

Guía de práctica clínica

para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino.

Guía Completa 2014. Guía No. 44

©Ministerio de Salud y Protección Social

Guía de práctica clínica (GPC) para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino.

Guía No. GPC 2014 – 44

ISBN: 978-958-8903-87-3

Bogotá, Colombia

Diciembre de 2014

Nota Legal:

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en la cláusula 17 del convenio 550 de 2013-2014: “Las obras protegidas por derechos de autor, los objetos o procedimientos, que sean creados por las partes en el cumplimiento del objetivo del convenio, tendrán el reconocimiento de los derechos que, a favor del autor-creador establezca la Ley. Los derechos patrimoniales, estarán siempre en cabeza de sus propietarios en proporción a sus aportes, conforme con lo establecido en la Ley 23 de 1982 y normas concordantes. Todos los productos serán entregados a EL MINISTERIO – Dirección de Promoción y Prevención en medios impresos y magnéticos. La utilización y difusión de los productos resultantes se realizará bajo autorización previa de EL MINISTERIO”.

Cómo citar:

Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía completa. Colombia 2014.



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ

Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO

Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario General

GERMAN ESCOBAR MORALES

Jefe de la Oficina de Calidad



MINSALUD

ELKIN DE JESÚS OSORIO SALDARRIAGA

Director de Promoción y Prevención

JOSÉ FERNANDO VALDERRAMA VERGARA

Subdirector Enfermedades No Trasmisibles

ABEL ERNESTO GONZÁLEZ VÉLEZ

INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO

OMAIRA ISABEL ROLDAN SANCHEZ

JUVENAL DARIO BAENA ACEVEDO

OSCAR IVÁN CAÑÓN LÓPEZ

LILIANA ISABEL BOUDE FIGUEREDO

LIGIA PATRICIA REYES SARMIENTO

Equipo técnico de apoyo



CAROLINA WIESNER CEBALLOS

Directora General (E)

ESTHER DE VRIES

*Subdirección General de Investigaciones, vigilancia Epidemiológica,
Promoción y Prevención*

JESÚS ANTONIO ACOSTA

Subdirección General de Atención Médica y Docencia

JUAN JOSÉ PÉREZ ACEVEDO

Subdirección General de Gestión Administrativa y Financiera

MARTHA LUCÍA SERRANO LÓPEZ

Coordinadora Grupo Área de Investigaciones

OSCAR ANDRÉS GAMBOA GARAY

Coordinador Grupo Área de Salud Pública

GRUPO DESARROLLADOR

LÍDER DE LA GUÍA

MAURICIO GONZÁLEZ CASTAÑEDA, MD.

*Especialista en Ginecología Oncológica
Instituto Nacional de Cancerología
Asociación Colombiana de Ginecología Oncológica*

COORDINACIÓN GENERAL

ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL, MD, MSc.

*Magíster en Epidemiología Clínica
Coordinador de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

COORDINACIÓN METODOLÓGICA

LINA MARÍA RINCÓN MARTÍNEZ, MS(c)

*Fonoaudióloga
Especialista en Epidemiología General
Magister en Epidemiología Clínica (C)
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

COORDINACIÓN OPERATIVA

ADRIANA MARCELA TOQUICA ESPITIA

*Bacterióloga y Laboratorista clínica
Especialista en Gerencia y Auditoría de la Calidad en Salud
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

EXPERTOS CLÍNICOS

RAÚL HERNÁNDO MURILLO MORENO, MD, MSc.

*Magíster en Salud Pública
Director General
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

JAIRO AMAYA GUIO, MD.

*Especialista en Obstetricia y Ginecología
Especialista en Epidemiología Clínica
Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional de Colombia
Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología ASBOG*

LUZ MARCELA CELIS AMORTEGUI, MD, MSc.

*Especialista Obstetricia y Ginecología - Colposcopista
Especialista en Epidemiología Clínica
Magister en Salud Pública EGOB
Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG*

LUIS JAIRO BONILLA OSMA, MD.

*Especialista Obstetricia y Ginecología
Diplomado en Colposcopia y patología cervical.
Asociación colombiana de patología cervical y colposcopia*

NATASCHA ORTIZ, MD.

*Especialista Obstetricia y Ginecología
Especialista en Epidemiología.
Clínica del Country, Bogotá.*

EDGARDO JAVIER YASPE COSTA, MD.

*Especialista en Patología oncológica
Clínica del Country, Bogotá
Fundación Universitaria De Ciencias De La Salud*

CAROLINA WIESNER CEBALLOS, MD, MSc.

*Especialista en epidemiología clínica, filosofía de las ciencias y gerencia de proyectos
Magíster en Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

GRUPO METODOLÓGICO

LINA MARÍA RINCÓN MARTÍNEZ, MS(c).

*Fonoaudióloga
Especialista en Epidemiología General
Magíster en Epidemiología Clínica (C).
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL, MD, MSc.

*Magíster en Epidemiología Clínica
Coordinador de Investigación Clínica de Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

ANDREA CASTILLO NIUMAN, MD.

*Especialista en Epidemiología Clínica.
Hospital Central de la Policía Nacional, Bogotá.
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

FABIO ALEXANDER SIERRA MATAMOROS, MSc.

*Psicólogo
Magíster en Epidemiología Clínica
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

MÓNICA TATIANA ANDRADE

*Fisioterapeuta
Especialista en Epidemiología General
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

LUISA MOYANO ARIZA

*Bacterióloga y Laboratorista clínica.
Especialista en Epidemiología General
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

GRUPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

ÓSCAR ANDRÉS GAMBOA GARAY, MD, MSc

*Especialista en Estadística.
Magíster en Economía.
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS)*

ANA MILENA GIL, MSc

*Fonoaudióloga
Magíster en Salud Ocupacional
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS)*

ANÁLISIS SITUACIONAL E IMPLEMENTACIÓN

CAROLINA WIESNER CEBALLOS, MD, MSc

*Especialista en Epidemiología Clínica, Especialista en Filosofía de las Ciencias, Especialista en Gerencia de proyectos
eMagíster en Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

LIDA JANNETH SALAZAR FAJARDO, MSc

*Bacterióloga
Especialista en Epidemiología
Magíster en Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

DEVI NEREIDA PUERTO JIMÉNEZ, MD, MSc.

*Especialista en Epidemiología
Especialista en Gerencia de la Salud Pública
Magíster en Administración*

GRUPO GUÍA DE PACIENTES

CAROLINA ÁVILA PINTO, MS(c).

Enfermera

Magíster en Salud Pública (C)

Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE

JOANA BEDOLLA DELGADO, MS(c).

Enfermera

Magíster en Salud Pública (C)

Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE

Universidad Nacional de Colombia

CAROLINA MANOSALVA ROA, MSc.

Enfermera

Magíster en Historia.

Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE

DIANA CAROLINA VARGAS FRANCO

Enfermera

Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE

REPRESENTANTES DE PACIENTES

ÁNGELA SALAZAR

Paciente

Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del INC-ESE

SANDRA CAROLINA BAUTISTA

Paciente

Saludcoop EPS

INSTITUCIONES DE PACIENTES Y CUIDADORES PARTICIPANTES

ASUFINC

Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del INC-ESE

FUNDACIÓN SIMMON

Sinergias Integradas para el Mejoramiento Oncológico

EVALUADORES EXTERNOS

ROLANDO HERRERO, MD, PhD.

*Especialista en Oncología Médica
Doctor en Epidemiología
Grupo de Prevención e Implementación
Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC)*

CARLOS FERNANDO GRILLO ARDILA, MD, MSc.

*Especialista en Ginecología y Obstetricia
Magíster en Epidemiología Clínica
Profesor Departamento de Obstetricia y Ginecología
Editor Grupo Cochrane Infecciones de Transmisión Sexual
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia*

JUAN ANTONIO BLASCO AMARO, MD, MSc.

*Magíster en Salud Pública
Magíster en Economía de la Salud
Magíster en Evaluación de Tecnología Sanitaria
Instituto para la Salud y la Protección al Consumidor (IHCP)
Centro Conjunto de Investigación (JRC)
Comisión Europea*

PERSONAL DE APOYO

LILIANA DÍAZ RODRÍGUEZ

*Administradora de Empresas
Especialista en Gerencia Integral de Proyectos
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

DIANA CAROLINA DAZA FRANCO

*Comunicadora Social Periodista
Especialista Gerencia Mercadeo
Jefe de prensa y eventos
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

JHON HAMILTON VELASCO

*Tecnólogo en Contabilidad y Finanzas
Técnico Administrativo.
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

GERMÁN GIOVANNI BAUTISTA MUÑOZ

*Auxiliar Administrativo
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

NELI ROCÍO TIGUAQUE GONZÁLEZ

*Técnico profesional Auxiliar en Salud Pública
Técnico en Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

ESTHER CORREA RUIZ

*Auxiliar Administrativo
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflictos de interés se realizó por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) al inicio del proceso de elaboración y por los expertos clínicos y participantes al iniciar el Consenso Nacional de Expertos (Anexo 1). Todos los conflictos fueron revisados y analizados por una terna del GDG, con el fin de establecer cuales profesionales quedarían excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y cuales profesionales podían participar en la votación durante el consenso de expertos.

Financiación e independencia editorial

La guía fue financiada exclusivamente y en su totalidad por recursos públicos asignados por Ministerio de Salud y Protección Social en el marco del Convenio 550/2013 - 2014, Código de proyecto No. 210-156-33574.

Los rubros fueron destinados a actividades técnicas (pago a expertos, equipo metodológico, plan de implementación, evaluación económica y consulta a las pacientes), logísticas (materiales, insumos y reuniones de consenso), administrativas y de seguimiento.

La entidad financiadora no influyó en el proceso de revisión de la literatura y elaboración de las recomendaciones contenidas en la guía.

Agradecimientos

El Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Cancerología ESE agradecen sinceramente a todas las personas que con sus aportes contribuyeron al desarrollo de la presente Guía de práctica clínica.

Asimismo, a las siguientes fundaciones, asociaciones y sociedades por la participación de sus representantes o delegados en el panel de expertos: Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología ASBOG, Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG, Asociación Colombiana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia ACPTGIC, Asociación Colombiana de Citología ASOCOLCIT, y Asociación Colombiana de Patología; así como a las pacientes pertenecientes a la Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología ESE (ASUFINC) y la Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento Oncológico).

Actualización de la guía

Esta guía deberá ser actualizada en un lapso no mayor a 5 años a partir del inicio de su desarrollo (año 2014). Las acciones propuestas se encuentran en la Sección 1.3 de este documento.

Siglas

5 FU	5 Fluoracilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGREE II	Valoración de guías para investigación y evaluación, segunda versión*
AGUS	Células glandulares atípicas de significación indeterminada*
AMSTAR	Herramienta de medición para la evaluación de múltiples revisiones sistemáticas*
ASC-H	Células escamosas atípicas, no puede descartarse una lesión de alto grado*
ASC-US	Células escamosas atípicas de significación indeterminada*
CDSR	Base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane*
CENTRAL	Registro central de ensayos controlados de Cochrane*
CO ₂	Dióxido de carbono
DR	Diferencia de Riesgos
EMBASE	Excerpta medica database*
ESE	Empresa social del Estado
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GDT	Herramientas para el desarrollo de guías*
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	La calificación de la valoración, desarrollo y evaluación de recomendaciones*
HC2	Captura híbrida 2*
HR	Razón de peligros*
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer*
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
INC	Instituto Nacional de Cancerología
LBC	Citología en base líquida
LEEP	Procedimiento de escisión eléctrica con asa*
LEI-AG	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado
LEI-BG	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
LLETZ	Gran escisión con asa de la zona de transformación*
mARN	Ácido ribonucleico mensajero
MEDLINE	Sistema en línea de análisis y recuperación de literatura médica*
NA	No aplica
ND	No hay dato
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NR	No reporta
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Razón de odds*
PAI	Plan ampliado de inmunización
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa*
PICO	Población, intervención, comparadores, desenlaces*
RIM	Razón de incidencia-mortalidad
RR	Razón de riesgo
SIGN	Red intercolegiada de guías escocesas*
TAE	Tasa ajustada por edad
VIA	Inspección visual con ácido acético*
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VILI	Inspección visual con lugol*
VPH	Virus del papiloma humano
VPN	Valor predictor de una prueba negativa
VPP	Valor predictor de una prueba positiva

* Sigla en un idioma diferente al español

Tabla de contenido

1. Introducción, alcance, objetivos y resumen de recomendaciones	22
1.1 Situación del cáncer de cuello uterino	22
1.2 Alcance y objetivos.....	28
1.2.1 Alcance de la guía.....	28
1.2.2 Objetivos	29
1.3 Acerca de la guía.....	30
1.3.1 Ente gestor de la guía	30
1.3.2 Grupo desarrollador de la guía	30
1.3.3 Conflictos de interés.....	30
1.3.4 Financiación	31
1.3.5 Evaluación externa.....	31
1.3.6 Actualización	31
1.3.7 Preguntas	31
1.4 Resumen de recomendaciones	33
1.4.1 Tamización	33
1.4.2 Inmunohistoquímica	38
1.4.3 Tamización en mujeres con histerectomía por patología no maligna.....	39
1.4.4 Tratamiento de lesiones intraepiteliales.....	40
1.4.5 Tratamiento de adenocarcinoma in situ	44
1.4.6 Tratamiento de NIC en mujeres embarazadas	46
1.4.7 Tratamiento de NIC en mujeres postmenopáusicas.....	48
2. Metodología	51
2.1 Introducción.....	51
2.2 Elaboración de preguntas	51
2.3 Priorización de desenlaces	52
2.4 Guías de práctica clínica existentes	52
2.5 Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia	52
2.6 Búsqueda de la literatura	52
2.7 Selección de la evidencia.....	53
2.8 Composición del bloque de evidencia.....	53
2.9 Evaluación de la calidad de la evidencia	54
2.10 Extracción y síntesis	54
2.11 Formulación de las recomendaciones.....	55
3. Preguntas, evidencia y recomendaciones.....	58
3.1 Tamización.....	58
3.1.1 Introducción.....	58
3.1.2 Resumen de la evidencia	60
3.1.3 De la evidencia a la recomendación	70

3.2 Confirmación diagnóstica con inmunohistoquímica	80
3.2.1 Introducción	80
3.2.2 Resumen de la evidencia	81
3.2.3 Calidad de la evidencia	81
3.2.4 Resumen de los resultados	82
3.2.5 De la evidencia a la recomendación	83
3.3 Tamización en mujeres con histerectomía por patología no maligna.....	87
3.3.1 Introducción	87
3.3.2 Justificación	87
3.3.3 Resumen de la evidencia	87
3.3.4 Discusión	89
3.3.5 Puntos de buena práctica.....	90
3.4 Tratamiento de lesiones intraepiteliales	92
3.4.1 Introducción	93
3.4.2 Resumen de la evidencia: lesión de bajo grado	94
3.4.3 Resumen de la evidencia: lesión de alto grado	97
3.4.4 Resumen de la evidencia: seguimiento pos-tratamiento de una lesión de alto grado	103
3.5 Tratamiento de adenocarcinoma <i>in situ</i>	106
3.5.1 Introducción	106
3.5.2 Resumen de la evidencia	107
3.5.3 Calidad de la evidencia	107
3.5.4 Resumen de resultados	108
3.5.5 De la evidencia a la recomendación	109
3.6 Tratamiento de NIC en mujeres embarazadas	113
3.6.1 Introducción	113
3.6.2 Resumen de la evidencia	114
3.6.3 De la evidencia a la recomendación	121
3.7 Tratamiento de NIC en mujeres postmenopáusicas	125
3.7.1 Introducción	125
3.7.2 Resumen de la evidencia	126
3.7.3 De la evidencia a la recomendación	126
4. Implementación	129
4.1 La implementación de la guía de práctica clínica.....	129
4.2 Antecedentes de implementación de guías de práctica clínica en tamización de cuello uterino	129
4.3 Actores relevantes para la guía de tamización y manejo de lesiones preneoplásicas de cuello uterino.....	131
4.3.1 Ministerio de Salud.....	131
4.3.2 Instituto de Evaluación de Tecnologías en salud IETS.....	131
4.3.3 Instituto Nacional de Cancerología	132
4.3.4 Instituto Nacional de Salud.....	132
4.3.5 Dirección Territorial en Salud DTS.....	132
4.3.6 Empresas Promotoras de Salud EPS	133
4.3.7 Prestadores de Servicios de salud.....	133

