no tendrán cambios precancerosos. La prueba del VPH identificará correctamente a 881 mujeres (aunque a 99 mujeres se les dirá incorrectamente que presentan una lesión). La prueba de Papanicolaou identificará correctamente a 885 mujeres (aunque a 95 se les dirá incorrectamente que presentan una lesión). Las pacientes a las que se les dice incorrectamente que presentan una lesión pueden ser sometidas a exploración del cuello del útero o a cirugía innecesarias.

Diferencias entre los diferentes tests disponibles para VPH:

En el informe realizado para CONETEC se destacan los siguientes resultados de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para seis marcas y modelos (Cuzick, 2013):

Sensibilidad, Especificidad y Valor Predictivo Positivo (VPP) de diferentes pruebas

Test	Sensibilidad (IC 95%) CIN3	Especificidad (IC 95%) CIN2	VPP (IC 95%) CIN3
BD HPV	100.0 (82.4–100.0)	84.3 (83.3–85.2)	2.0 (1.2–3.0)
Roche Cobas	100.0 (82.4–100.0)	84.5 (83.6–85.4)	2.0 (1.2–3.1)
Qiagen Hybrid Capture 2	100.0 (82.4–100.0)	85.4 (84.5–86.3)	2.1 (1.3–3.3)
Abbott RealTime High Risk HPV	94.7 (74.0–99.9)	87.2 (86.3–88.0)	2.2 (1.3–3.5)
Gen-Probe APTIMA	100.0 (82.4–100.0)	90.2 (89.5–91.0)	3.1 (1.9–4.7)
NorChip PreTect HPV-Proofers	68.8 (41.3–89.0)	95.2 (94.7–95.8)	3.7 (1.9–6.5)

Fuente: Tomado de Cuzick, 2013 citado en el informe de CONETEC 2022.

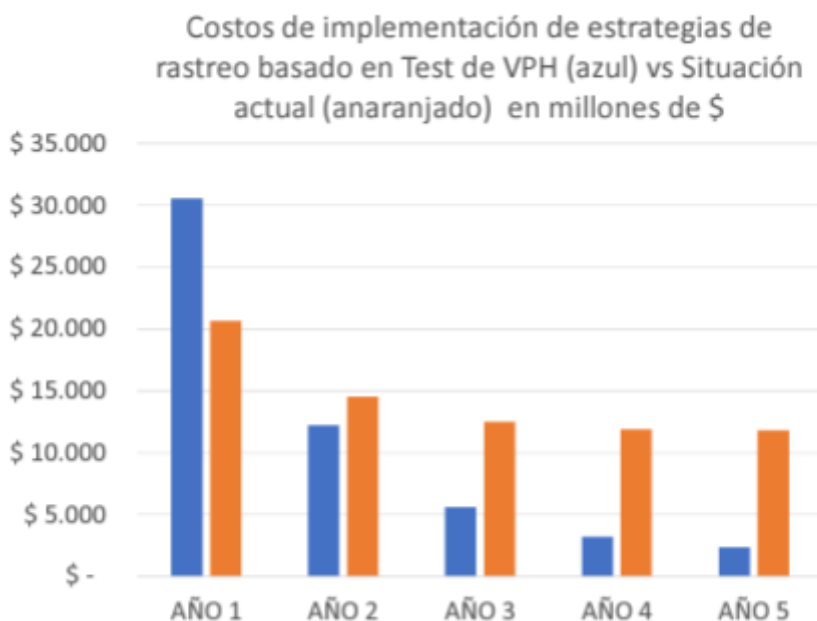
Como se observa en la tabla superior no se observan diferencias significativas entre la mayoría de los métodos disponibles para realización de test de VPH.