4.3.8 Profesionales de la salud	134
4.3.9 Pacientes Familiares y cuidadores de pacientes	134
4.3.10 Academia	134
4.3.11 Asociaciones científicas	134
4.4 Análisis de las barreras para la implementación de la guía de tamización	135
4.5 Priorización de las recomendaciones.....	137
4.5.1 Impacto potencial	137
4.5.2 Soporte requeridos en el proceso de implementación.....	137
4.6 Barreras específicas	138
4.7 Indicadores	142
4.8 Estrategias de implementación seleccionadas	142
4.8.1 Educación continua en tamización de cáncer de cuello uterino	142
4.8.2 Curso VPH: aspectos biológicos, epidemiológicos, clínicos y su salud pública	143
4.8.3 Curso: Técnicas de Inspección Visual VIA-VILI y tratamiento inmediato	146
5. Evaluación económica.....	150
5.1 Priorización de evaluaciones económicas	150
5.1.1 Metodología.....	150
5.1.2 Resultados proceso de priorización	152
5.2 Análisis de costo-efectividad de diferentes estrategias de tamización para cáncer de cuello uterino en Colombia.....	156
5.2.1 Introducción.....	156
5.2.2 Justificación de la evaluación.....	157
5.2.3 Descripción de las tecnologías de interés	158
5.2.4 Revisión sistemática de efectividad y seguridad	159
5.2.5 Revisión sistemática de estudios de costoefectividad	169
5.2.5.1 Pregunta de evaluación	169
5.2.6 Evaluación económica	169
Anexo 1: Análisis de las declaraciones de conflictos de interés	189
Anexo 2: Preguntas detalladas y priorización de desenlaces	207
Anexo 3: Búsqueda, selección y evaluación de guías existentes	215
Anexo 4: Construcción del conjunto de evidencia.....	221
Anexo 5 Flujogramas de selección de artículos	233
Anexo 6: Evaluación de calidad de estudios para selección	243
Anexo 7: Perfiles de evidencia GRADE	270
Anexo 8 Grupo focal con pacientes	295
Anexo 9. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas para la estimación de las características operativas de la pruebas de tamización (herramienta AMSTAR).	305
Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas para la estimación de las características operativas de las pruebas de tamización.....	307
Anexo 11. Algoritmos de atención	311

LISTADO DE TABLAS

Tabla 2-1. Fuentes de evidencia científica consultadas según jerarquía	53
Tabla 3-1 Características de la revisión sistemática incluida	64
Tabla 3-2 Características de los estudios primarios incluidos	65
Tabla 3-3 Estudios incluidos en la revisión de Tsoumpou et al	82
Tabla 3-4 Características de la revisión incluida para adenocarcinoma in situ	108
Tabla 3-5 Características de los estudios incluidos sobre el manejo de NIC en mujeres embarazadas.....	117
Tabla 3-6 Resumen de resultados de los estudios sobre manejo de NIC en mujeres embarazadas.....	121
Tabla 4-1 Resumen de barreras al proceso de implementación	136
Tabla 4-2 Resumen de barreras de implementación y estrategias de solución según recomendación trazadora.....	139
Tabla 4-3 Indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras.....	144
Tabla 5-1 Priorización evaluaciones económicas.....	152
Tabla 5-2 Pregunta económica priorizada	155
Tabla 5-3 Estudios incluidos para la estimación de las características operativas de las pruebas de tamización	161
Tabla 5-4 Resultados meta-análisis, Arbyn (2008).....	162
Tabla 5-5 Relación entre la sensibilidad y especificidad para NCI II o peor de la citología en base líquida vs citología convencional, Arbyn (2008).....	162
Tabla 5-6 Meta-análisis por subgrupos, Arbyn (2008).....	162
Tabla 5-7 Resultados Meta-análisis, Arbyn (2012).....	163
Tabla 5-8. Sensibilidad y especificidad relativa agrupada, Arbyn (2014)	163
Tabla 5-9 Meta-análisis por topo de prueba ADN-VPH, Arbyn (2014)	164
Tabla 5-10. Detección relativa, especificidad relativa PPV de las pruebas de ADN HPV contra citología según varias fuentes de heterogeneidad potencial, Pileggi (2014).....	165
Tabla 5-11. Resultados del análisis multivariado de meta-regresión, Pileggi (2014)	167
Tabla 5-12 Sensibilidad y especificidad de las pruebas, Whitlock (2011)	168
Tabla 5-13 Costos usados en el análisis	174
Tabla 5-14 Datos de sensibilidad y especificidad usados en el análisis.....	176
Tabla 5-15 Resultados caso base para las estrategias de tamización sobre la curva de eficiencia	179

LISTADO DE FIGURAS

Figura 5-1 Algoritmo de tamización con pruebas ADN-VPH y triage con citología	171
Figura 5-2 Historia natural del cáncer de cuello uterino	175
Figura 5-3 Frontera eficiente de las estrategias de tamización para CCU en Colombia	179
Figura 5-4 Análisis de sensibilidad de una vía	181
Figura 5-5 Curva y frontera de aceptabilidad de las estrategias de tamización para CCU	182

LISTADO DE ALGORITMOS

Algoritmo 1. Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH	311
Algoritmo 2 Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH	312
Algoritmo 3 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage negativa	313
Algoritmo 4 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage ASC-US o LEI-BG	314
Algoritmo 5 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage ASC-H o LEI-AG	315
Algoritmo 6 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage AGC-NOS	316
Algoritmo 7 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage AGC-NEO	317
Algoritmo 8 Prueba ADN-VPH positiva en mujeres post menopaúsicas	318

1. Introducción, alcance, objetivos y resumen de recomendaciones

1.1 Situación del cáncer de cuello uterino

En el mundo, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres; en el año 2012 se estimaron 528 mil nuevos casos nuevos. Alrededor del 85% de la carga mundial que genera la enfermedad se produce en las regiones de bajos y medianos ingresos, donde representa el 12% de todos los cánceres femeninos. Las regiones que presentan un alto riesgo de padecer esta enfermedad, es decir que tienen las tasas más altas de incidencia (TAE por encima de 30 por 100.000) se encuentran en África (42,7) y las más bajas en Australia (5.5) (1). Para ese mismo año se hizo una estimación de 266.000 muertes por cáncer de cuello uterino en todo el mundo, lo que representa el 7,5% de todas las muertes por cáncer en las mujeres. De manera similar a lo que ocurre con la incidencia la mayoría de las muertes (87%) por cáncer cervical se producen en las regiones menos desarrolladas (1, 2).

En la actualidad se cuenta con información relevante sobre los factores de riesgo de la enfermedad gracias a la identificación del Virus del Papiloma Humano (VPH) como causa necesaria mas no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (3, 4),(5-9). Entre los 150 tipos de (VPH) descritos y entre los 50 que causan infecciones en el epitelio genital, 14 tienen la capacidad de inducir el desarrollo de una neoplasia maligna por lo que se denominan de alto riesgo (2). El VPH 16 es el tipo viral más frecuente encontrado en cáncer cervical (50 a 70% de los tumores) así como el VPH 18 (7 a 20% de los tumores) (10).

Las etapas más importantes en la carcinogénesis del cáncer son: primero, la infección del epitelio metaplásico (particularmente en la zona de transformación), segundo la persistencia viral, tercero la progresión clonal de la infección persistente en el epitelio hasta la progresión a pre-cáncer (lesiones de alto grado o neoplasia intraepitelial cervical de grados 2 y 3), y, finalmente la invasión (11). La prevalencia de la infección por VPH es alta en mujeres jóvenes (alrededor de un 30% en menores de 30 años); por esta razón, no es adecuado hacer pruebas de VPH en este grupo etáreo. En grupos de edad intermedia la prevalencia disminuye y se presenta un segundo pico en mujeres de 45 a 54 años. Las lesiones pre neoplásicas de bajo grado (NIC 1) se asocian en general con infección viral que puede ser de bajo riesgo; por esta razón, la Neoplasia Intraepitelial Cervical de grado 1 (NIC 1), e incluso un alto porcentaje de NIC 2, desaparece espontáneamente, pues son en realidad expresiones de la infección transitoria. En mujeres mayores de 30 años la regresión del NIC 2 ocurre entre el 30 y el 50% de las mujeres en un periodo que puede llegar a ser de dos años (10).

En relación con la segunda etapa del proceso de carcinogénesis, no hay en la actualidad una definición de persistencia; los estudios la evalúan de manera diferente, pero en términos generales, se define como una infección presente en dos mediciones consecutivas con un intervalo mínimo de seis meses, pero dicho intervalo continúa bajo debate. La persistencia viral se asocia con diferentes factores de riesgo que no han sido claramente identificados dentro de los cuales se encuentra uso prolongado de anticonceptivos orales, tabaquismo, multiparidad e infección por VIH (12). Los estudios de cohorte realizados, en los que se ha seguido la infección, encuentran que la gran mayoría (90%) desaparecen espontáneamente entre 18 meses y 5 años después de su inicio. Hoy es claro que el tipo viral que genera el mayor riesgo a desarrollar NIC 3 (cáncer *in situ*) o cáncer invasor es el VPH 16. A pesar de ello, el VPH16

también regresa espontáneamente en importante porcentaje. La progresión de lesiones precancerosas llega a la invasión y si la mujer no recibe un tratamiento oportuno cursará hacia la muerte. La información disponible sobre prevalencia de infección por VPH en Colombia muestra a partir de un meta-análisis que los tipos 16 y 18 se encuentran en el 4,6% de las mujeres con citología normal, el 76,2% de las lesiones de bajo grado (NIC 1), el 54,3% de las lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) y el 62,2% del cáncer invasor (13). El hallazgo de una prevalencia mayor en lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) que en lesiones de bajo grado (NIC 1) se debe a la heterogeneidad de los estudios incluidos en el análisis (diseño y técnicas de laboratorio), para los que no hubo una evaluación de calidad. Solo se conoce un estudio que valoró simultáneamente la prevalencia de estos tipos virales según el grado de la lesión (el cual fue incluido en el meta-análisis previamente descrito), sin embargo, dicho estudio se realizó a partir de mujeres con hallazgo citológico anormal lo que de entrada representa una población con riesgo diferencial (14).

En Colombia, para el quinquenio 2007-2011, se estimó una tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino de 18.7 por 100.000 constituyéndose en la segunda causa de cáncer más frecuente entre la población femenina después del cáncer de mama, pero a diferencia de ésta última, el cáncer de cuello uterino muestra una tendencia al descenso (15). El país muestra variaciones regionales en términos de la incidencia; los departamentos que tienen las tasas más altas (TAE por encima de 28 por 100.000) se encuentran en territorios dispersos como son Meta (47,1), Tolima (40,5) Arauca (38,1), y Quindío (37,3). Las tasas más bajas se encuentran a su vez en Bogotá (22,9), Boyacá (20,7) y San Andrés y Providencia (16,7). La razón de incidencia – mortalidad (RIM) es otro indicador importante pues muestra la respuesta que tienen los servicios de salud; los departamentos con las RIM más bajas son San Andrés, Putumayo, Cauca y Nariño y las más altas están en Quindío, Norte de Santander, Chocó, Sucre y Caldas. Estas cifras muestran que aunque son visibles las diferencias departamentales las tasas de incidencia más baja en el país siguen siendo altas en comparación con las regiones del mundo que tienen baja incidencia. El comportamiento por grupos quinquenales de edad observado en los registros poblacionales de cáncer disponibles en Colombia (Pasto, Cali, Bucaramanga, Manizales) muestra que no hay casos por debajo de los 20 años y un número reducido de casos (87) entre los 20 y 25 años para las cuatro poblaciones reunidas. A partir de allí el número de casos se incrementa para llegar a 537 en el grupo de 45 a 59 años y luego descender (13).

La tendencia de la mortalidad en los últimos años ha sido igualmente hacia el descenso; la tasa de mortalidad ajustada por edad (TAE por 100,000) para el año 2009 en Colombia fue 8,0 y para el año 2011 7,0 (16). El cáncer de cuello uterino al igual que el cáncer de estómago son las dos únicas patologías que muestran un descenso significativo de la mortalidad, estando los dos asociados a infección ya condiciones socioeconómicas desfavorables. Para el periodo 1985-2006 la disminución fue del 1,6%, promedio anual, y para el periodo 2000-2006, del 3,7%, promedio anual (17). A diferencia de la incidencia, en donde como se mencionó no hay un patrón geográfico del riesgo bien definido, en el caso de la mortalidad las zonas con mayor riesgo corresponden a regiones con baja densidad poblacional, zonas periféricas a los centros urbanos, regiones aledañas a las riberas de los grandes ríos y puertos internacionales con alto movimiento comercial. Esta distribución muestra un riesgo incremental en regiones con dinámica social que favorece el desarrollo de la infección pero que además tiene un bajo acceso a los servicios de salud incluyendo la tamización y la atención de lesiones precancerosas y cáncer. La mortalidad por este tipo de cáncer es mayor para los grupos de menor nivel educativo (primaria) en comparación con los grupos de educación técnica o superior con una proporción de la desigualdad del 47%; sin embargo, las tendencias en la mortalidad para

las mujeres con educación primaria son decrecientes desde 2002 (17).

Desde los años sesenta se iniciaron actividades para el diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino en el país mediante la promoción de la citología de cuello uterino como técnica de tamización primaria. A comienzos de los años 90, se creó el Programa Nacional para el Control y Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino, en busca de incrementar la cobertura de citología en la población objeto, y mejorar la oportunidad del diagnóstico definitivo (18). Posterior a la reforma del sistema de salud en 1993, el programa perdió su carácter vertical y centralizado, y se convirtió en un conjunto de actividades a cargo de las aseguradoras y sus redes de servicios. La norma que ha sido el eje de las actividades es la Resolución 412 del 2000 en donde se estableció como población objeto del programa con citología a las mujeres entre 25 a 69 años y para las menores de 25 años se recomienda iniciar la tamización tres años después de la primera relación sexual, en todos los casos con el esquema 1-1-3 lo que significa que las mujeres deben realizarse la citología cada tres años después de tener dos citologías anuales negativas consecutivas (19).

Como se anotó, el país muestra un descenso a la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino, al que seguramente han contribuido tanto el mejoramiento de condiciones socioeconómicas (particularmente el descenso de la tasas de fecundidad), pero también el avance de las actividades de detección temprana descritas. Algunos datos que soportan esta hipótesis incluyen el descenso de la incidencia de carcinoma escamocelular sin mayor variación de la incidencia de adenocarcinoma, el mayor descenso de la mortalidad en mujeres con educación primaria (13, 17) y el descenso simultáneo de la mortalidad para todos los grupos de edad cubiertos por las actividades de detección temprana a partir de un mismo punto en el tiempo aproximadamente diez años después de introducido el programa nacional y siete años después de la reforma descrita. Los departamentos como Amazonas, La Guajira y Arauca muestran los mayores descensos en la mortalidad lo cual puede explicarse porque se trata de departamentos que aportan un número muy bajo de muertes, y donde una disminución de sólo unas pocas muertes puede resultar en descensos importantes de sus tasas (20).

El Instituto Nacional de Cancerología realizó una evaluación de la detección temprana de cáncer de cuello uterino en Colombia en varios de sus componentes: cobertura de tamización (21), oferta de servicios (22), calidad de la citología (23), seguimiento de las mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 2 - 3) (24), y efectividad de la citología (25). Para el año 2005 la cobertura de tamización era 76,6% en mujeres entre 25 y 69 años de edad, indicando que este porcentaje se había realizado una citología en los últimos tres años y 50% lo había hecho en el último año (26). En cuanto al seguimiento de mujeres con anomalías en su citología, se encontró que a los seis meses después del reporte de este examen, 27% de las mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 2 - 3) detectadas en la citología, no tenían un seguimiento apropiado bien porque no habían accedido a un diagnóstico definitivo mediante colposcopia y biopsia, o bien porque aquellas que tuvieron un diagnóstico histológico de NIC 2 o mayor no habían recibido tratamiento (24).

El análisis integral de todos los componentes permitió diferenciar dos problemáticas que podrían estar explicando la reducción de la mortalidad por cáncer en el país menor a la esperada: en primer lugar, regiones que tienen una adecuada cobertura de citología pero con una la falta de acceso a los servicios de salud. En segundo lugar, departamentos que se caracterizan por una cobertura suficiente pero que registran una mala calidad de las citologías y por lo tanto una baja efectividad de las actividades de prevención (27). Estos hallazgos de investigación permitieron demostrar que en Colombia, no hay una relación entre cobertura de

citología y reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino y resaltaron las dificultades en los componentes de calidad, seguimiento, diagnóstico definitivo y tratamiento de lesiones cervicales precancerosas y cáncer; estas conclusiones resultaron igualmente ser similares a los que sucedía en la Región (28).

Con la situación descrita para el cáncer de cuello uterino en Colombia, que es similar a la de otros países de bajos y medianos ingresos, y teniendo en cuenta los avances tecnológicos para la prevención de la enfermedad, en el país se ha avanzado en la implementación de alternativas diferentes a la citología para lograr disminuir la incidencia y la mortalidad.

En relación con la tamización, Colombia ha avanzado en la introducción de pruebas alternativas a la citología que incrementan la sensibilidad y reducen los problemas de control de calidad (pruebas de ADN-VPH) (29), y métodos que permiten abordajes programáticos en los que se tamiza y se trata a una mujer en una única visita (técnicas de inspección visual) (30). Dentro del programa piloto de tamización con técnicas de inspección visual se han incluido cerca de 9,000 mujeres; esta experiencia ha mostrado una gran aceptabilidad particularmente entre la población indígena y en mujeres residentes en lugares apartados de los grandes centros urbanos (30).

Experiencias en otros países como Argentina y México han abierto la posibilidad de introducir la autotoma de la muestra para las pruebas de ADN-VPH como una alternativa para las mujeres que rechazan participar en los programas por la realización de un examen ginecológico en los servicios de salud (31).

Para la prevención primaria en Colombia, se aprobaron para uso comercial las dos vacunas disponibles contra la infección por VPH: la tetravalente, que protege contra los virus asociados con el desarrollo de verrugas genitales (VPV 6 y 11) y contra el cáncer de cuello uterino (VPV 16 y 18) y la bivalente que protege contra VPV 16 y 18. En el año 2012, el Ministerio de Salud y Protección Social introdujo la vacuna tetravalente contra el VPH dentro del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) dirigida a las niñas de cuarto año escolar con edad mayor o igual a nueve años. El Comité Nacional de Prevención de inmunizaciones en Colombia seleccionó esta vacuna por los estudios de costo-efectividad, particularmente por el beneficio adicional que genera la prevención de verrugas genitales. En Diciembre del 2012, luego de haber alcanzado una cobertura de vacunación de casi 85% en la tercer dosis, el Comité tomó la decisión de hacer una extensión del intervalo de vacunación de tres dosis para pasar del esquema 0-2-6 meses al esquema 0-6-60 meses, esquema que se introdujo desde el año 2013. La aceptabilidad de la vacuna contra el Virus Papiloma Humano en padres de adolescentes antes de la introducción de la vacuna dentro del PAI mostró que esta varía en relación con el contexto sociocultural y educativo (32). El mayor impacto de la vacuna se dará en el largo plazo (15-20 años) y se hará visible en la incidencia de lesiones precancerosas y cáncer invasor; este resultado será posible registrarlo teniendo como base de la información los registros poblacionales de cáncer. En el mediano plazo (10 a 14 años) se espera que la vacuna disminuya la prevalencia de lesiones precancerosas y a corto plazo (de 5 a 9 años) se espera que produzca una reducción en la prevalencia de los tipos virales cubiertos.

Las anteriores consideraciones representan varios retos programáticos y de investigación. En primer lugar, el país debe articular los programas de prevención primaria (vacunación) y secundaria (tamización) y debe generar mecanismos para su monitoreo y evaluación. En

segundo lugar, el país debe buscar estrategias para la organización de un programa nacional, abierto a la introducción de diferentes alternativas de tamización tal y como lo propone la OMS en sus más recientes recomendaciones (33). Finalmente, el país espera lograr el sostenimiento de la implementación de las tecnologías para que dentro del horizonte temporal del siglo XXI las futuras generaciones se encuentren libres de padecer esta enfermedad.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ekmekci D, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide [Internet]. IARC - International Agency for Research on Cancer. 2010 [cited IARC Cancer Base No. 10 [Internet]]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. zurHausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochimica et biophysica acta*. 1996;1288(2):F55-78.
4. zurHausen H. Papillomaviruses in human cancer. *Applied pathology*. 1987;5(1):19-24.
5. Munoz N, Bosch X, Kaldor JM. Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiological evidence. *British journal of cancer*. 1988;57(1):1-5.
6. Munoz N, Bosch FX. HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies. *IARC scientific publications*. 1992(119):251-61.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999;189(1):12-9.
8. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2007;7(7):453-9.
9. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(12):2077-87.
10. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
11. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F24-33.
12. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Powers A, Darragh TM, Farhat S, et al. Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(6):1335-42.
13. Bruni L B-RL, Serrano B, Brotons M, Albero G, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in [country]*2014 [Data Accessed on November 25/2014].
14. Garcia DA, Cid-Arregui A, Schmitt M, Castillo M, Briceno I, Aristizabal FA. Highly Sensitive Detection and Genotyping of HPV by PCR Multiplex and Luminex Technology in a Cohort of Colombian Women with Abnormal Cytology. *The open virology journal*. 2011;5:70-9.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 24/02/2015.
16. Instituto Nacional de Cancerología. Cáncer en cifras 2002-2006. Available from: http://www.cancer.gov.co/~incancer/instituto/inc_estadisticas/graficos/exportar.php?id_esta=3&id_cont=2¶=¶2=¶3=.
17. Esther de Vries. Trends in inequalities in premature cancer mortality by educational level in Colombia, 1998-2007.
18. Instituto Nacional de Cancerología. Programa de detección y control del cáncer de cuello uterino: Marco teórico y normativo. Salud INdC-Md, editor. Bogotá 1990.
19. Salud Md. Resolución 412. 2000.
20. World Health Organization. Mortality database http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html
21. Píneros M, Cendales R, Murillo R, Wiesner C, Tovar S. [Pap test coverage and related factors in Colombia, 2005]. *Revista de salud pública*. 2007;9(3):327-41.
22. Wiesner C, Tovar S, Piñeros M, Cendales R, Murillo R. La oferta de servicios para tamización de cáncer de cuello uterino en Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2009;13(3):134-44.

23. Cendales R, Wiesner C, Murillo RH, Pineros M, Tovar S, Mejia JC. [Quality of vaginal smear for cervical cancer screening: a concordance study]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2010;30(1):107-15.
24. Wiesner C, Cendales R, Murillo R, Pineros M, Tovar S. [Following-up females having an abnormal Pap smear in Colombia]. *Revista de salud publica*. 2010;12(1):1-13.
25. Murillo R, Cendales R, Wiesner C, Pineros M, Tovar S. [Effectiveness of cytology-based cervical cancer screening in the Colombian health system]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2009;29(3):354-61.
26. PROFAMILIA. Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDS. 2005.
27. Murillo R, Wiesner C, Cendales R, Pineros M, Tovar S. Comprehensive evaluation of cervical cancer screening programs: the case of Colombia. *Salud publica de Mexico*. 2011;53(6):469-77.
28. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jeronimo J, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 11:L37-48.
29. Wiesner C GM, Acosta J, Ortiz N, Rincón L, Espinosa C, . Manual para la prevención y tamización de cáncer de cuello uterino. Estrategia Pruebas deVPH. Bogotá: Instiuto Nacional de Cancerología; 2011.
30. Murillo R, Luna J, Gamboa O, Osorio E, Bonilla J, Cendales R. Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia. *Int J Gynaecol Obstet [Internet]*. 2010 Jun [cited 2015 Feb 16];109(3):230–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20347442>
31. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Torres L, Salmeron J, Cruz A, Rojas R, et al. Specimen self-collection and HPV DNA screening in a pilot study of 100,242 women. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2014;135(1):109-16.
32. Wiesner C, Pineros M, Trujillo LM, Cortes C, Ardila J. [Human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability amongst parents of adolescents in four Colombian areas]. *Revista de salud publica*. 2010;12(6):961-73.
33. World Health Organization. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva 2013.

1.2 Alcance y objetivos

1.2.1 Alcance de la guía

1.2.1.1 Población

- Mujeres de la población general susceptibles de ser tamizadas incluyendo grupos especiales como mujeres con antecedente de histerectomía por patología no maligna
- Mujeres con diagnóstico de lesiones precancerosas, incluyendo poblaciones especiales tales como mujeres embarazadas con resultado de biopsia de Lesión de bajo-alto grado (NIC 1 - 2 - 3) y mujeres post-menopáusicas
- La presente guía no incluye recomendaciones para mujeres con diagnóstico de cáncer metastásico a cuello uterino

1.2.1.2 Usuarios

Las recomendaciones clínicas de esta guía están dirigidas a los profesionales de la salud entre los que se cuentan: enfermeros, citohistólogos, bacteriólogos, médicos generales, médicos familiares, especialistas en obstetricia y ginecología, ginecología oncológica, radioterapia, patología, enfermería oncológica y salud pública.

También está dirigida a quienes toman decisiones administrativas o generan políticas de salud en los entes territoriales, en el medio hospitalario, las aseguradoras y los pagadores del gasto en la salud.

Esta guía también está dirigida a las mujeres a quienes se generaron las recomendaciones, a través de un producto adicional, la versión para pacientes y cuidadores.

Esta guía permitirá a sus usuarios tomar decisiones clínicas informadas por la evidencia científica, orientar políticas en salud, identificar necesidades de investigación y construir estándares de manejo institucionales.

1.2.1.3 Ámbito asistencial

La presente guía tendrá impacto en los servicios de consulta externa y los programas de detección temprana de cáncer de cuello uterino, así como en los laboratorios de citología cervico-uterina, patología e histotecnología, y los centros donde se realice colposcopia-biopsia.

1.2.1.4 Aspectos clínicos centrales

La guía se refiere a la atención de pacientes con lesiones precancerosas de cuello uterino, y contemplará los aspectos de tamización, detección temprana, diagnóstico, tratamiento quirúrgico, tratamiento no quirúrgico (radioterapia) y seguimiento. No se tendrán en consideración los aspectos clínicos del cáncer de cuello uterino invasivo (tema para el cual existe otra guía), ni la enfermedad metastásica a cuello uterino.

1.2.2 Objetivos

1.2.2.1 Objetivo general

Generar recomendaciones de tamización, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de mujeres con lesiones precancerosas del cuello uterino; con el propósito de reducir la incidencia y la tasa de mortalidad por esta enfermedad, orientar la práctica clínica, mejorar la eficacia clínica y optimizar las actividades de aseguramiento de la calidad de atención.

1.2.2.2 Objetivos específicos

- Definir la(s) prueba(s) diagnóstica(s) que se deben utilizar para la tamización de lesiones precancerosas de cuello uterino en mujeres que hayan iniciado vida sexual y en mujeres con histerectomía previa por patología no maligna, determinando intervalos, edades y la estrategia de clasificación diagnóstica en mujeres con resultados positivos para su adecuada remisión a colposcopia.
- Definir la estrategia e intervalo óptimos de manejo y/o seguimiento de las mujeres con resultado de biopsia desde lesión de bajo grado (NIC 1) hasta adenocarcinoma *in situ*, incluyendo lesión de bajo grado (NIC 1) persistente y mujeres previamente tratadas por lesión de alto grado (NIC 2 y 3).
- Definir la estrategia óptima de manejo en poblaciones especiales tales como mujeres embarazadas con resultado de biopsia de lesión de bajo-alto grado (NIC 1 a 3) y mujeres post-menopáusicas con resultado de biopsia de lesión de bajo grado (NIC 1)

1.3 Acerca de la guía

1.3.1 Ente gestor de la guía

Esta guía fue encargada por el Ministerio de Salud y Protección Social.

1.3.2 Grupo desarrollador de la guía

Rol primario	Nombre	Formación	Afiliación Institucional
Líder	Mauricio González Castañeda	Médico, Ginecólogo Oncólogo	INC
Coordinador general	Andrés González Rangel	Médico, Epidemiólogo Clínico	INC
Coordinadora metodológica	Lina María Rincón Martínez	Fonoaudióloga, Epidemióloga General, MS [©]	INC
Coordinadora operativa	Adriana Marcela Toquica Espitia	Bacterióloga, Auditor de la Calidad en Salud	INC
Implementación / Experta clínica	Carolina Wiesner Ceballos	Médica, Epidemióloga Clínica, Salubrista	INC
Evaluaciones económicas	Óscar Gamboa Garay	Médico, Estadístico, Economista	IECAS
Experto clínico	Raúl Murillo Moreno	Médico, Salubrista	INC
Experto clínico	Jairo Amaya Guio	Médico, Gineco-obstetra, Epidemiólogo Clínico	ASBOG
Experto clínico	Luz Marcela Celis Amortegui	Médica, Gineco-obstetra, Colposcopista, Epidemióloga, Salubrista	FECOLSOG
Experto clínico	Luis Jairo Bonilla Osma	Médico, Gineco-obstetra, Colposcopista	ACPTGIC
Experto clínico	Edgardo Yaspe Costa	Médico, Patólogo Oncólogo	Clínica el Country
Experta clínica / Metodóloga	Natascha Ortiz	Médica, Gineco-obstetra, Epidemióloga Clínica	Clínica el Country
Metodólogo	Fabio Sierra Matamoros	Psicólogo, Epidemiólogo Clínico	INC
Metodóloga	Andrea Castillo Niuman	Médica, Epidemióloga Clínica	INC
Metodóloga	Luisa Moyano Ariza	Epidemióloga General	INC
Metodóloga	Mónica Andrade Leiva	Epidemióloga General	INC
Representante de las pacientes	Ángela Salazar		ASUFINC
Representante de las pacientes	Sandra Carolina Bautista		Saludcoop EPS

1.3.3 Conflictos de interés

Todos los miembros del grupo desarrollador de la guía declararon potenciales conflictos de interés tanto durante la conformación del grupo como antes de la reunión de expertos donde se emitieron las recomendaciones preliminares. Igualmente, los asistentes a las reuniones de consenso hicieron declaración pública de conflictos de interés. El análisis de las declaraciones y las acciones tomadas están consignados en el Anexo 1.

1.3.4 Financiación

La guía fue financiada exclusivamente y en su totalidad por recursos públicos asignados por Ministerio de Salud y Protección Social en el marco del Convenio 550/2013 - 2014, Código de proyecto No. 210-156-33574. Los rubros fueron destinados a actividades técnicas (pago a expertos, equipo metodológico, plan de implementación, evaluación económica y consulta a las pacientes), logísticas (materiales, insumos y reuniones de consenso), administrativas y de seguimiento. La entidad financiadora no influyó en el proceso de revisión de la literatura y elaboración de las recomendaciones contenidas en la guía.

1.3.5 Evaluación externa

El propósito de la evaluación fue mejorar la calidad del producto mediante observaciones específicas a los contenidos, fondo y forma, las cuales fueron revisadas y corregidas por el grupo desarrollador antes de la publicación de la guía. Una versión preliminar de la presente guía fue enviada a tres pares evaluadores externos al proceso seleccionados por el ente gestor: un experto metodológico, un experto clínico y un experto en evaluaciones económicas. Los nombres y afiliaciones de los evaluadores se encuentran en los créditos de la guía (páginas iniciales). Los pares metodológico y clínico diligenciaron el formato AGREE II (1), mientras que las evaluaciones económicas fueron calificadas con el formato CHEERS (2).

1.3.6 Actualización

Esta guía deberá ser actualizada en un lapso no mayor a 5 años a partir del inicio de su desarrollo (año 2014). Desde la perspectiva metodológica se propone:

1. Elección de las preguntas más relevantes para actualización según criterios como aparición de nuevas intervenciones, cambios mayores en temas de implementación o uso de recursos, surgimiento de nueva evidencia que evalúe los desenlaces de interés y cambios en las tendencias de guías existentes internacionales sobre el tema.
2. Búsqueda sistemática de guías de práctica clínica existentes basadas en la metodología GRADE.
3. Actualización de las búsquedas de literatura a partir de la fecha de ejecución de las mismas.
4. Revisión de la evidencia y actualización de las tablas GRADE.
5. Reevaluación de las tablas de la evidencia a la recomendación.
6. Modificación o ratificación de las recomendaciones emitidas.
7. Reevaluación de las recomendaciones trazadoras y los indicadores generados.

1.3.7 Preguntas

El listado completo de preguntas de esta guía junto con sus respectivas estructuras PICO (Población, Intervenciones, Comparadores, Desenlaces) se encuentra en los capítulos correspondientes y el Anexo 2.

Referencias

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2015 Jan 3];182(18):E839–42. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/182/18/E839.short>
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMC Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 3];11(1):80. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/80>

1.4 Resumen de recomendaciones

A continuación se listan las recomendaciones emitidas por esta guía. Las recomendaciones detalladas, junto con un resumen de la evidencia y una justificación de las mismas se muestran en la Sección 3. De acuerdo a la metodología GRADE, las recomendaciones son redactadas a partir de su dirección (a favor o en contra) y fuerza (fuerte o débil). Para detalles de cómo se construyeron las recomendaciones, consultar las Secciones 2 y 3.



1.4.1 Tamización

1. ¿Con qué esquema se debe realizar la tamización en mujeres que hayan iniciado actividad sexual (citología, inspección visual, pruebas moleculares) para detectar lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino? ¿Qué intervalos debe tener dicho esquema? ¿A qué edades debe iniciarse y finalizarse la tamización? ¿Cuál estrategia de clasificación diagnóstica debe realizarse en mujeres con resultados positivos a la tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares)?

Estructuras PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres que hayan iniciado actividad sexual	Tamización con pruebas moleculares de ADN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)
	Tamización con citología convencional	
	Tamización con inspección visual	Incidencia de cáncer invasor
	Tamización con citología líquida	Supervivencia
	Tamización con pruebas moleculares de mARN de VPH	Eventos adversos
	Tamización con pruebas rápidas de ADN-VPH.	Sobrediagnóstico

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con prueba de tamización positiva	Pruebas moleculares de ADN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)
	Citología convencional	
	Inspección visual	Incidencia de cáncer invasor
	Citología líquida	
	Pruebas moleculares de mARN de VPH	Supervivencia
	Tamización con pruebas rápidas de ADN-VPH.	Eventos adversos

 RECOMENDACIÓN 1.1	Se recomienda el uso de pruebas de ADN-VPV que detecten los tipos virales de alto riesgo para la tamización de cáncer de cuello uterino en población general con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Fuerte a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

La implementación de esta tecnología deberá realizarse dentro del marco de un programa organizado de tamización con cumplimiento de indicadores de cobertura, calidad y seguimiento, y un sistema de vigilancia de los mismos. Asimismo, debe garantizarse el acceso a la clasificación y confirmación diagnóstica y el tratamiento oportuno de las mujeres con resultados positivos.

No se sugiere hacer genotipificación para tipos virales específicos de alto riesgo.

No se sugiere hacer detección de tipos virales de bajo riesgo.

Las pruebas de ADN-VPV que se sugiere utilizar en la tamización son aquellas que cuenten con estudios de validación clínica.

Se debe realizar triage de resultados positivos independiente del reporte de genotipificación, dado que, sin importar el tipo viral, el manejo de los positivos debe ser el mismo.