Estudios de análisis de impacto presupuestario de Test de VPH comparado con PAP en Argentina:

El informe realizado para CONETEC incluye un análisis de impacto presupuestario. Comparando desde la perspectiva del financiador de salud nacional el PAP con el test de VPH encontró que el test de VPH resulta costo-ahorrativo. Esto último se relaciona especialmente con la posibilidad de detectar más casos, detectar una mayor proporción de casos en estadios tempranos, realizar los estudios cada 5 años, lo que también facilita la adherencia. En el primer año es mayor la inversión con test de VPH; pero la inversión se recupera en el lapso de cinco años, donde ya es mayor el gasto que requiere la estrategia basada en Papanicolaou. La posibilidad de realizar autotoma en contextos rurales, alejados y en situaciones especiales, también incrementa la adherencia reduciendo barreras de acceso para mujeres pertenecientes a grupos vulnerables.

El siguiente gráfico tomado del informe de CONETEC ilustra el impacto presupuestario desde la perspectiva del financiador nacional comparando una estrategia basada en Papanicolaou contra una estrategia basada en VPH. Si bien está realizada hace ya 3 años y expresada en pesos, las relaciones comparativas entre ambas estrategias son las que se desean resaltar. En el primer año es mayor la inversión necesaria para la estrategia de VPH, pero en la medida que pasan los primeros años empieza a resultar costo-ahorrativa comparada con la estrategia basada en Papanicolaou.



Fuente: Informe de CONETEC 2021 Ministerio de Salud de la Nación. Página 38.

En el informe de CONETEC se desagregan los costos de cada estrategia según el componente diagnóstico y terapéutico, dando cuenta que el 75% del gasto corresponde al tratamiento de las pacientes con CCU. Esto refuerza el concepto de los ahorros en los que se incurre al detectar una mayor proporción de mujeres con lesiones pre-neoplásicas y con cáncer en estadio temprano con el test de VPH comparado con el test de Papanicolaou que identifica menor cantidad de mujeres en estadios tempranos y se asocia a más casos avanzados que



requerirán quimioterapia, radioterapia y cirugía. Por tratarse de un análisis de impacto presupuestario realizado por el mismo equipo de autores y con una metodología clara y resultados contundentes, no se lo repitió y se dio por demostrado que el test de VPH es costo ahorrativo a 5 años comparado con el test de PAP aislado.

Análisis del impacto en la equidad:

Realizados los pasos de análisis del contexto epidemiológico local, la magnitud de la problemática, la eficacia y performance diagnóstica y la evaluación económica, con resultados favorables al test de VPH, se realizó un análisis del impacto en la equidad. A tal fin se utilizó la plantilla Equi-Neu, elaborada por el Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y adoptada por RedArets. Los resultados se observan a continuación en la tabla.



GO
DE
DEL



GOBIERNO
DE LA PROVINCIA
DEL NEUQUÉN

MINISTERIO DE
SALUD Y DESARROLLO
SOCIAL
SUBSECRETARÍA DE SALUD

Comité Provincial de Biotecnologías

de Neuquén

EquiNeu. Planilla Tamiz Provisorio Equidad en Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Test de Virus de Papiloma Humano para rastreo de cáncer de cuello uterino en el subsector público de salud de la Provincia de Neuquén

Dominio	Preguntas
A- Acción a ser evaluada	<p>¿Quién/es propone/n la acción a ser evaluada? La acción ya era parte de una estrategia /política pública asumida por el sistema de salud de Neuquén, siguiendo lineamientos nacionales. Ante la discontinuidad de la provisión por parte del Instituto Nacional del Cáncer (en adelante INC), tanto los referentes de Cáncer de Cuello Uterino del HPN, el Programa de Prevención de Tumores como el Comité Provincial de Biotecnologías solicitan darle continuidad con los gastos a cargo del Subsector Público Provincial de Neuquén.</p> <p>¿Existen conflictos de interés? No</p>
B - Preguntas tamiz generales	<p>Afectación de los Derechos Humanos en general ¿Cuáles? Tener en cuenta que se evalúan si son derechos previamente vulnerados, y también si la nueva tecnología los puede llegar a vulnerar. No</p> <p>Afectación del Derecho a la Salud: Si No vulnerado</p> <p>Vulnerado – de qué manera: El derecho al acceso a la salud, garantizado por pactos internacionales como el Pacto de San José de Costa Rica, y la Declaración Universal de Derechos Humanos, PIDC y PIDESC. Dado que el problema de salud afecta a mujeres, las cuales son predominantemente pobres y con menor nivel educativo y adquisitivo; Dado que la tecnología test de detección de Virus de Papiloma Humano (en adelante test de VPH) tiene demostrada eficacia, seguridad, costo-efectividad y conveniencia comparada con el test de Papanicolaou (en adelante PAP), y es recomendado por la OMS, el INC y otros organismos de salud y Sociedades Científicas; y dado que, el mismo ya era provisto para toda la población a cargo de Salud Pública de Neuquén viéndose ahora interrumpida la provisión de insumos para diagnóstico, y teniendo en cuenta que el costo del mismo en el sector privado es considerable, se trataría de una importante barrera de acceso que pondría en riesgo su realización por los grupos más vulnerables.</p> <p>Inequidad: población vulnerable/vulnerada - ¿cómo? ¿Hay reparaciones en curso? Si. Se trata de una población vulnerable. Como fue demostrado en el mundo, y en Argentina, las mujeres con estudios incompletos de rastreo de cáncer de cuello uterino tienden a pertenecer a sectores con menores ingresos, menor nivel educativo y cobertura exclusiva de salud pública. El inicio de la estrategia dirigida para población con</p>



cobertura exclusiva de salud pública puede ser apreciado como una medida de reparación o de discriminación positiva para achicar brechas de inequidad.

Aspectos legales relevantes / antecedentes de judicialización y bases de los fallos: **No**

Lugar de residencia (*): ¿Es esperable que afecte de algún modo el acceso a la tecnología o su efectividad? ¿Cuánto?): **Es esperable que la tecnología test de VPH favorezca especialmente a las que viven alejadas de centros urbanos y de los centros de atención, ya que se permite la modalidad de autotoma. En este sentido es muy superior a PAP que solo puede realizarse en centros de atención para la toma del PAP, sin contar con posibilidad de autotoma. También el intervalo entre estudios es de 5 años para el test de VPH y debe ser anual para el PAP (después de 2 negativos puede ser bianual).**

Raza, etnia, cultura, idioma (*). **No necesariamente. La posibilidad de autotoma podría potencialmente incrementar la adherencia a personas de diferentes etnias o culturas, como por ejemplo se observó en población originaria de la provincia de Jujuy.**

Ocupación (*): **Ha sido demostrado en otras provincias del país que las mujeres desempleadas o con empleo informal que no cuentan con cobertura de salud adhieren menos al rastreo de cáncer de cuello uterino (Paolino y col. 2019). La población que no se encuentra en relación de dependencia, y por ende no posee cobertura de obra social, estaría siendo cubierta con la tecnología en caso de continuar con la provisión estatal, lo que protegería a este subgrupo más vulnerable incrementando sus posibilidades de adherencia al rastreo**

Género, sexo, orientación sexual (*): **El problema de salud afecta exclusivamente a personas con útero, población que se ha visto relegada en el acceso a servicios de salud. Un subgrupo de estas, las trabajadoras sexuales poseen un mayor riesgo de contagio de VPH y con ello mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. La tecnología provee mayor protección a estas personas, achicando brechas de inequidad pre-existentes**

Religión (*). **No se han estudiado en Neuquén. Inicialmente no hay elementos para sospechar inequidades que puedan empeorar o mejorar según la religión. Sin embargo, dada la posibilidad de autotoma e intervalo de estudios cada 5 años con el test de VPH, esto podría facilitar que miembros de comunidades religiosas que tengan menos acceso a servicios de salud, sean estudiadas en visitas a centros de atención o en campañas.**