Las pruebas de auto-toma pueden ser usadas como estrategia para incrementar la cobertura, cuando la toma por profesionales sea una barrera.



Cuando se utilicen técnicas de captura de híbridos, se deben utilizar los puntos de corte definidos por el fabricante para establecer positividad en las pruebas de ADN-VPV para tipos de alto riesgo.

Necesidades de investigación

Las nuevas pruebas de ADN-VPV a ser implementadas en el país deberán contar con validación clínica cuyo rendimiento iguale o supere a las tecnologías ya validadas.

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

Se esperan los resultados a largo plazo de las cohortes de niñas vacunadas para conocer el impacto de esta estrategia de prevención primaria en la tamización.

 RECOMENDACIÓN 1.2	Se recomienda el uso de citología de cuello uterino para la clasificación diagnóstica (triage) de las pacientes positivas a la tamización con pruebas de ADN-VPH, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Fuerte a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

Es aceptable el uso de citología convencional o, si está disponible, la citología en base líquida, las cuales se recomienda tomar en el mismo momento de la prueba ADN-VPH con el fin de disminuir el número de visitas; pero sólo se procesarán si la prueba de tamización es positiva. Las mujeres positivas al triage deben ser referidas a colposcopia y biopsia según hallazgos, en unidades de patología cervical habilitadas.

Las mujeres negativas al triage deben tener recomendación de nueva prueba de ADN-VPH en 18 meses con el objetivo de evaluar persistencia de la infección.



Las citologías tomadas como pruebas de triage deberán ser incluidas en el sistema de control de calidad.

Debe garantizarse el acceso a la confirmación diagnóstica y el tratamiento oportuno de las mujeres con resultados positivos.

Se considera triage positivo un hallazgo citológico de ASC-US o mayor.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

 RECOMENDACIÓN 1.3	Se sugiere iniciar la tamización con pruebas de ADN-VPH a los 30 años de edad y finalizarla a los 65 años de edad, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

La tamización solo se deberá realizar en mujeres que hayan iniciado actividad sexual.


En mujeres mayores de 65 años, la finalización de la tamización debe estar condicionada a la

verificación de una prueba de tamización negativa al menos en los últimos 5 años.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

Se esperan los resultados a largo plazo de las cohortes de niñas vacunadas para conocer el impacto de esta estrategia de prevención primaria en la edad de inicio de tamización.

RECOMENDACIÓN 1.4	Se sugiere realizar la tamización con pruebas de ADN-VPH en población general cada cinco años ante resultados negativos, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	


Detalles de la recomendación

En el caso del uso de pruebas rápidas o auto-toma se deberá realizar la tamización cada tres (3) años ante resultados negativos.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

Se esperan los resultados a largo plazo de las cohortes de niñas vacunadas para conocer el impacto de esta estrategia de prevención primaria en los intervalos de tamización.

RECOMENDACIÓN 1.5	Se sugiere realizar la tamización con citología en mujeres menores de 30 años, desde los 25 años de edad, y en intervalos de cada 3 años ante resultados negativos, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

No son claros los beneficios de iniciar tamización para cáncer de cuello uterino antes de los 25 años de edad. Teniendo en cuenta la muy baja incidencia de cáncer y lesiones precancerosas en este grupo de edad, los expertos sugieren no realizar tamización como parte de un

programa poblacional organizado, dejando a criterio del experto clínico ofrecer un diagnóstico de oportunidad con citología.

Es aceptable el uso de citología convencional para la tamización entre los 25 y 30 años de edad. El uso de la citología en base líquida es también aceptable donde la tecnología y los recursos para su implementación estén disponibles.

Se considera positivo a la tamización un hallazgo citológico de ASC-US o mayor.

El hallazgo de ASC-US en la citología debe ser confirmado con un prueba de ADN-VPV. Si esta es positiva, debe realizarse colposcopia, y si es negativa se continúa con el esquema de tamización de rutina para su grupo etáreo.



El hallazgo de LEI-BG o mayor en la citología debe ser confirmado directamente con colposcopia.

Si la citología es reportada como insatisfactoria, ésta debe repetirse en un tiempo no mayor a 30 días.

Debe garantizarse el acceso a la confirmación diagnóstica y el tratamiento oportuno de las mujeres con resultados positivos.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

 RECOMENDACIÓN 1.6	Se recomienda realizar la tamización con pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI), seguido de tratamiento inmediato ante resultados positivos, en población entre los 30 y 50 años con difícil acceso a los servicios de salud, en intervalos que no deben superar los 3 años, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Fuerte a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

Cuando exista la disponibilidad de las pruebas rápidas de ADN-VPV, la tamización se realizará en primer lugar con estas pruebas, y ante un resultado positivo, se deben realizar inmediatamente (en la misma visita) las pruebas de inspección visual, que determinarán la realización o no de tratamiento inmediato.

Frente a resultados negativos, ya sea de las pruebas rápidas de ADN-VPH o de las pruebas de inspección visual, el intervalo de repetición de las pruebas no debe ser superior a 3 años.

Población mayor de 50 años, considerada como población de difícil acceso a los servicios de salud, deberá ser tamizada con citología cervico uterina o pruebas rápidas de ADN-VPH según disponibilidad y remisión a ginecología para tratamiento indicado, frente a resultados positivos.

Población menor de 30 años, considerada como población de difícil acceso a los servicios de salud, deberá ser tamizada con la mejor tecnología disponible, siguiendo las mismas recomendaciones definidas para población general.

Necesidades de investigación


Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

1.4.2 Inmunohistoquímica

- 2 En mujeres con lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino en quienes la biopsia no es concluyente para establecer el grado de la lesión, ¿se deben realizar pruebas de inmunohistoquímica (P16 y Ki67) con el fin de hacer el diagnóstico diferencial y orientar la conducta?

Estructura PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Mujeres con lesión intraepitelial escamosa en quienes el resultado de la biopsia no es concluyente respecto al grado de lesión (bajo grado o alto grado)	Prueba P16 Prueba Ki67	No realizar pruebas de inmunohistoquímica	Detección de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) Cáncer invasor Supervivencia Calidad de vida Eventos Adversos

RECOMENDACIÓN 2.1	Se sugiere usar las pruebas p16 y Ki67 para el diagnóstico diferencial de lesiones precancerosas de cuello uterino, únicamente en las siguientes situaciones:
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando se requiere un diagnóstico diferencial entre lesión de alto grado (NIC 2 o NIC 3) y un imitador de pre-cáncer. • Cuando se requiere un diagnóstico diferencial entre una lesión de bajo grado y una de alto grado. • En caso de desacuerdo de expertos en la interpretación de la histología cuando el diagnóstico diferencial incluye una lesión precancerosa.

Detalles de la recomendación

No hay beneficio en el uso de P16 como un complemento de rutina para la evaluación histológica de muestras de biopsia con sospecha de lesión precancerosa.

La identificación de las indicaciones así como la elección e interpretación de las pruebas debe ser únicamente a cargo del Médico Patólogo y de acuerdo a la disponibilidad de las pruebas en cada institución.

Necesidades de investigación

Se requieren estudios de prueba diagnóstica en los que se calculen la sensibilidad y especificidad de un resultado positivo de P16 o Ki67 para la detección de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) en las circunstancias consideradas de mayor utilidad. Es deseable además realizar estudios que evalúen la incidencia de cáncer invasor en las pacientes positivas para P16 en la biopsia diagnóstica.


Los estudios deben estandarizar la definición de positividad de la prueba o en su defecto proveer la información necesaria para calcular las características operativas con cada punto de corte. Dado su impacto potencial al prevenir procedimientos innecesarios en las pacientes, es deseable una evaluación formal de tecnología para estas pruebas.

1.4.3 Tamización en mujeres con histerectomía por patología no maligna

- 2 ¿Se debe hacer tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares) en mujeres con histerectomía por patología no maligna para detectar lesiones precancerosas y cáncer vaginal?

Estructura PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Mujeres con histerectomía por patología no maligna	No realizar pruebas de tamización	Pruebas de tamización: pruebas moleculares de ADN-VPH, citología convencional, inspección visual, citología líquida y pruebas moleculares de mARN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) Incidencia de cáncer vaginal Supervivencia Eventos adversos



RECOMENDACIÓN 3.1	No se recomienda continuar la tamización para cáncer de cúpula vaginal en las mujeres de cualquier edad que hayan sido sometidas a histerectomía por patología benigna, y que no tengan antecedente de patología cervical (NIC 2 o mayor).
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Nota: esta pregunta fue establecida como punto de buena práctica clínica en la fase de desarrollo de la guía debido a la baja variabilidad en la práctica y la ausencia controversia, dentro del grupo de expertos clínicos participantes.

1.4.4 Tratamiento de lesiones intraepiteliales

4.1 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)?

Estructura PICO



Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1)	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Supervivencia Regresión Progresión Curación Persistencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con citología (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN (intervalos)	

 RECOMENDACIÓN 4.1.1	No se recomienda tratar a las mujeres con diagnóstico por primera vez de lesión intraepitelial de bajo grado (LEI-BG / NIC 1) con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

4.2 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1) considerada persistente, ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1) persistente	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Supervivencia Regresión Progresión Curación Persistencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con citología (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN (intervalos)	

RECOMENDACIÓN 4.2.1	Se sugiere realizar procedimientos ablativos (de destrucción local) en mujeres con diagnóstico de lesión de bajo grado (NIC 1) persistente y paridad no satisfecha; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	
RECOMENDACIÓN 4.2.2	Se sugiere realizar procedimientos escisionales en mujeres con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado (NIC 1) persistente y paridad satisfecha, o en los casos en los que un procedimiento ablativo está contraindicado; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	

Detalles de la recomendación

Siempre que se encuentre una lesión de bajo grado (NIC 1) por primera vez debe de informarse a la paciente muy detalladamente sobre la naturaleza del hallazgo y la historia natural de la enfermedad, haciendo énfasis en la alta probabilidad de regresión espontánea, los efectos adversos del tratamiento y el bajo riesgo existente de progresión en los siguientes 18 meses.

Se define una lesión de bajo grado (NIC 1) persistente como el hallazgo de dos NIC 1 en histología consecutivos tras 18 meses de diferencia entre los mismos. El primer resultado se obtendría en la colposcopia+biopsia realizada tras la tamización positiva, y el segundo en la colposcopia+biopsia realizada en caso que el seguimiento a los 18 meses con prueba de ADN-VPH sea positivo.

Los procedimientos ablativos están contraindicados en caso de compromiso endocervical o lesión de más de 75% de la zona de transformación.





Implicaciones de investigación

Se requieren estudios descriptivos que muestren el pronóstico de las mujeres con lesiones de bajo grado (NIC 1) luego del tratamiento, en especial aquellas con NIC 1 persistente. Es deseable también hacer análisis por subgrupos para esta población en los estudios locales de historia natural de enfermedad disponibles en el país.

4.3 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, braquiterapia, observación) para prevenir la progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3)	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Curación Persistencia Regresión Progresión Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Braquiterapia	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia, citología o pruebas ADN-VPH (intervalos)	

 RECOMENDACIÓN 4.3.1	Se sugiere realizar procedimientos escisionales con radiofrecuencia en mujeres con diagnóstico de lesión de alto grado (NIC 2 - 3) con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 4.3.2	Se sugiere realizar conización clásica con bisturí frío en mujeres con diagnóstico de lesión de alto grado (NIC 2 - 3) donde los procedimientos con radiofrecuencia no estén disponibles; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	No se recomienda realizar histerectomía para el tratamiento de mujeres con lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3) en ausencia de otra patología de base; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.

Detalles de la recomendación

La elección del procedimiento escisional con radiofrecuencia (tipo I, II o III) dependerá de los hallazgos a la colposcopia diagnóstica. El panel promueve el uso de la nueva nomenclatura para los procedimientos en lugar de la antigua (LEEP, LLETZ).

El hallazgo de una lesión con compromiso extenso de vagina es la principal condición de base que justifica considerar la histerectomía como tratamiento de una lesión de alto grado (NIC 2 - 3). La existencia de dificultades técnicas insalvables para realizar cualquier procedimiento escisional (incluyendo cono con bisturí) con franca amenaza a la oportunidad de atención en caso de remitir a la paciente a otro centro asistencial también justifican considerar la histerectomía como opción terapéutica, siempre y cuando esté disponible y sea realizada por personal capacitado.

Consideraciones de subgrupos

En la pregunta original se planteó generar recomendaciones separadas para pacientes mayores y menores de 25 años. Sin embargo, el panel consideró que los beneficios del tratamiento y la naturaleza no radical de las intervenciones recomendadas no hacen necesaria esta división. El impacto de la intervención y los riesgos de no tratar deben discutirse con las pacientes sin paridad satisfecha.



Necesidades de investigación

Se requiere un gran estudio de cohorte prospectiva para medir los desenlaces de eficacia y seguridad de las pacientes en nuestro medio tratadas por lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3).

4.4 En mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3), ¿cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada (citología, pruebas moleculares, colposcopia, biopsia) para detectar la persistencia de la lesión o progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3)	Esquema de seguimiento con colposcopia	Curación Persistencia Recaída Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Esquema de seguimiento con citología	
	Esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH	
	Seguimiento con biopsia endocervical	

RECOMENDACIÓN 4.4.1	Se sugiere realizar pruebas de ADN-VPH cada año para el seguimiento de una paciente previamente tratada por una lesión de alto grado (NIC 2 - 3) y con márgenes quirúrgicos negativos (borde interno, vértice y cubo); con el fin de detectar persistencia o progresión de la lesión. El seguimiento debe realizarse hasta obtener un resultado negativo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 4.4.2	Se sugiere realizar citología cada seis meses para el seguimiento de una paciente previamente tratada por una lesión de alto grado (NIC 2 - 3) y con márgenes quirúrgicos negativos (borde interno, vértice y cubo) en caso que la prueba de ADN-VPH no se encuentre disponible; con el fin de detectar persistencia o progresión de la lesión. El seguimiento debe realizarse hasta obtener resultados negativos consecutivos durante dos años.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

Un resultado positivo en la prueba ADN-VPH amerita verificación con colposcopia, raspado endocervical y biopsia exocervical según los hallazgos. Si el resultado es negativo la paciente continúa con el esquema de tamización poblacional indicado para su edad y zona geográfica.

Se considera un resultado positivo en la citología el hallazgo de ASCUS o peor. La conducta ante la citología positiva es la misma que ante una prueba de ADN-VPH positiva. Si la citología es negativa por dos años la paciente continúa con el esquema de tamización poblacional indicado para su edad y zona geográfica.

Necesidades de investigación







Se requiere un gran estudio de cohorte prospectiva para medir los desenlaces de eficacia y seguridad de las pacientes en nuestro medio tratadas por lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3).

1.4.5 Tratamiento de adenocarcinoma *in situ*

- 5 En mujeres con resultado de biopsia de adenocarcinoma *in situ* ¿Cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, Traquelectomía, histerectomía, braquiterapia) para prevenir la progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de adenocarcinoma <i>in situ</i>	Procedimientos de escisión (LETZ, LEEP, cubo endocervical)	Curación Persistencia
	Traquelectomía	Regresión Progresión
	Conización con bisturí	Supervivencia Calidad de vida
	Histerectomía	Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.
	Braquiterapia	

 RECOMENDACIÓN 5.1	Se sugiere usar conización diagnóstica con bisturí más raspado del endocérnix residual para orientar el manejo de mujeres con sospecha de adenocarcinoma <i>in situ</i> ; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer histerectomía abdominal total para el manejo de mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> y paridad satisfecha; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer braquiterapia en las mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> y paridad satisfecha en las que la histerectomía presente contraindicaciones absolutas; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer observación estricta (seguimiento con prueba ADN-VPH y raspado endocervical) a las mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> sin paridad satisfecha, quienes tras la conización diagnóstica estén libres de adenocarcinoma <i>in situ</i> tanto en los bordes quirúrgicos como en el raspado endocervical; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer re-conización con bisturí frío en mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> sin paridad satisfecha quienes tras la conización diagnóstica presenten adenocarcinoma <i>in situ</i> en los bordes quirúrgicos o en el raspado endocervical; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.

Detalles de la recomendación

La observación estricta con prueba de ADN-VPH y raspado endocervical debe realizarse cada seis meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año hasta que la mujer declare satisfecha su paridad, momento en el cual se debe discutir el tratamiento con histerectomía.

Durante el seguimiento estricto, un resultado positivo a la prueba de ADN-VPH con raspado endocervical negativo debe ser remitido a colposcopia.

Durante el seguimiento estricto, el hallazgo de adenocarcinoma (*in situ* o infiltrante) al raspado endocervical debe ser evaluado por ginecología oncológica para definir la conducta, independiente del resultado de la prueba de ADN-VPH.

Es necesario discutir con la paciente la factibilidad de realizar una reconización en los casos

que esté indicado, dado el alto riesgo de persistencia, recaída o progresión.

Necesidades de investigación



Se requiere un gran estudio de cohorte prospectiva para medir los desenlaces de eficacia y seguridad de las pacientes en nuestro medio tratadas por adenocarcinoma *in situ*. Adicionalmente, se requieren estudios que validen el desempeño diagnóstico de las pruebas de ADN-VPH en el seguimiento de un adenocarcinoma *in situ*.

1.4.6 Tratamiento de NIC en mujeres embarazadas

- 6 En mujeres embarazadas con resultados de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado (NIC 1, 2 y 3), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) y cáncer invasivo?