Nivel Educativo (*). **Fue estudiado y demostrado por el Comité de Biotecnologías de Neuquén, que el nivel educativo de las mujeres se asocia fuertemente a la adherencia a realizar estudios de rastreo de cáncer de cuello uterino a nivel nacional (Lamfre y Hasdeu 2018), así como en otras provincias Argentinas (Paolino y col. 2019). Si bien no ha sido estudiado el impacto del test de VPH sobre la equidad en Neuquén, dada la**



	<p>posibilidad de autotoma e intervalo de estudios cada 5 años con el test de VPH, esto podría facilitar que mujeres con menor nivel educativo que tengan menor acceso a servicios de salud, sean estudiadas en visitas a centros de atención o en campañas.</p> <p>Nivel Socio-económico (*).Fue estudiado y demostrado en otros países y en Argentina, que el nivel Socio-económico de las mujeres se asocia fuertemente a la adherencia a realizar estudios de rastreo de cáncer de cuello uterino. Si bien no ha sido estudiado empíricamente el impacto del test de VPH sobre la equidad en Neuquén, dada la posibilidad de autotoma e intervalo de estudios cada 5 años con el test de VPH, esto podría facilitar que mujeres con menor nivel Socio-económico que tengan menor acceso a servicios de salud, sean estudiadas en visitas a centros de atención o en campañas.</p> <p>Capital social (*). No fue estudiado específicamente en Neuquén. Dada la posibilidad de autotoma e intervalo de estudios cada 5 años con el test de VPH, esto podría facilitar que mujeres con menor capital social que tengan menor acceso a servicios de salud, sean estudiadas en visitas a centros de atención o en campañas si se cuenta con test de VPH comparado con el test de Papanicolaou.</p> <p>Edad (*).No fue estudiado específicamente en Neuquén. No se sospecha impacto de la edad en la equidad.</p> <p>Discapacidad (*).No fue estudiado específicamente en Neuquén. Dada la posibilidad de autotoma e intervalo de estudios cada 5 años con el test de VPH, esto podría facilitar que mujeres con discapacidad que tengan menor acceso a servicios de salud, sean estudiadas en visitas a centros de atención o en campañas si se cuenta con test de VPH comparado con el test de Papanicolaou.</p>
<p>C - Preguntas específicas para la acción evaluada</p>	<p>Motivos por los que se priorizó la realización de esta evaluación: Fue priorizada ante la propuesta del Programa Provincial de Tumores y solicitud de la Subsecretaria de Salud de la Provincia de Neuquén. Adhirieron a la importancia de la misma desde la Dirección del Hospital Provincial Neuquén, los servicios de Anatomía Patológica, Laboratorio y Ginecología del mismo hospital.</p> <p>Calidad técnica de la acción propuesta (Eficacia, efectividad, costo, seguridad, otros aspectos): La propuesta es comparativamente más eficaz, resulta costo-ahorrativa en un plazo de 5 años en comparación con el test de Pap. El impacto organizacional está contemplado, dado que ya se realizaba previamente, deberán realizarse ajustes y capacitación ante el cambio de marca y modelo, y el sitio donde está instalado el equipo, pero dentro de la misma institución y con acuerdos y consenso entre los actores involucrados.</p> <p>Costo anual estimable para el servicio de salud: En base a la propuesta recomendada se espera un gasto anual de \$783.360.000 (USD 842.775,68). Si bien este monto es considerable, ya ha sido calculado que resulta costo-ahorrativo en un lapso de 5 años comparado con el test de Papanicolaou. El sistema de salud está en</p>



condiciones de afrontar este gasto, y montos equiparables (y superiores) se gastan en el tratamiento crónico de pacientes individuales que requieren medicamentos de alto costo.

Costo de oportunidad: Acciones alternativas posibles de gasto, necesidad y factibilidad. **Como fue mencionado en el apartado anterior, una sola paciente con Hipertensión pulmonar en tratamiento con el medicamento Treprostinil requiere una erogación mensual de aproximadamente el doble de la inversión necesaria para realizar 1000 tests de VPH mensuales (120 millones por mes para cubrir todos los tests de VPH necesarios comparado con 65,28 millones por mes para tratar a una paciente con Hipertensión Pulmonar). El costeo de los tratamientos quirúrgicos, quimioterapia y radioterapia de las 30 mujeres que realizan cada año estos tratamientos por cáncer de cuello uterino avanzado cada año en el sistema público.**

Determinar “costos de inequidad”. No se realizó el calculo completo por tratarse de un informe de respuesta rápida. Como fue mencionado arriba, la pertenencia de las 50 mujeres que fallecen anualmente por cáncer de cuello uterino a grupos poblacionales vulnerables, sumado al elevado impacto presupuestario de su tratamiento farmacológico, radioterapia y cirugías, además del costo social derivado de su enfermedad y muerte temprana, claramente resultarán en ahorros para el sistema de salud y para la sociedad en caso de dar continuidad a la política de rastreo basado en test de VPH.

¿Se ponen en riesgo puntos éticos específicos (consentimiento informado, confidencialidad, x.ej.)? **No**

La incorporación de la tecnología en el contexto del sistema de salud, es coherente con la estrategia de APS? **La estrategia de rastreo basado en test de VPH es una de las más impactantes tecnologías aplicadas a la Atención Primaria de la Salud en las últimas décadas.**



Alternativas para dar continuidad a la estrategia basada en test de VPH en Neuquén:

Habiéndose demostrado el beneficio en términos de performance diagnóstica, y en términos económicos, se procedió a un análisis de factibilidad presupuestaria y de la implementación de las diversas alternativas identificadas.

En la siguiente tabla comparativa se esbozan los aspectos principales de las cuatro alternativas identificadas. No se consideró una alternativa recomendable dar de baja la estrategia de rastreo ni reemplazarla por el Papanicolaou aislado por los resultados de los apartados anteriores.

Tabla comparativa de las opciones de Test de HPV en Neuquén para dar continuidad a la estrategia

Marca y Modelo	Quiagen DML 3000	Cobas 4800 Roche	CFX termociclador	Viper-Onclarity-
Importador	TECNOLAB	ROCHE	BIOSYSTEMS	BD
Distribuidor	LAB DIAGNOSTICS	BG ANALIZADORES	Sin intermediación de distribuidor, convenio directo con el importador	Tecnológica
Metodología	Captura Híbrida	PCR Multiplex automatizada (incluye la extracción). Amplificación de ADN mediante PCR e hibridación de ácidos nucleicos	PCR Multiplex no automatizada (no incluye la extracción)	Real Time PCR
Ubicación del equipo	Anatomía Patológica HPN	Serología HPN	Laboratorio Central	Laboratorio Central
Tubo y autotoma	Se toman junto a PAP	El colector de autotoma es hisopo seco que después se traspasa al cell collector media PCR		Toma (muestra cervical) y autotoma (muestra vaginal) usa distintos reactivos
Serotipos que detecta	serotipos 16 y 18 y discrimina 13 serotipos virales de VPH de alto riesgo.	serotipos 16 y 18 (además evalúa y detecta genotipos 31,33,35,39,45,51,52, 56,58,59,66 y 68)	En total 14 serotipos de alto riesgo	14 genotipos de alto riesgo (incluidos 16, 18, 31 y 45)
Como informa	Presencia/Ausencia	Presencia/Ausencia. Positivo o negativo para HPV 16, HPV 18 y combinado del resto de los 12 genotipos	Presencia/Ausencia	Detectable/No detectable
Costo de la determinación	120.000	65.280	23.325	46.103,895
Otros costos a incluir	No	No	25.000	No
Costo total por determinación	120.000	65.280	48.325	46.103,895
Costo mensual por	120.000.000	65.280.000	48.325.000	46.103.895