Estructura PICO

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres embarazadas con resultados de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado (NIC 1, 2 y 3)	No realizar procedimientos	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Supervivencia
		Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5 – fluoracilo, ácido tricloroacético)	Remisión Progresión Curación
		Observación con esquema de seguimiento con colposcopia	Persistencia Calidad de vida
		Observación con esquema de seguimiento con citología	Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, aborto, parto prematuro, infecciones
		Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN – VPH	
		Observación y re-evaluación posparto	

RECOMENDACIÓN 6.1	Se sugiere remitir a colposcopia después del primer trimestre del embarazo a las pacientes con citologías ASC-US y test de VPH positivo, ASC-H o mayor; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Debil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 RECOMENDACIÓN 6.2	No se sugiere remitir a colposcopia a pacientes embarazadas menores de 25 años tamizadas por fuera del programa regular en quienes se sospeche una lesión de bajo o alto grado, excepto cuando hay sospecha

	citológica o clínica de carcinoma; con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil en contra</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.3	Se sugiere realizar biopsia en mujeres embarazadas únicamente ante los hallazgos de cambios mayores (sospecha de lesión de alto grado (NIC 2 - 3) o infiltración); con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.4	No se sugiere realizar biopsia endocervical de rutina en las mujeres embarazadas con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil en contra</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.5	Se sugiere realizar conización diagnóstica (tradicional o por radiofrecuencia) solamente en los casos en que la biopsia reporte una lesión micro-infiltrante o que colposcópicamente exista una sospecha muy fundamentada de infiltración; con el fin de prevenir la progresión a cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas. En estos casos la decisión dependerá de la edad gestacional, madurez fetal y preferencia de la paciente.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.6	No se sugiere realizar tratamiento durante el embarazo si el diagnóstico histológico es de lesión intra-epitelial de bajo o alto grado; con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil en contra</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.7	Se sugiere reevaluar a las mujeres gestantes con lesión de bajo o alto grado (NIC 1 – 3) 6 a 8 semanas después del parto con nueva colposcopia y biopsia y de acuerdo a este resultado tomar la decisión terapéutica; con el fin de prevenir la progresión a cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere el manejo por parte de ginecología oncológica cuando se confirme cualquier grado de infiltración en mujeres gestantes.

1.4.7 Tratamiento de NIC en mujeres postmenopáusicas

- 7 En mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1)	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Supervivencia Remisión Progresión Curación Persistencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infecciones
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia	
	Observación con esquema de seguimiento con citología	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH	
Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN		

RECOMENDACIÓN 7.1	Se sugiere hacer prueba de ADN-VPH a los 18 meses para el seguimiento de LEI-BG en mujeres postmenopáusicas cuya citología de triage inicial haya sido negativa o ASC-US; con el fin de detectar progresión y orientar la conducta.
PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	
RECOMENDACIÓN 7.2	Se sugiere hacer conización diagnóstica y terapéutica para el manejo de LEI-BG en mujeres postmenopáusicas cuya citología de triage inicial haya sido ASC-H, LEI-BG o peor; con el fin de prevenir progresión a cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	

Detalles de la recomendación

En el caso de que la mujer haya sido tamizada únicamente con citología y ésta arroje un resultado de ASC-US o LEI-BG, está indicado realizar prueba de ADN-VPH inmediatamente para decidir su remisión a colposcopia.

Si el resultado de la prueba con ADN-VPH de seguimiento es positivo se sugiere realizar procedimiento de escisión (LEEP, Conización); si el resultado es negativo se sugiere continuar con el esquema de tamización recomendado para este grupo de edad.

Implicaciones de investigación

Se requieren estudios descriptivos que muestren el pronóstico de las mujeres postmenopáusicas luego del diagnóstico de una lesión intraepitelial de bajo grado (NIC 1). Adicionalmente, se requiere evidencia de cualquier tipo para la comparación de las diferentes estrategias de manejo o seguimiento de mujeres postmenopáusicas, o análisis de subgrupos de los estudios actuales que las incluyen.

2. Metodología

2.1 Introducción

La metodología para el desarrollo de la esta guía está basada en la descrita en la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano” (1), la cual se fundamenta en la metodología GRADE (2–16). Esta sección contiene una descripción general de los métodos usados, así como los detalles propios del desarrollo de esta guía en particular.

2.2 Elaboración de preguntas

En la primera fase, tres integrantes del grupo desarrollador elaboraron una lista preliminar de preguntas que fue enviada a los demás miembros, tanto clínicos como metodólogos, los cuales brindaron retroalimentación sobre redacción y pertinencia. El listado preliminar fue corregido y se redactaron 19 preguntas preliminares.

En la segunda fase, los expertos clínicos y metodológicos del grupo desarrollador priorizaron las preguntas preliminares a partir de la situación nacional y los recursos disponibles para su contestación. El listado se redujo a 10 preguntas, las cuales fueron redactadas usando la estructura PICO y concertadas con representantes del Ministerio de Salud y Protección Social, ente gestor de la guía, quienes hicieron las modificaciones pertinentes. En esta fase se incluyeron todos los posibles desenlaces para cada pregunta, con el fin de identificar potenciales omisiones y consolidar el conjunto de desenlaces que serían sometidos a priorización.

En la tercera fase, las preguntas preliminares fueron socializadas públicamente con expertos de diferentes instituciones, donde se recibió retroalimentación de las mismas, principalmente en aspectos puntuales de la estructura PICO. La pregunta de tamización en pacientes con histerectomía previa por patología no maligna se convirtió en punto de buena práctica clínica debido a la baja variabilidad en la práctica clínica y la ausencia de controversia del tema dentro del grupo de expertos clínicos participantes. Luego de hacer los cambios solicitados se envió el listado de preguntas definitivas al ente gestor.

En una reunión con el ente gestor de la guía se eligió la pregunta considerada prioridad para una evaluación económica, usando los lineamientos planteados en la guía metodológica. El proceso se describe en el Anexo 9.

Durante la reunión de consenso destinada a generar recomendaciones preliminares, expertos clínicos que no asistieron a la reunión de socialización realizaron observaciones a las preguntas. Considerados relevantes por el grupo desarrollador, dichos cambios se tendrán en cuenta en futuras versiones de la guía.

2.3 Priorización de desenlaces

Una vez redactadas las preguntas con la estructura PICO propuestas por el GDG y socializadas públicamente, los desenlaces de cada pregunta fueron sometidos a un proceso de priorización. Se envió una encuesta a cada integrante del grupo desarrollador con los desenlaces registrados en la estructura PICO para cada pregunta, solicitándole la calificación de cada uno de ellos usando una escala Likert de nueve unidades siendo 9 de la mayor importancia para la toma de decisiones y 1 de la menor importancia de acuerdo con la metodología GRADE. En la encuesta se solicitó además proponer desenlaces adicionales si se consideraba relevante.

Para conocer la perspectiva de los pacientes sobre el peso relativo de los desenlaces, se realizó un ejercicio con un grupo heterogéneo de mujeres (candidatas a tamización, pacientes tratadas por lesiones precancerosas, pacientes con cáncer de cuello uterino y sus acompañantes) donde se explicaron las preguntas y los desenlaces en un lenguaje fácil de comprender y se registraron sus preferencias respecto a la importancia de cada uno (1,3). Para los detalles y el resultado del proceso, ver el Anexo 2.

2.4 Guías de práctica clínica existentes

La guía metodológica en su segunda versión no contempla la adaptación de las recomendaciones provenientes de guías existentes (1). Siendo la metodología GRADE el marco principal para la síntesis de la evidencia y generación de las recomendaciones, guías existentes que no hayan realizado el abordaje por desenlaces requerido fueron descartadas.

Se realizó una búsqueda sistemática de guías existentes en bases de datos, complementada con búsqueda manual y referencias de expertos. Se seleccionaron seis guías que cumplieron con los criterios definidos a priori, las cuales fueron evaluadas mediante la herramienta AGREE II para reducir la selección final a cuatro (17). Los detalles de la búsqueda, selección y evaluación de guías existentes se encuentran en el Anexo 3.

Las guías escogidas fueron evaluadas en profundidad, calificando las revisiones sistemáticas que las constituían con la herramienta AMSTAR (18,19). Únicamente en la pregunta del manejo de adenocarcinoma *in situ* se decidió actualizar la búsqueda realizada por la guía de la OMS. Todas las revisiones se consideraron de buena calidad, por lo que se tomaron los perfiles de evidencia GRADE relevantes para responder las preguntas de la guía.

Las guías no seleccionadas en el proceso fueron usadas como fuente de referencias bibliográficas en la construcción *de novo* de las tablas de evidencia.

2.5 Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia

Excepto por lo mencionado previamente sobre el uso de guías existentes, el desarrollo de esta guía es primordialmente *de novo*, como lo indica la guía metodológica.

2.6 Búsqueda de la literatura

Se construyeron en conjunto con expertos temáticos las estrategias de búsqueda para cada pregunta o bloque de preguntas, procurando la máxima sensibilidad y especificidad. Se usó un abordaje escalonado para la recuperación de evidencia de acuerdo al orden mostrado en la Tabla 2.1. Las estrategias de búsqueda se redactaron en inglés y no se usaron límites de fecha ni idioma durante su ejecución. El Anexo 4 muestra los detalles de las estrategias de búsqueda separadas por pregunta, diseño y base de datos.

La cobertura de las bases de datos es la siguiente: MEDLINE desde 1946 hasta el día de la búsqueda (incluyendo la sección *In-Process & Other Non-Indexed Citations*), EMBASE desde 1947 hasta el día de la búsqueda y CENTRAL desde 1991 hasta el último trimestre antes de la fecha de búsqueda. CDSR no maneja un rango específico pues comprende registros de los dos primeros sumados a búsqueda manual.

2.7 Selección de la evidencia

Los resultados de la búsqueda de literatura así como los estudios referidos por los expertos clínicos fueron enviados en forma tabular a dos evaluadores independientes, quienes tamizaron las referencias relevantes a partir de título y resumen. Cada evaluador se basó en los elementos de la población e intervenciones de la estructura PICO de cada pregunta, así como en el diseño epidemiológico de interés para descartar referencias no relevantes (ver Anexo 4). Los desacuerdos fueron resueltos por un tercer evaluador mediante los mismos criterios. Se descargaron los textos completos de las referencias en las que hubo acuerdo de inclusión o dudas por parte de los jueces. Los artículos descargados fueron sometidos por un evaluador a los criterios de exclusión basados en los cuatro elementos de la estructura PICO.

Tabla 2-1. Fuentes de evidencia científica consultadas según jerarquía

Orden	Diseño	Bases de datos	Detalles
1	Revisiones sistemáticas	MEDLINE EMBASE CDSR	Para MEDLINE y EMBASE se usaron los filtros para revisiones sistemáticas desarrollados por SIGN (20) La búsqueda en la base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas (CDSR) no requiere filtro de diseño
2	Ensayos clínicos aleatorizados	MEDLINE EMBASE CENTRAL	Para MEDLINE y EMBASE se usaron los filtros para ensayos clínicos desarrollados por SIGN (20) La búsqueda en el registro Cochrane de ensayos clínicos (CENTRAL) no requiere filtro de diseño
3	Estudios observacionales analíticos	MEDLINE EMBASE	Para MEDLINE y EMBASE se usaron los filtros para estudios observacionales desarrollados por SIGN (20)

2.8 Composición del bloque de evidencia

La metodología GRADE requiere que se conforme un bloque de evidencia para cada una de las preguntas de la guía (2, 4). Para ello, se usó un abordaje escalonado: las revisiones sistemáticas encontradas fueron evaluadas usando la herramienta AMSTAR para determinar si

pueden incluirse en el bloque de evidencia (19). Las revisiones calificadas como de calidad inaceptable (menos de 5 criterios positivos) fueron excluidas y sus estudios primarios agregados al bloque de evidencia correspondiente en caso de requerirse. Las revisiones restantes se evaluaron por calidad y fecha de publicación y se usaron para responder las preguntas correspondientes. Si no se encontraron revisiones sistemáticas relevantes o todas fueron de calidad inaceptable, se procedió a buscar, seleccionar y armar un bloque de evidencia compuesto por estudios primarios.

2.9 Evaluación de la calidad de la evidencia

De acuerdo a lo estipulado por la metodología GRADE, la evaluación de la calidad de la evidencia comprende cinco dominios: diseño del bloque, riesgo de sesgos, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones (sesgo de publicación, magnitud del efecto, gradiente dosis respuesta y resultados ante el posible efecto de la confusión) (4).

Riesgo de sesgos

Para la evaluación de riesgo de sesgos del bloque de evidencia se usó la calificación de riesgo de sesgos reportada por la revisión sistemática incluida; en caso de no estar presente se descartaron los estudios primarios para realizar la evaluación de acuerdo a su diseño epidemiológico. Los ensayos clínicos aleatorizados fueron evaluados usando los criterios propuestos por la Colaboración Cochrane (5), mientras que los estudios observacionales fueron evaluados con las listas de chequeo diseñadas por SIGN según el diseño correspondiente, debido a que para el momento del desarrollo de la guía no existían instrumentos oficiales de GRADE para tal propósito (21).

Demás dominios de calidad de la evidencia

Los otros dominios para la evaluación de la calidad de la evidencia fueron evaluados de acuerdo a los lineamientos de la metodología GRADE por dos evaluadores en conjunto, justificando siempre las razones por las cuales se califica positiva o negativamente la calidad (4,6–10).

Calidad global de la evidencia

De acuerdo a los dominios anteriores, la calidad de la evidencia puede tomar una de cuatro calificaciones posibles: alta, moderada, baja y muy baja. Se dio una calificación por desenlace dentro de cada comparación de tecnologías (pareja intervención-comparador), y posteriormente se determinó la calidad global de la evidencia para cada pregunta asignándole la calificación más baja obtenida entre los desenlaces considerados críticos (12). Toda evidencia proveniente de opinión de expertos se consideró automáticamente como muy baja.

2.10 Extracción y síntesis

Los datos de los estudios fueron extraídos por un metodólogo supervisado por el líder de la guía y registrados en una base de datos diseñada específicamente para tal fin. Los resultados de los estudios para cada comparación y cada desenlace fueron ingresados en el software GDT¹ para la elaboración de los perfiles de evidencia GRADE.

¹ Herramienta oficial para elaboración de tablas GRADE, disponible en <http://www.guidelinedevelopment.org>

2.11 Formulación de las recomendaciones

La formulación de las recomendaciones fue basada en cinco criterios, de acuerdo a la metodología GRADE:

- Calidad de la evidencia.
- Preferencias de las pacientes.
- Balance clínico de beneficio/daño de las intervenciones.
- Consideraciones de implementación.
- Uso de recursos

El primer criterio se derivó de la evaluación hecha por el equipo metodológico descrita en el apartado anterior. Las preferencias de las pacientes se tomaron de la investigación cualitativa realizada en una muestra de mujeres potenciales beneficiarias de las recomendaciones (ver detalles en el Anexo 8), complementado con el reporte de varios grupos focales realizados en población general (Barrera-Clavijo *et al*, artículo en prensa). El balance clínico se discutió en el panel de expertos a partir de la evidencia presentada y consideraciones adicionales planteadas por los expertos, pacientes y otros actores del sistema. Las consideraciones de implementación de las intervenciones se identificaron a través de una encuesta a los expertos clínicos y otros actores del sistema invitados al panel, que incluyó expertos en Salud Pública. El uso de recursos para la pregunta de tamización se basó en los resultados de la evaluación económica (Anexo 10), y para las demás preguntas la información fue tomada del componente económico de la encuesta a los expertos.

Al panel de expertos asistieron los representantes de las siguientes asociaciones o sus delegados: Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología ASBOG, Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG, Sociedad Colombiana de Patología Cervical y Colposcopia, Asociación Colombiana de Citología ASOCOLCIT y Asociación Colombiana de Patología. Asimismo, asistieron pacientes de la Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología ESE (ASUFINC) y de la Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento Oncológico).

Siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE para reuniones de panel, los acuerdos sobre las recomendaciones preliminares se buscaron mediante acuerdo unánime previo debate de las diferentes perspectivas enfrentadas. En caso de no lograrse un acuerdo se sometería la decisión a una votación simple, donde cada opción sería evaluada usando una escala Likert de cinco unidades siendo 5 muy de acuerdo y 1 muy en desacuerdo para la afirmación “los beneficios clínicos de la intervención superan los efectos indeseables de la misma”. La comparación estadística de los puntajes promedio usando la prueba de Kruskal-Wallis determinaría la opción favorecida por el panel. Si tras tres rondas de votación no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa, se declara que no se llegó a un acuerdo y las opciones enfrentadas se consideran equivalentes.

Con la información de los cinco criterios, el grupo desarrollador sintetizó las tablas de la evidencia a la recomendación y generó las recomendaciones definitivas para cada pregunta. La dirección y fuerza de las recomendaciones finales se estableció a partir de los lineamientos de la metodología GRADE y se justificó en todos los casos (15,16).

Referencias

1. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz AM, Mieth K, Muñoz Ó, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. 2nd ed. Bogotá; 2014 [cited 2014 Dec 2]. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl E a, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Nov 1];64(4):383–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583>
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Jul 26];64(4):395–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194891>
4. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Jul 26];64(4):401–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Nov 1];64(4):407–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1283–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1294–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1303–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>
10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl E a, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Jul 26];64(12):1311–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802902>
11. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. Grade guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Aug 3 [cited 2012 Nov 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863410>
12. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 11-making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2012 Nov 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542023>
13. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 May 18 [cited 2012 Nov 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609141>
14. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa T a, et al. GRADE guidelines 13. Preparing Summary of Findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Oct 29 [cited 2012 Nov 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116689>
15. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier; 2013 Jul 7 [cited 2014 Nov 8];66(7):719–25. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435612001382/fulltext>
16. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Nov 9];66(7):726–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570745>
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2015 Jan 3];182(18):E839–42. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/182/18/E839.short>

18. Eikermann M, Holzmann N, Siering U, Rütger A. Tools for assessing the content of guidelines are needed to enable their effective use - a systematic comparison. *BMC Res Notes* [Internet]. 2014 Nov 26 [cited 2014 Dec 2];7(1):853. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427972>
19. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Jul 16];7:10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1810543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters [Internet]. SIGN 50: A guideline developer's handbook. 2014 [cited 2014 Dec 2]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. SIGN 50: A guideline developer's handbook. 2014 [cited 2014 Dec 2]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

3. Preguntas, evidencia y recomendaciones

3.1 Tamización

1. ¿Con qué esquema se debe realizar la tamización en mujeres que hayan iniciado actividad sexual (citología, inspección visual, pruebas moleculares) para detectar lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino? ¿Qué intervalos debe tener dicho esquema? ¿A qué edades debe iniciarse y finalizarse la tamización? ¿Cuál estrategia de clasificación diagnóstica debe realizarse en mujeres con resultados positivos a la tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares)?

Estructuras PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres que hayan iniciado actividad sexual	Tamización con pruebas moleculares de ADN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)
	Tamización con citología convencional	
	Tamización con inspección visual	Incidencia de cáncer invasor
	Tamización con citología líquida	Supervivencia
	Tamización con pruebas moleculares de mARN de VPH	Eventos adversos
	Tamización con pruebas rápidas de ADN-VPH.	Sobrediagnóstico

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con prueba de tamización positiva	Pruebas moleculares de ADN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)
	Citología convencional	
	Inspección visual	Incidencia de cáncer invasor
	Citología líquida	
	Pruebas moleculares de mARN de VPH	Supervivencia
	Tamización con pruebas rápidas de ADN-VPH.	Eventos adversos

3.1.1 Introducción

En la primera mitad del siglo XX se introdujo la citología de cuello uterino como una prueba para la tamización de cáncer de cuello uterino que consiste en su práctica rutinaria, entre la población asintomática de mujeres, para detectar aquellas que presentan cambios celulares de cuello uterino, lesiones pre-cancerosas o cáncer en estadios tempranos, para generar un tratamiento preventivo o para permitir una mayor tasa de curación y por tanto una reducción en la mortalidad por cáncer (1). La citología ha sido ampliamente utilizada en el mundo y se ha podido evaluar su rendimiento; a pesar de tener una sensibilidad de baja a moderada su uso ha permitido reducir la incidencia de cáncer cervical así como la mortalidad en un 80% en los países de mayores ingresos (2). Sin embargo, en países de medianos y de bajos recursos, aunque se ha reducido la incidencia de cáncer de cuello uterino de manera importante, continúa

siendo un problema de salud pública, y no ha logrado un importante impacto en la reducción de la mortalidad por esta causa (3).

En la actualidad, se han evaluado otras pruebas alternativas de tamización, diferentes a la citología, como son las técnicas de inspección visual y tratamiento inmediato, así como las pruebas de biología molecular (4). Las primeras permiten la identificación de lesiones de bajo y alto grado mediante el uso de ácido acético diluido del 3 al 5% con o sin lugol, que son insumos de bajo costo, no requieren de una compleja infraestructura de laboratorio, ni personal especializado para realizarlo, son fáciles de implementar en zonas rurales y con baja infraestructura tecnológica; su sensibilidad es similar o incluso un poco mejor que la de la citología. Las pruebas de biología molecular son técnicas de laboratorio altamente sensibles y reproducibles para detectar los tipos de VPH de alto riesgo (4, 5). Estas últimas pruebas requieren de una infraestructura similar a la de la citología, pero tienen la ventaja de tener una mejor sensibilidad que ésta, aunque una menor especificidad (6). Los estudios han mostrado evidencia convincente en la reducción de la mortalidad por esta causa mediante el uso de estas dos alternativas de tamización (6-8).

De acuerdo con las recomendaciones basadas en la evidencia generadas por el INC en el año 2007, se sugirió que la edad de inicio de las técnicas de inspección visual y tratamiento inmediato debía ser desde los 30 hasta los 50 años de edad por las limitaciones de la técnica después de la menopausia. Igualmente se sugirió que en los casos negativos el intervalo debía ser cada 3 años (9). Sin embargo, se sabe que hacerla una o dos veces en la vida en estos rangos de edad disminuye la incidencia de carcinoma infiltrante y su mortalidad. Para las pruebas moleculares el INC recomendó en esta misma guía, que la edad de inicio para la tamización debía ser los 30 años, y la edad de finalización los 65 años de edad, y que el intervalo para su aplicación podía ser de cinco años (9). Teniendo en cuenta que esta GPC pretende actualizar la evidencia, las preguntas sobre edad de inicio y finalización de la tamización resultan relevantes teniendo en cuenta además que el país inició la vacunación masiva contra el virus de VPH para las niñas entre 9 a 17 años.

Por otra parte, las pruebas moleculares para la detección de VPH son dispositivos tecnológicos diversos; pueden realizarse de manera directa mediante la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-AR), de amplificación de un fragmento de ADN viral con o sin genotipificación o mediante la detección de ARNm. Las primeras, identifican de manera directa el ADN de alguno(s) de los 13 tipos de VPH que son considerados carcinogénicos sin realizar amplificación previa del ADN. Las segundas amplifican un fragmento del ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para obtener millones de copias 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) y las de ARNm identifican la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH (6). Teniendo en cuenta estas consideraciones se considera necesario generar recomendaciones específicas sobre el tipo de prueba molecular (ADN-ARN) que se debe realizar como base de la tamización primaria.

Los resultados falsos a la tamización pueden producir efectos adversos en la población beneficiada. El ideal de una prueba de tamización es que sea lo suficientemente sensible para no generar una alta tasa de falsos negativos que hace inefectiva la intervención y debe tener además, una aceptable o alta especificidad con el fin de no generar falsos positivos; los cuales implican la remisión innecesaria de mujeres a colposcopia y biopsia (1). Desafortunadamente, la mayoría de pruebas de VPH basadas en ADN viral tienen un bajo valor predictivo positivo y una baja especificidad. Como resultado, la remisión de todas las mujeres con resultados positivos a

procedimientos diagnósticos representaría una gran carga para ellas y los sistemas de salud, debido al potencial de realizar sobretreatmento o procedimientos innecesarios a las mujeres (10) y un impacto negativo de tipo psicosocial (11).

Teniendo en consideración lo anterior, se ha considerado la necesidad de clasificar o de hacer un triage de las mujeres positivas en la tamización primaria, que consiste en aplicar una prueba adicional con el fin de identificar aquellas que verdaderamente requieren procedimientos diagnósticos adicionales. Entre las alternativas del triage que se han propuesto se encuentran las pruebas orientadas a detectar la lesión celular como son la citología convencional o de base líquida, las técnicas de inspección visual y el p16/Ki67. Igualmente se encuentran las pruebas orientadas a identificar el estado de integración viral o los tipos virales de mayor riesgo (tipificación viral, mRNA viral, etcétera).

Con base en lo anterior se justifica que en la presente guía para la atención de las mujeres asintomáticas, a riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino, se inicie una búsqueda de la evidencia que permita la generación de recomendaciones sobre el esquema de tamización y la prueba de clasificación diagnóstica en población general.

3.1.2 Resumen de la evidencia

Para responder esta pregunta, una búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) fue realizada. Los resultados de la búsqueda, así como las GPC incluidas y excluidas, se muestran en el Anexo 3 y Anexo 5 - Figura A5.1. Luego del proceso de selección, cuatro GPC, que evidenciaron concordancia con el alcance y objetivo de la guía en desarrollo y seguimiento de la metodología GRADE, fueron incluidas.

Las dos GPC que mostraron calidad adecuada fueron revisadas en detalle con el objetivo de encontrar información relacionada con la pregunta de la presente guía, sus intervenciones y desenlaces. La GPC de la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) (12) evaluó dos de las intervenciones planteadas, citología convencional, citología en base líquida y pruebas de ADN-VPH, pero luego de encontrar la evidencia para esta última tecnología insuficiente, consideró prematuro generar recomendaciones sobre ésta, y únicamente generó recomendaciones sobre la citología, para casi todos los desenlaces de interés, excepto para el que corresponde a la estrategia de clasificación diagnóstica. No obstante, las tablas de evidencia construidas en dicha GPC, respecto al interés de la presente guía, son presentadas como parte del bloque de evidencia.

La GPC de la OMS, *WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention* (13), incluyó comparaciones para VIA, ADN-VPH y citología, y arrojó información para todos los desenlaces de interés a la presente GPC (13). Sin embargo, los desenlaces fueron obtenidos a través del modelamiento matemático de datos de estudios de rendimiento diagnóstico, y las recomendaciones corresponden a estrategias de tamizar-tratar.

Frente a la necesidad de explorar nueva evidencia, más enfocada en las intervenciones propuestas en la presente guía, se realizó una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas o metanálisis que evaluaran dichas estrategias de tamización, en mujeres que hayan iniciado actividad sexual. La estrategia se presenta en el Anexo 4. El flujograma que representa los estudios encontrados se presenta en el Anexo 5 - Figura A5.2. Dos revisiones sistemáticas fueron seleccionadas, pero dada la ausencia de

información para algunas intervenciones y desenlaces en estas revisiones, se realizaron nuevas estrategias de búsqueda para obtener estudios primarios; los resultados se presentan en los Anexos 4 y 5 - Figuras A5.3 y A5.4. En esta fase, ensayos clínicos aleatorizados fueron también seleccionados para responder esta pregunta.

3.1.2.1 Calidad de la evidencia

Para la evaluación de la calidad de la evidencia se empleó la metodología GRADE. La evaluación formal de la calidad de las GPC fue realizado mediante el instrumento AGREE II por cuatro evaluadores independientes, identificando así las guías que podrían ser seleccionadas para este proceso. Para la calificación del riesgo de sesgo de estudios integrativos y primarios, herramientas específicas para cada tipo de diseño (AMSTAR para RS y Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados). Las revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) de las GPC incluidas, también fueron evaluadas con el instrumento AMSTAR.

GPC

Solo las dos GPC incluidas lograron puntajes superiores a 60% en los dominios de rigor en la elaboración e independencia editorial (12, 13) y en general ostentaron puntajes superiores a 70% en la totalidad de los dominios, siendo mayores que 95% en los dominios de alcance y objetivo y de claridad en la presentación. Las dos GPC que no superaron este proceso de evaluación de calidad, evidenciaron puntajes inferiores a 60% en el dominio de rigor en la elaboración (14, 15), y una de ellas también mostró baja puntuación en el de independencia editorial (14). La calidad de las revisiones sistemáticas de las dos GPC seleccionadas para responder esta pregunta se muestra en el Anexo 6. En general la calidad fue buena, con AMSTAR de 11/11 (12) y de 10/11 (13) dado a que no reportó la valoración de la probabilidad del sesgo de publicación.

Estudios integrativos

Las dos revisiones sistemáticas incluidas mostraron una calidad aceptable con AMSTAR de 8/11. Ninguna de las dos declaró el estado de publicación como criterio de inclusión ni incluyó un listado de los estudios incluidos y excluidos. Una de ellas además no declaró conflicto de intereses (16) y la otra no reportó la valoración de la probabilidad del sesgo de publicación (17).

Estudios primarios

Cuatro ensayos clínicos fueron seleccionados (7, 8, 18, 19). El riesgo de sesgo, evaluado con la herramienta de Cochrane (Ver Anexo 6), fue bajo para los tres primeros estudios y moderado para el último. La generación de la secuencia fue bien reportada por los autores de los estudios, a excepción de uno en el que no se brindó información al respecto (19); en dos de ellos no se reporta información sobre el ocultamiento de la asignación. En general ninguno de los estudios realizó cegamiento de las participantes, debido a que no era posible por la naturaleza de las intervenciones, y debido a la aleatorización por conglomerados realizada en dos de los estudios (7, 8). En todos los estudios se realizó cegamiento de los evaluadores de los desenlaces, excepto en uno (19). Se reportaron pérdidas de aproximadamente 0% en tres estudios (7, 8, 19) y baja probabilidad de pérdida de información en otro estudio (18). Todos los estudios reportan resultados para la totalidad de los grupos comparados y se encontró bajo riesgo de otras fuentes de sesgo.

3.1.2.2 Resumen de resultados

Recommendations on screening for cervical cancer Canadian Task Force on Preventive Health Care

Como se mencionó anteriormente la GPC de la CTFPHC no generó recomendaciones respecto a pruebas diferentes a la citología, sin embargo reportó que la mayoría de los estudios de pruebas de ADN-VPH han mostrado reducción en las lesiones pre-cancerosas, así como en incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Uno de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos que reportó efectividad de las pruebas de ADN-VPH en reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino estudió el efecto de una sola ronda de tamización en mujeres de la India, mayores de 30 años, quienes no tenían historia previa de tamización, por lo que estos resultados fueron considerados inciertos para la población canadiense. Un segundo estudio de Finlandia, incluido en la GPC, no encontró reducciones más significativas en la incidencia de cáncer de cuello uterino con la prueba de ADN-VPH.

En relación específica a las comparaciones de interés a esta guía, respecto a la citología en base líquida comparada con la citología convencional, no encontró ningún estudio que evaluara los desenlaces de incidencia y mortalidad, y que cumplieran con los criterios de inclusión.

Respecto a las pruebas de ADN-VPH en comparación con la citología convencional, se encontró un rendimiento significativamente mejor de las pruebas de ADN-VPH, con una reducción del riesgo de mortalidad de 41% sobre la citología, y del 37% del riesgo de incidencia de cáncer en estadios avanzados. Combinados los resultados de los dos estudios incluidos en la GPC en mención, la prueba de ADN-VPH fue también superior a la citología en la reducción de incidencia de cáncer de cuello uterino, con un seguimiento que va desde los 3 a los 8 años (RR 0,78, IC 95% 0,62-0,99, $p=0.04$). Los estudios fueron calificados con calidad moderada de acuerdo al sistema GRADE (Ver Anexo 7 - Tabla A7.1).

Como prueba reflex, es decir como prueba de triage a la citología, en comparación con la citología, no encontraron estudios que cumplieran sus criterios de inclusión.

En relación a los eventos adversos y el sobrediagnóstico de la tamización con pruebas de ADN-VPH en comparación con citología, no encontraron estudios, ni para los eventos planteados, ni para los desenlaces de interés, por lo que una nueva búsqueda específica fue realizada por el grupo desarrollador de la GPC en mención. Todos los estudios encontrados son de tipo observacional y carecen de comparación. Además se reporta alta heterogeneidad de los estudios por lo que no es posible emitir consideraciones al respecto.

La guía de la CTFPHC recomienda el uso de citología cervical convencional o en base líquida para mujeres sin síntomas de cáncer de cuello uterino, con vida sexual activa, independiente de la orientación sexual. Para mujeres menores de 20 años y mujeres de 20 a 24 años, no recomienda tamización de rutina. Para mujeres de 25 a 29 años y mujeres de 30 a 69 años, se recomienda tamización de rutina con un intervalo de 3 años. Para mujeres de 70 años o mayores, quienes han tenido adecuada tamización (al menos 3 citologías negativas en los últimos 10 años) se recomienda finalizar la tamización. Para las otras mujeres de 70 años o mayores se recomienda continuar la tamización hasta que tres resultados negativos sean obtenidos.

WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention

La guía de la OMS desarrolló un flujograma de toma de decisiones para que los administradores de programas de tamización, puedan seleccionar una de las estrategias sugeridas, dependiendo del contexto donde serán implementadas.

A pesar de reconocer el hecho de que la mejor evidencia para valorar los efectos de una estrategia de tamizar-tratar proviene de ensayos clínicos aleatorizados, pocos estudios han evaluado estas estrategias y cuentan con desenlaces importantes para el paciente.

Los desenlaces en esta guía fueron obtenidos mediante un modelo matemático, calculando la proporción de resultados verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), para cada una de las pruebas, dadas las estimaciones combinadas de exactitud de las pruebas y la probabilidad pre-test de tener neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en esa población. Se calculó la probabilidad de desarrollar cualquiera de los desenlaces considerados críticos, que coinciden en su totalidad con los desenlaces planteados en la presente Guía, basados en los tratamientos que podrían recibir los pacientes, y la estimación combinada de la eficacia y las potenciales complicaciones de los diferentes tratamientos (crioterapia, conización con bisturí frío, y LEEP). Para calcular una estimación global de los desenlaces, agregaron la probabilidad de desarrollar un desenlace por cada una de las categorías (VP, VN, FP, FN) para las mismas pruebas de tamización y las opciones de tratamiento. Todo esto bajo diferentes supuestos que fueron agregados al modelo.