1000 determinaciones				
Costo anual por 12 mil determinaciones	1.440.000.000	783.360.000	579.900.000	553.246.740
Necesidad de capacitación	No	Si (provisto por proveedor)	Si (provisto por proveedor)	Si (provisto por proveedor)
Necesidad de personal	Ya contemplado (Anatomía)	Definir si Anatomía y/o otros: Laboratorio HPN, Laboratorio Central	No	No
Comentarios			La extracción se podría realizar con el Maxwell propio (marca Promega)	
Controles	Ya están	Los enviaría Malbrán		
Validación en muestras clínicas	validado	validado	validado	validado
Otros usuarios	Laboratorios públicos de Jujuy, Neuquén, Salta, Catamarca, Misiones, Chaco	Hospital Lagomaggiore y Hospital Público de Mendoza, Eva Perón Santa Fé, Municipalidad de Rosario Laboratorio Central de Córdoba, H. Lucio Molas de La Pampa, Laboratorio público de San Luis, Hospitales públicos de CABA y Provincia de Bs As, Centro René Favaloro Prov San Juan		Htal Italiano de Bs As Htal Oñativa Pcia. Salta
Logística	Más sencilla (ambas muestras VPH y Papanicolaou se dirigen al mismo servicio de anatomía patológica HPN)	Intermedia (ambas muestras VPH y Papanicolaou se dirigen al mismo Hospital. Luego servicio de anatomía patológica cargaría y en serologías se realizaría VPH, para hacer en anatomía los Papanicolaou)	Más compleja (separar muestras de HPV de las muestras de PAP entre distintas instituciones – HPN y Lab Central)	Circuito por fuera del HPN implica cambios en la logística de las muestras
Limitaciones potenciales	Opción más costosa	Articulación entre sectores y profesiones (bioquímicos, médicos, técnicos, administrativos)	Proceso no automatizado	Circuito por fuera del HPN implica cambios en la logística de las muestras El proveedor tardaría 60 a 90 días en traerlo del exterior

En base al presente análisis y al proceso deliberativo con los actores implicados de cada laboratorio (HPN y Central, Anatomía Patológica), Dirección del HPN, Red de Laboratorios,



Sector de Serología y Jefatura de Laboratorio de HPN, Programa Provincial de Tumores, Abastecimiento de Laboratorio, Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, se redujeron las alternativas a dos opciones.

Recomendaciones:

Se realiza una recomendación fuerte en favor de cubrir el test de VPH en la provincia de Neuquén de modo de retomar la estrategia de rastreo poblacional basada en este test. Las mejores alternativas disponibles, en el contexto actual de la provincia de Neuquén parecen ser la opción del Cobas 4800 en el HPN o el Viper en el Laboratorio central. Cada una de ellas posee ventajas y desventajas que deben ser consideradas. Se excluyen las otras alternativas identificadas, ya sea por tener un costo muy superior (Captura híbrida), o por estar asociadas a dificultades organizativas y depender de otros equipamientos (como el nuevo extractor de ADN para poder utilizar la tecnología comercializada por Biosystems).

	Cobas 4800	Viper
Ventajas	Todo el circuito de muestras queda dentro de la misma institución Al dar uso al equipo que se encuentra subutilizado, disminuye el riesgo de que el proveedor lo retire	Es la opción más económica (\$46.103,895 por determinación)
Desventajas	Opción más costosa que el comparador (\$65.280 por determinación)	El circuito debe reformularse y pasar por dos instituciones El proveedor debería importar el equipo con una demora desde la firma del convenio de 60 a 90 días

La estimación de estudios, dada la línea temporal de años anteriores provista por el Programa Provincial de Tumores, es de aproximadamente 1000 estudios mensuales y 12 mil estudios anuales. El impacto económico es importante pero intermedio entre las ofertas de los otros dos proveedores y marcas.