Esta guía tuvo en cuenta consideraciones importantes respecto al éxito de los programas de tamización basados en citología, en lugares donde los sistemas de salud no son robustos, los recursos son limitados, o el aseguramiento de la calidad es difícil de mantener. Asegurar la calidad de la citología permite resultados precisos y reproducibles, pero es más costoso en términos de recursos humanos y financieros, en comparación con otras estrategias, y debido a que los resultados de la citología no están disponibles de manera rápida, existe una gran probabilidad de perder a las mujeres en el seguimiento, reduciendo los beneficios de la tamización. La citología seguida por colposcopia, con o sin biopsia, no mostró en esta revisión, mejores resultados que otras estrategias para la prevención del cáncer cervical. El uso de la citología, previa realización de pruebas de ADN-VPH no fue evaluado en esta revisión, ni modelado para las recomendaciones.

Todas las recomendaciones que genera la guía de la OMS corresponden a estrategias para un programa de tamización y tratamiento. Estas recomendaciones aplican para mujeres de 30 años y mayores debido a su alto riesgo de cáncer de cuello uterino, sin embargo la magnitud del efecto variará de acuerdo a grupos de edad y al riesgo de base de NIC 2 o mayor. La prioridad debe ser tamizar mujeres de 30-49 años más que maximizar el número de pruebas en la vida de una mujer. La tamización, incluso una sola vez en la vida, es beneficiosa.

A continuación se presentan las recomendaciones dadas en la guía de la OMS:

- No se recomienda la conización con bisturí frío (CKC) como tratamiento en una estrategia de tamizar y tratar. Aunque los beneficios de CKC son similares comparados con crioterapia y LEEP, los efectos secundarios son mayores con CKC.
- En donde los recursos lo permitan, se sugiere tamizar con pruebas de ADN-VPH y tratar con crioterapia (o LEEP cuando la paciente no sea elegible para crioterapia) sobre las

estrategias de tamizar con VIA y tratar con crioterapia (o LEEP). En escenarios con recursos limitados, donde no es factible la implementación de las pruebas de ADN-VPH, se sugiere tamizar con VIA y tratar con crioterapia (o LEEP).

- Se recomienda tamizar con VIA y tratar con crioterapia (o LEEP) por encima de tamizar con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratar con crioterapia (o LEEP).
- Se sugiere tamizar con pruebas de ADN-VPH y tratar con crioterapia (o LEEP cuando la paciente no sea elegible para crioterapia) sobre una estrategia de tamizar con pruebas de ADN-VPH seguido de colposcopia (con o sin biopsia) y tratar con crioterapia (o LEEP).
- Se sugiere cualquiera estrategia, entre tamizar con pruebas de ADN-VPH seguido por VIA y tratar con crioterapia (o LEEP) o tamizar con pruebas de ADN-VPH y tratar con crioterapia (o LEEP).
- Se sugiere tamizar con pruebas de ADN-VPH seguido por VIA y tratar con crioterapia (o LEEP) sobre tamizar con VIA y tratar con crioterapia (o LEEP).
- Se sugiere tamizar con pruebas de ADN-VPH seguido por VIA y tratar con crioterapia (o LEEP) sobre tamizar con citología seguido de colposcopia (con o sin biopsia) y tratar con crioterapia (o LEEP).
- Se sugiere tamizar con pruebas de ADN-VPH seguido por VIA y tratar con crioterapia (o LEEP) sobre tamizar con pruebas de ADN-VPH seguido de colposcopia (con o sin biopsia) y tratar con crioterapia (o LEEP).

Evidencia de estudios integrativos y estudios primarios

Las dos revisiones sistemáticas seleccionadas fueron analizadas en detalle en busca de evidencia para las intervenciones y desenlaces de la presente guía. Debido a que la revisión más reciente (16) incluyó los mismos estudios que la otra revisión seleccionada (17), y también estudios adicionales, para los mismos desenlaces, se tuvieron en cuenta solo sus datos en este bloque de evidencia. Adicionalmente, dos ensayos clínicos, incluidos en la revisión sistemática seleccionada, un ensayo producto de una búsqueda de estudios primarios, y un ensayo referido por expertos, fueron analizados de manera individual, dado a que estudiaron los desenlaces de interés. Las características de los estudios incluidos se presentan en las 3.1.1 y 3.1.2.

Tabla 3-1 Características de la revisión sistemática incluida

Autor, Año	Estudios	Diseño	Participantes	Rangos de edad	Intervención	Control	Desenlaces
Pileggi, 2014	8	ECA*	Total: 377.735 Intervención: 196.173 Control: 181.562	20-69 años	Prueba de ADN-VPH y citología en base líquida (2 estudios) Prueba de ADN-VPH y citología convencional (2 estudios) Prueba de ADN-VPH (4 estudios)	Prueba de ADN-VPH y citología en base líquida (1 estudio) Prueba de ADN-VPH y citología convencional (2 estudios) Citología convencional (5 estudios)	Detección de NIC 2 (6 estudios), NIC 2 o mayor (8 estudios), NIC 3 o mayor (6 estudios)
* Ensayo Clínico Aleatorizado							

Tabla 3-2 Características de los estudios primarios incluidos

Autor, Año, Lugar	Participantes	Edades	Intervención	Control	Algoritmos de manejo en Intervención	Desenlaces
Ronco 2010, Italia	Total: 94.370 Intervención: 47.369 Control: 47.001	Subgrupos: 1. 25-34 años 2. 35-60 años	Fase I: VPH test (HCII) + CBL* Fase II: VPH (HCII) test solo	Citología convencional	FASE I: Citología+ > ASC-US: Colposcopia VPH+ y Citología- : En > 35 años = remisión a colposcopia VPH+ y Citología- : En < 35 años = prueba VPH y Citología en un año. Si persiste VPH+ o Citología llega a ASCUS =colposcopia FASE II: VPH +: Colposcopia	DR de NIC 2 y NIC 3 y cáncer cervical invasivo. Seguimiento de 3.5 años
Sankaranarayanan 2007, India	Total: 80.269 Intervención: 49.311 Control: 30.958	30-60 años	Una ronda de tamización con VIA	Cuidado estándar (no tamización)	VIA +: Colposcopia inmediata, biopsia del área afectada. Con colposcopia de bajo o alto grado: Crioterapia inmediata, de lo contrario remisión para LEEP. Con sospecha de cáncer: remisión a diagnóstico y tratamiento	Incidencia de cáncer cervical y mortalidad por esta causa Seguimiento 5 años
Sankaranarayanan 2009, India	Total: 131.746 VPH: 27.192 Cito: 25.549 VIA: 26.765 CE ±: 31.488	30-59 años	1. VPH (HCII) test solo; 2. VIA solo; 3. Citología convencional sola	Cuidado estándar (no tamización)	En citología+: Cita para colposcopia, biopsia y tratamiento En VPH+: Cita para colposcopia, biopsia y tratamiento En VIA+: tratamiento inmediato y biopsia dirigida.	Incidencia de cáncer cervical y tasas de mortalidad asociadas Seguimiento 8 años

Autor, Año, Lugar	Participantes	Edades	Intervención	Control	Algoritmos de manejo en Intervención	Desenlaces
Anttila 2010, Finlandia	Total: 58.076 Intervención: 29.037 Control: 29.039	30-60 años	HC2 con triage con citología convencional	Citología convencional	Intervención: VPH-: Tamización cada 5 años VPH+: Triage con Citología; Citología+ (ASC-H+): Colposcopia y biopsia Citología-: (ASC-US -): Citología en 12-24 meses Control: Citología-: Tamización cada 5 años Citología+ (ASC-H+): Colposcopia y biopsia. Citología+ (ASC-US): Citología en 12-24 meses	Tasa de cáncer cervical, NIC 3 y adenocarcinoma <i>in situ</i> (como un resultado compuesto denominado NIC 3 o mayor) Seguimiento de 5 años
* Citología en base líquida; † Detección Relativa; ‡ Cuidado estándar						

Comparación 1: Citología convencional versus citología en base líquida

La guía de la CTFPHC no encontró evidencia para esta comparación respecto a los desenlaces de incidencia y mortalidad, sin embargo refieren su similitud en cuanto a sensibilidad y especificidad, definida ésta desde la guía que le precede publicada en 2012, en la que además se basaron para recomendar, de acuerdo a la disponibilidad, el uso de cualquiera de las dos citologías, en su programa nacional. Las revisiones sistemáticas seleccionadas tampoco diferenciaron el tipo de citología para sus comparaciones con otras tecnologías diferentes a citología.

Un estudio holandés publicado en 2009 (20), que comparó la citología en base líquida con la citología convencional, reportó que no existen diferencias significativas en las tasas de detección relativa, ni crudas ni ajustadas, para NIC 1+ (DR ajustada 1,01, IC 95% 0,85 a 1,19); para NIC 2 o mayor (DR ajustada 1,00, IC 95%, 0,84-1,20); para NIC 3 o mayor (DR ajustada 1,05, IC 95% 0,86-1,29); ni para carcinoma (DR ajustada 1,69, IC 95% 0,96-2,99). Las razones del valor predictivo positivo (VPP) ajustadas, consideradas en varios puntos de corte citológicos y para varios resultados de NIC no difirieron significativamente, mostrando que la citología de base líquida no tiene mejor efectividad ni rendimiento que la citología convencional en la detección de lesiones precursoras de cáncer cervical.

Comparación 2: Citología (en base líquida o convencional) versus pruebas de ADN-VPH

La revisión sistemática seleccionada estudió esta comparación para los desenlaces de detección relativa de NIC 2 o mayor y NIC 3 o mayor. Las tablas GRADE son mostradas en el Anexo 7 - Tablas A7.2 y A7.3. Los resultados combinados de siete estudios, mostraron que las pruebas ADN-VPH presentan una detección significativamente más alta que la citología, de base líquida o convencional, tanto para NIC 2 o mayor como para NIC 3 o mayor, sin embargo debido a que una alta heterogeneidad entre los estudios fue reportada, un análisis de sensibilidad fue realizado. Dado el pequeño número de estudios, este análisis solo pudo ser realizado para el desenlace de NIC 2 o mayor, excepto para edad que también pudo ser realizado para NIC 3 o mayor.

Al evaluar las diferentes fuentes potenciales de heterogeneidad, se encontró que pese a que la alta heterogeneidad persiste en todos los análisis, algunos resultados se mantienen estadísticamente significativos (Ver Anexo 7 - Tabla A7.4), para las siguientes variables:

- Edad \geq 30 años: La detección relativa fue significativamente más alta con las pruebas de ADN-VPH que con la citología, tanto para NIC 2 o mayor ($p=0,022$) como para NIC 3 o mayor ($p=0,02$), en este grupo de edad. En el grupo de edad de <35 años, las diferencias no fueron significativas (NIC 2 o mayor, $p=0,05$; NIC 3 o mayor, $p=0,128$), sugiriendo mayor beneficio de la tamización con pruebas de ADN-VPH en el primer grupo de edad.
- Intervalo de tamización de 5 años: La detección relativa fue significativamente más alta con las pruebas de ADN-VPH que con la citología para NIC 2 o mayor ($p=0,03$), en este intervalo de tamización; en el intervalo de 3 años, las diferencias no fueron significativas (NIC 2 o mayor, $p=0,143$), sugiriendo mayor beneficio de la tamización en un intervalo de 5 años.

Resultados significativos a favor de las pruebas de ADN-VPH, en la detección de NIC 2 o mayor, fueron también encontrados en estudios de alta calidad ($p=0,043$); cuando se usan como pruebas ADN-VPH en el grupo de intervención captura de híbridos 2 (HC2) ($p=0,049$) y las pruebas de PCR (no se reporta valor p); cuando se usa en el grupo control citología convencional ($p=0,027$); y cuando se manejan las mujeres con resultados positivos en ambas pruebas, tanto en la prueba de ADN-VPH como en la citología, con colposcopia ($p=0,014$).

El ensayo clínico aleatorizado de Ronco y cols. (18), mostró adicionalmente una incidencia de cáncer de cuello uterino significativamente más baja en la segunda ronda de tamización para todas las edades, en el brazo de las pruebas de ADN-VPH en comparación con la citología ($p=0,004$); esta reducción en incidencia a favor de las pruebas de ADN-VPH solo se mantuvo significativa para el grupo de 35 a 60 años ($p=0,016$), diferente que para el grupo de 25 a 34 años ($p=0,50$). Tomando los datos de la fase 2 de este estudio, en la que se comparó prueba de ADN-VPH sola con citología convencional en la primera ronda de tamización, la detección de NIC 2, NIC 3 y adenocarcinoma *in situ* fue significativamente mayor en el brazo de pruebas de ADN-VPH, tanto en el grupo de 25 a 34 años, como en el de 35 a 60 años.

El ensayo de Sankaranarayanan y cols. (8), del que se presentó la comparación de citología versus pruebas de ADN-VPH dentro de la GPC de la CTFPHC, mostró beneficios estadísticamente significativos de la tamización con pruebas de ADN-VPH en comparación con no tamizar para los desenlaces de incidencia de cáncer cervical en estadios avanzados y mortalidad por esta enfermedad (Ver Anexo 7 - Tabla A7.5). Para la citología en cambio, no se encontraron beneficios significativos en estos mismos desenlaces en comparación con no tamizar (Ver Anexo 7 - Tabla A7.2).

Comparación 3: VIA versus citología y versus pruebas de ADN-VPH

La guía de la OMS ha sugerido, en ausencia de recursos para la implementación de pruebas de ADN-VPH, la tamización con VIA seguida de tratamiento inmediato con crioterapia, e incluso ha sugerido esta estrategia sobre la tamización con citología seguida de colposcopia, con o sin biopsia.

La revisión seleccionada no contempló esta tecnología dentro de sus comparaciones, pero uno de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en esta revisión, también comparó las pruebas de VIA con el escenario de cuidado estándar, es decir con no tamizar, y fue revisado como fuente de evidencia. Adicionalmente, otro estudio del mismo autor fue referido por un experto clínico del grupo desarrollador de la guía y fue también incluido.

El ensayo incluido en la revisión, estudio realizado en la India (8), no mostró reducción ni en incidencia de cáncer cervical en todos los estadios, ni en estadios avanzados con la tamización con VIA comparado con no tamizar en un seguimiento de 8 años. En mortalidad mostró una reducción, pero no fue estadísticamente significativa. La citología mostro reducciones solo en incidencia de estadios avanzados y mortalidad, pero tampoco significativas. La prueba de ADN-VPH mostró reducciones en los mismos desenlaces que la citología, pero éstas si significativas (Ver Anexo 7 - Tabla A7.8).

Comparada directamente con citología, la tamización con VIA mostró reducciones en incidencia de todos los estadios y mortalidad, pero no significativas. Comparada directamente con ADN-VPH, se encontró reducción de incidencia de todos los estadios, de estadios avanzados y de mortalidad, todas a favor de las pruebas de ADN-VPH, y solo significativas en las dos últimas. Las tablas GRADE se muestran en el Anexo 7 - Tablas A7.6 y A7.7.

El estudio referido por un experto, también realizado en la India por el mismo autor (7), en donde solo se comparó la tamización basada en VIA con no tamizar, mostró reducciones significativas en un seguimiento de 6 años tanto en incidencia de cáncer cervical en todos los estadios como en mortalidad por esta enfermedad. En estadios avanzados la reducción no es significativa. Adicionalmente en un análisis por subgrupos de edad se encontró que en el grupo de 30 a 39 años las reducciones en incidencia en todos los estadios, en estadios avanzados y en mortalidad, son mayores y estadísticamente significativas. En los grupos de 40 a 49 años, y de 50 a 59 años, también se observaron reducciones en los mismos desenlaces, pero ninguna estadísticamente significativa. Las tablas GRADE se muestran en el Anexo 7 - Tabla A7.8.

En nuestro escenario, las pruebas de inspección visual se realizan usando además del ácido acético, lugol para la emisión de un diagnóstico y la definición de tratamiento, definida ésta prueba como VIA-VILI.

Comparación 4: Pruebas de mARN-VPH versus citología, pruebas de ADN-VPH y VIA

No se encontró evidencia para esta comparación respecto a los desenlaces de interés, ni en revisiones sistemáticas, ni en estudios primarios. La evidencia existente solo reporta desenlaces sobre rendimiento de las pruebas de mARN.

Prueba de tamización definida

Teniendo en cuenta los resultados encontrados, tanto en datos combinados como en estudios primarios, se considera que existe evidencia suficiente a favor de la tamización con pruebas de

ADN-VPH, y que la edad de inicio debe ser los 30 años, dados los resultados significativos encontrados a partir de esta edad. La edad de finalización en los estudios de los que se extrajo la evidencia no supera los 60 años, pero debe evaluarse el riesgo diferencial de NIC en edades mayores. El intervalo de tamización en el que se lograron resultados significativos va de 3 a 5 años. La guía de la OMS también recomienda un intervalo de 5 años frente a resultados negativos de las pruebas de ADN-VPH.