Se espera que esta política sanitaria resulte costo-ahorrativa y salve más vidas en comparación con realizar un rastreo basado en el Papanicolaou solamente. El costo social de las muertes tempranas asociadas a este problema de salud (unas 50 mujeres por año de las cuales unas 30 tienen cobertura exclusiva por salud pública), sumado a los costos específicos del sistema de salud relacionados a realización de procedimientos quirúrgicos, radioterapia, quimioterapia, hospitalizaciones y cuidados paliativos claramente apoyan dar continuidad a la estrategia basada en test de VPH. El test de Papanicolaou es inferior en sensibilidad, requiere estudios más frecuentes (cada 1-2 años comparado con estudios cada 5 años) y no permite la autotoma, que ha demostrado reducir brechas de inequidad.



Factibilidad de implementación en ambos escenarios:

Para analizar la factibilidad de implementación se mantuvieron reuniones con los distintos actores mencionados; del HPN y del laboratorio Central.

HPN:

La Dirección de Hospital Provincial Neuquén trabajó internamente con los potenciales servicios implicados (Laboratorio y Anatomía Patológica) para consensuar las responsabilidades y dejar explícitos los acuerdos alcanzados acerca de la factibilidad de implementarla. La Dirección del Hospital informa que se lograron los acuerdos para que el servicio de Anatomía Patológica haga uso del equipo durante 2 medias jornadas semanales. El flujo de las muestras se mantendría como se hacía previamente (ingreso por Anatomía Patológica) dado que el personal posee los conocimientos y entrenamiento para filtrar aquellas muestras que deban ser analizadas y cuales rechazadas, la carga de datos en el sistema informático. Será necesaria una capacitación al personal que conocía el funcionamiento del equipo de marca BD para poder utilizar el equipo Roche Cobas 4800. Se ofreció la capacitación por parte del proveedor, y se cuenta con el apoyo de personal de serologías que ya utiliza el equipo (para cargas virales de HIV y hepatitis) así como de personal de Laboratorio Central que utilizaba el mismo equipo en otro sistema de salud y se ofrece a concurrir al HPN a colaborar con el procesamiento. Se menciona la cuestión de la validación final de los resultados, tarea que recae en las competencias bioquímicas y que en este caso deberá trabajarse internamente dentro del hospital en conjunto entre los servicios implicados.

Laboratorio central:

La Dirección Provincial de Fiscalización y Calidad mantiene reuniones con el personal de Laboratorio Central que apoya la solicitud de incorporar el equipo Viper en sus instalaciones. No requieren mayor personal para poner en funcionamiento esta estrategia. Se mencionan alternativas para reformular el circuito de las muestras que podría ser el siguiente:

1-Llegan las muestras de VPH y PAP a Anatomía Patológica del HPN

El personal carga los datos en el sistema, se queda con los tubos de Pap y envía los tubos de VPH al Laboratorio Central

2-Un transporte diario (que ya está pagado y realiza el viaje todos los días) lleva las muestras de VPH desde el HPN al laboratorio central.

3-El laboratorio central procesa las muestras de VPH y carga los resultados en un sistema (a definir con TICS la plataforma de carga –SIL, ANDES, otro-

4-Anatomía Patológica de HPN lee los resultados de VPH, descarta las muestras de PAP de los resultados negativos de VPH, procesa los tubos de PAP de las mujeres con resultados de VPH positivos y carga la información en el sistema.



Implementación:

Se logran consensos y acuerdos para la articulación entre el servicio de anatomía patológica y laboratorio para el nuevo flujo de muestras. Se emiten recomendaciones para la implementación, como retirar todos los tubos remanentes de la marca que enviaba previamente el Programa Nacional, realizar controles de calidad, brindar capacitación al personal a cargo del registro y del procesamiento, y realizar pruebas previo al inicio de toma de muestras en pacientes con la nueva marca.

Indicadores y Monitoreo

Los indicadores de monitoreo ya están contemplados y son seguidos por el Programa Provincial de Tumores y los Servicios de Anatomía Patológica y Ginecología del HPN. Se incorpora el sector de Serologías del HPN como actor principal en este proceso, definiéndose los indicadores a monitorear desde este sector, con la coordinación y seguimiento de la Red Provincial de Laboratorios, el Programa Provincial de Tumores y la Dirección de Abastecimiento de Laboratorio.



Bibliografía:

OMS. Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la Organización Mundial de la Salud. Proyecto de estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública 5 de abril de 2020. Disponible en

https://www.who.int/docs/defaultsource/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-sp53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a.pdf?sfvrsn=b8690d1a_22&download=true

Control integral del cáncer cervicouterino: Guía de prácticas esenciales. Segunda edición.

Capítulo 3. 2016. Organización Panamericana de la Salud

(https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28512/9789275318799_spa.pdf).

Canfell, K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle income countries. *The Lancet* 2020 395.10224: 591-603.

([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30157-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30157-4)).

Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskeva E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2

Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524–532. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7

Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021;385:1908–1918. doi: 10.1056/NEJMSr2030640

Schiffman M, Solomon D: Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic contesting. *N Engl J Med* 2013;369:2324-2331. [PubMed]

<https://doi.org/10.1056/NEJMcp1210379>

Cuzick et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer* (2013) 108, 908–913 | doi: 10.1038/bjc.2013.22 908

Leandro Duarte, Santiago Hasdeu, Julia Ismael, Laura Lamfre, Gabriela Luchetti. CONETEC. TEST DE VPH EN ESTRATEGIA DE SCREENING PRIMARIO PARA DETECCIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°11. Año 2021.

Arrossi S, Thouyaret L, Laudi R, Marín O, Ramírez J, Paolino M, Herrero R, Campanera A. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cancer* 2015; 137(7):1709-1718.90

Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, Barletta P, Laudi R, Orellana L. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. *The Lancet* Vol 3 February 2015



Curotto M, Barletta P, Paolino M, Arrossi S. La perspectiva de los agentes sanitarios sobre la incorporación programática de la autotoma del test de VPH. *Cad. Saúde Pública* 33 (4) 01 Jun 2017 <https://doi.org/10.1590/0102-311X00138515>

De la Puente C., Palópoli G, Arrossi S, Laudi Wang J, Elfström KM, Lagheden C, Eklund C, Sundström K, Sparén P, Dillner J. Impact of cervical screening by human papillomavirus genotype: Population-based estimations. *PLoS Med.* 2023 Oct 27;20(10):e1004304. doi: 10.1371/journal.pmed.1004304. PMID: 37889928; PMCID: PMC10637721.

Lamfre, L y Hasdeu S. Desigualdades Sociales En Salud Y Prácticas Preventivas De Cancer En Mujeres Evidencias A Partir De La Encuesta Nacional De Factores De Riesgo 2018. Cuadernos de Investigación. Serie Economía. Número 8 (2019: 68-96) Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343343902_DESIGUALDADES_SOCIALES_EN_SALUD_Y_PRACTICAS_PREVENTIVAS_DE_CANCER_EN_MUJERES_EVIDENCIAS_A_PARTIR_DE_LA_ENCUESTA_NACIONAL_DE_FACTORES_DE_RIESGO_2018

Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1083–1095. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031

Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1589–1597. doi: 10.1056/NEJMoa073204

Lei J, Ploner A, Lehtinen M, Sparén P, Dillner J, Elfström KM. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2020;123:155–160. doi: 10.1038/s41416-020-0850-6

RedArets-Equi-Neu. Plantilla para evaluación de la equidad. Disponible en <https://redarets.org/wp-content/uploads/2023/08/EquiNeu-Tamiz-Equidad-en-ETS-1.pdf>