Intervalo de tamización

Una cohorte europea (21) mostró resultados respecto al valor predictivo negativo de las pruebas de ADN-VPH en un seguimiento de 6 años. Mujeres con citología positiva y VPH negativo tuvieron una incidencia acumulada para NIC 3 o mayor de 2,7% (0,6%-6,0%); mujeres con citología negativa y VPH negativo tuvieron bajo riesgo de futuro NIC 3 o mayor (0,28%, 0,10%-0,47%). A los seis años de seguimiento, la tasa de NIC 3 o mayor fue significativamente menor entre las mujeres negativas para VPH (0,27%, 0,12%-0,45%) que entre las mujeres con resultados citológicos negativos (0,97%, 0,53% y 1,34%). Una pequeña diferencia fue observada en las tasas de NIC 3 o mayor entre las mujeres con resultados negativos en ambas pruebas y mujeres negativas para VPH.

Comparación 5: Prueba de clasificación diagnóstica (triage) frente a resultados positivos de ADN-VPH

Ningún resultado específico sobre el triage de mujeres positivas fue reportado en revisiones sistemáticas. La guía de la OMS sugiere realizar triage de mujeres con resultados positivos de VPH con VIA y tratamiento inmediato sobre las estrategias de tamizar solo con VPH o con VIA y tratar inmediatamente.

Un ensayo clínico aleatorizado realizado en Finlandia fue seleccionado como evidencia sobre la prueba de triage adecuada para clasificar mejor a mujeres con resultados positivos de VPH (19, 22). Los resultados mostraron que hubo una tasa relativa significativamente mayor de NIC 3 o mayor, desenlace compuesto entre cáncer cervical, adenocarcinoma *in situ* y NIC 3, en el grupo de VPH y triage con citología, tanto al realizar el análisis en la totalidad de mujeres invitadas a la tamización, como al realizar el análisis solo con las mujeres que atendieron a la tamización. La tasa relativa de cáncer cervical solo fue mayor en el grupo de VPH y triage con citología, entre las mujeres que fueron tamizadas, pero no significativamente, al igual que las tasas relativas de adenocarcinoma *in situ*, tanto en invitadas como en tamizadas. La tasa relativa de NIC 3 fue significativamente mayor, tanto en invitadas como en tamizadas, en el grupo de VPH y triage con citología. Hubo más mujeres con resultados de NIC en la tamización en el grupo de pruebas de VPH y triage con citología que en el grupo de citología convencional (110 Vs 72), así como más mujeres con recomendación de siguientes pruebas de tamización como control (1244 Vs 1053). Entre las mujeres con resultados negativos en la tamización, la tasa relativa de NIC 3 o mayor fue ligeramente menor en el grupo de VPH y triage con citología. Estos resultados muestran que un programa bien establecido de tamización, basado en pruebas de VPH y triage con citología, es más sensible que la citología convencional en la detección de NIC 3 o mayor. Las tablas de GRADE se muestran en el Anexo 7- Tabla A7.9.

Un estudio que evaluó 14 estrategias de triage para mujeres VPH positivas en el 2012 (23), concluyó que la estrategia más atractiva era triage con citología al inicio del estudio, seguido por repetición de la citología a los 12 meses, con una tasa global de remisión a colposcopia de la población total de 1,70 (IC 95% 1,54–1,85) y un VPN del 99,3% (IC del 95%: 98,1-99,8%).

Otros estudios también soportan el uso de la citología como triage para las pruebas de VPH positivas, mostrando menor tiempo a la colposcopia (mediana de 11 meses) en comparación con solo citología (mediana de 3 meses) (24), y mostrando incrementos en la sensibilidad para NIC 3 o mayor hasta en un 30% comparado con citología sola (IC 95 9-54%), con un sostenimiento de un alto VPP (VPP relativo 0.87, IC 95% 0,60-1,26), y solo con un incremento del 12% en el número de pruebas de detección (25).

Un estudio comparó el uso de citología y VIA como pruebas de triage frente a resultados positivos de VPH y no encontró diferencias significativas en cuanto a remisión a colposcopia (62% y 59%, respectivamente, $p=0,012$), por lo que sugiere que la selección de una u otra prueba depende de la disponibilidad y asequibilidad en cada escenario (26).

3.1.3 De la evidencia a la recomendación



DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
<i>Balace de los desenlaces deseables e indeseables</i>	<p>Opción más favorecida en población general: Tamización basada en pruebas de ADN-VPH y triage con citología</p> <p>Opción más favorecida en poblaciones con difícil acceso: Tamización basada en pruebas rápidas de ADN-VPH y triage con inspección visual, para tratamiento inmediato.</p> <p>Alternativa aceptable en poblaciones con difícil acceso: Tamización basada en inspección visual sin triage, para tratamiento inmediato</p>	<p>A partir de los resultados favorables en la reducción de la mortalidad y la incidencia de cáncer de cuello uterino invasivo, se determinó que las pruebas de ADN-VPH superan a las demás en términos de balance clínico. En lugares de difícil acceso, donde esta tecnología no esté disponible, los expertos señalan la importancia de tratar inmediatamente a las pacientes en las que se detecten lesiones precancerosas, siendo las pruebas rápidas y la inspección visual las mejores alternativas en estas circunstancias.</p>
<i>Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)</i>	Alta	<p>La calidad de la evidencia fue baja únicamente para desenlaces de detección relativa de NIC 2 o mayor y NIC 3 o mayor, tanto de manera global, como en los análisis de sensibilidad por grupos de edad e intervalos de tamización, debido a inconsistencia muy seria. La calidad de la evidencia para los desenlaces de mortalidad e incidencia de cáncer invasivo fue alta.</p>

<p><i>Valores y preferencias</i></p>	<p>A favor de la prueba ADN-VPH</p>	<p>La mayoría de mujeres percibe la prueba de ADN-VPH como “mejor o más moderna”. No obstante, destacan que es crucial que el personal de salud brinde de forma personalizada información consistente, detallada y completa sobre la infección, el virus y las repercusiones de un resultado positivo, de manera que minimice la angustia y el estigma causados por el mismo.</p> <p>Los expertos clínicos creen además que las pacientes preferirían una prueba que requiera intervalos más largos de seguimiento.</p>
<p><i>Implicaciones de los Recursos</i></p>	<p>A favor de las pruebas ADN-VPH con triage con citología.</p>	<p>La evaluación económica encontró que la alternativa más costo-efectiva para la tamización del CCU en Colombia fue la prueba ADN-VPH y triage con citología cada 5 años iniciando a los 25 años. El costo por AVG adicional fue de \$8.820.980,39 menor al PIB per cápita de Colombia (\$15.008.793). Esta estrategia es costo-efectiva si el costo por prueba es inferior o igual a \$39.000; para costos mayores estas estrategias no son costo-efectivas e incluso son dominadas si el costo es superior a \$60.000. En los análisis de sensibilidad se observa que la prueba es muy costo-efectiva en la mayoría de los escenarios analizados, siendo solo dominada cuando el costo es superior al \$60.000 o la sensibilidad de la citología convencional se aproxima a la sensibilidad de la prueba de ADN-VPH. Resultados similares se observaron en los análisis de sensibilidad probabilísticos en donde las estrategias con</p>

		<p>prueba ADN-VPH con y sin triage con citología convencional o líquida fueron más costo-efectivas que las estrategias de tamización solo con citología. Para más detalles sobre el estudio ver Anexo 10.</p>																						
<p><i>Consideraciones de implementación</i></p>	<table border="0"> <tr> <td>Tamización ADN-VPH</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>Tamización mARN-VPH</td> <td>2,8</td> </tr> <tr> <td>Tamización citología convencional</td> <td>4,1</td> </tr> <tr> <td>Tamización inspección visual</td> <td>3,9</td> </tr> <tr> <td>Tamización citología líquida</td> <td>3,2</td> </tr> <tr> <td>Tamización pruebas rápidas</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>Triage ADN-VPH</td> <td>3,3</td> </tr> <tr> <td>Triage mARN-VPH</td> <td>2,8</td> </tr> <tr> <td>Triage citología convencional</td> <td>4,5</td> </tr> <tr> <td>Triage inspección visual</td> <td>4,0</td> </tr> <tr> <td>Triage citología líquida</td> <td>3,6</td> </tr> </table>	Tamización ADN-VPH	3,4	Tamización mARN-VPH	2,8	Tamización citología convencional	4,1	Tamización inspección visual	3,9	Tamización citología líquida	3,2	Tamización pruebas rápidas	3,4	Triage ADN-VPH	3,3	Triage mARN-VPH	2,8	Triage citología convencional	4,5	Triage inspección visual	4,0	Triage citología líquida	3,6	<p>De manera similar que en la evaluación del uso de recursos, los expertos consideran que las tecnologías actualmente implementadas en el país tienen ventaja frente a las nuevas tecnologías. Entre las barreras identificadas para la implementación de las nuevas tecnologías se encuentran la necesidad de formación del recurso humano, la disponibilidad de equipos de alta tecnología, el acceso geográfico limitado, la necesidad de implementación de un programa de control de calidad, la resistencia al cambio por parte de los profesionales en el país. La principal barrera de implementación, independientemente de la tecnología, es la dificultad para la creación y puesta en marcha de un programa organizado de tamización poblacional.</p> <p>El uso de citología en base líquida permite que en una sola muestra se realice el test de ADN-VPH (tamización) y el triage, reduciendo la cantidad de visitas de la mujer, y mejorando la oportunidad en la emisión de resultados.</p>
Tamización ADN-VPH	3,4																							
Tamización mARN-VPH	2,8																							
Tamización citología convencional	4,1																							
Tamización inspección visual	3,9																							
Tamización citología líquida	3,2																							
Tamización pruebas rápidas	3,4																							
Triage ADN-VPH	3,3																							
Triage mARN-VPH	2,8																							
Triage citología convencional	4,5																							
Triage inspección visual	4,0																							
Triage citología líquida	3,6																							
<p><i>Síntesis.</i></p>	<p>Prueba de tamización</p> <p>Pese a las dificultades de implementación y el requerimiento de una gran inversión económica inicial, el panel de expertos consideró que el impacto favorable en los desenlaces de importancia para las pacientes y el sistema (incidencia y mortalidad), respaldado por evidencia de alta calidad y un resultado a favor en la evaluación económica justifica emitir una recomendación fuerte a favor de las pruebas con ADN-VPH. Las pacientes ven la prueba como algo favorable siempre y cuando se</p>																							

	<p>acompañe de la información suficiente para mitigar los efectos psicológicos causados por un resultado positivo.</p> <p>Prueba de triage</p> <p>El panel de expertos señaló que la citología del cuello de útero es la única prueba de triage que hasta el momento tiene evidencia científica sobre desenlaces relevantes que respalde su uso. Adicionalmente, debido a que la infraestructura para su uso ya se encuentra establecida en el país, su implementación no se vería afectada por barreras adicionales y no incrementaría los costos. Aunque VIA-VILI es también una opción válida recomendada por la OMS, el panel consideró que esta opción debería limitarse a escenarios donde no haya acceso a mejores tecnologías.</p> <p>Edad</p> <p>Aunque el resultado de la evaluación económica sugiere iniciar tamización con pruebas de ADN-VPH desde los 25 años, el grupo de expertos clínicos dio más peso a los resultados de los estudios primarios sobre la prueba de ADN-VPH en el rango de edad 25-30 años y a las recomendaciones de las guías internacionales que al resultado del modelo de costo-efectividad, considerando que se deben emitir recomendaciones diferenciales antes y después de los 30 años. El principal argumento a favor fue la alta prevalencia infecciones transitorias respecto a la baja incidencia de cáncer de cuello en las mujeres menores de 30 años, lo que conduciría a un sobrediagnóstico y un alto número de procedimientos innecesarios si se realizara tamización con pruebas ADN-VPH en este grupo etéreo.</p> <p>Intervalo</p> <p>El panel de expertos eligió un intervalo de cinco años a partir del conocimiento de la historia natural de la enfermedad y un alto valor predictor negativo de las pruebas obtenidas en poblaciones comparables a la nuestra. Dicho intervalo también está respaldado por la evaluación económica y por la recomendación de la guía de la OMS para países como el nuestro. La reducción de las visitas a partir de la ampliación del intervalo facilita su implementación, disminuye los costos, mejora la cobertura y brinda mayor comodidad a las mujeres.</p> <p>Población de difícil acceso</p> <p>La evidencia soporta el uso de las pruebas de inspección visual seguidas de tratamiento inmediato con crioterapia ante hallazgos positivos para el control de lesiones pre-cancerosas, siendo las dos técnicas de fácil aprendizaje e implementación por parte de médicos generales y enfermeros(as) profesionales; lo que justifica su uso para población de difícil acceso. Pese a que la evidencia no muestra un impacto de las pruebas de inspección visual sobre la mortalidad, incidencia y detección de estadios avanzados en las mujeres entre 40 y 50 años, el panel de expertos decidió darle mayor peso a la recomendación emitida por la guía de la OMS sobre la inspección visual, extendiendo la edad de tamización con esta estrategia hasta los 50 años en población de difícil acceso, argumentando además que desde el punto de vista anatómico-fisiológico no existen diferencias operativas en la realización e interpretación de pruebas de inspección visual entre las mujeres de 30 a 40 y las de 40 a 50 años. Las pacientes</p>
--	---

	expresaron su preferencia por una atención oportuna complementada siempre con información adecuada y suficiente.
--	--

 RECOMENDACIÓN 1.1	Se recomienda el uso de pruebas de ADN-VPH que detecten los tipos virales de alto riesgo para la tamización de cáncer de cuello uterino en población general con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

La implementación de esta tecnología deberá realizarse dentro del marco de un programa organizado de tamización con cumplimiento de indicadores de cobertura, calidad y seguimiento, y un sistema de vigilancia de los mismos. Asimismo, debe garantizarse el acceso a la clasificación y confirmación diagnóstica y el tratamiento oportuno de las mujeres con resultados positivos.

No se sugiere hacer genotipificación para tipos virales específicos de alto riesgo.

No se sugiere hacer detección de tipos virales de bajo riesgo.

Las pruebas de ADN-VPH que se sugiere utilizar en la tamización son aquellas que cuenten con estudios de validación clínica.

Se debe realizar triage de resultados positivos independiente del reporte de genotipificación, dado que, sin importar el tipo viral, el manejo de los positivos debe ser el mismo.

Las pruebas de auto-toma pueden ser usadas como estrategia para incrementar la cobertura, cuando la toma por profesionales sea una barrera.



Cuando se utilicen técnicas de captura de híbridos, se deben utilizar los puntos de corte definidos por el fabricante para establecer positividad en las pruebas de ADN-VPH para tipos de alto riesgo.

Necesidades de investigación

Las nuevas pruebas de ADN-VPH a ser implementadas en el país deberán contar con validación clínica cuyo rendimiento iguale o supere a las tecnologías ya validadas.

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

Se esperan los resultados a largo plazo de las cohortes de niñas vacunadas para conocer el impacto de esta estrategia de prevención primaria en la tamización.

 RECOMENDACIÓN 1.2	Se recomienda el uso de citología de cuello uterino para la clasificación diagnóstica (triage) de las pacientes positivas a la tamización con pruebas de ADN-VPH, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Fuerte a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

Es aceptable el uso de citología convencional o, si está disponible, la citología en base líquida, las cuales se recomienda tomar en el mismo momento de la prueba ADN-VPH con el fin de disminuir el número de visitas; pero sólo se procesarán si la prueba de tamización es positiva. Las mujeres positivas al triage deben ser referidas a colposcopia y biopsia según hallazgos, en unidades de patología cervical habilitadas.

Las mujeres negativas al triage deben tener recomendación de nueva prueba de ADN-VPH en 18 meses con el objetivo de evaluar persistencia de la infección.



Las citologías tomadas como pruebas de triage deberán ser incluidas en el sistema de control de calidad.

Debe garantizarse el acceso a la confirmación diagnóstica y el tratamiento oportuno de las mujeres con resultados positivos.

Se considera triage positivo un hallazgo citológico de ASC-US o mayor.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.


 RECOMENDACIÓN 1.3	Se sugiere iniciar la tamización con pruebas de ADN-VPH a los 30 años de edad y finalizarla a los 65 años de edad, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

La tamización solo se deberá realizar en mujeres que hayan iniciado actividad sexual. En mujeres mayores de 65 años, la finalización de la tamización debe estar condicionada a la verificación de una prueba de tamización negativa al menos en los últimos 5 años.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población. Se esperan los resultados a largo plazo de las cohortes de niñas vacunadas para conocer el impacto de esta estrategia de prevención primaria en la edad de inicio de tamización.

RECOMENDACIÓN 1.4	Se sugiere realizar la tamización con pruebas de ADN-VPH en población general cada cinco años ante resultados negativos, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	


Detalles de la recomendación

En el caso del uso de pruebas rápidas o auto-toma se deberá realizar la tamización cada tres (3) años ante resultados negativos.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

Se esperan los resultados a largo plazo de las cohortes de niñas vacunadas para conocer el impacto de esta estrategia de prevención primaria en los intervalos de tamización.

RECOMENDACIÓN 1.5	Se sugiere realizar la tamización con citología en mujeres menores de 30 años, desde los 25 años de edad, y en intervalos de cada 3 años ante resultados negativos, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

No son claros los beneficios de iniciar tamización para cáncer de cuello uterino antes de los 25 años de edad. Teniendo en cuenta la muy baja incidencia de cáncer y lesiones precancerosas en este grupo de edad, los expertos sugieren no realizar tamización como parte de un programa poblacional organizado, dejando a criterio del experto clínico ofrecer un diagnóstico de oportunidad con citología.

Es aceptable el uso de citología convencional para la tamización entre los 25 y 30 años de edad. El uso de la citología en base líquida es también aceptable donde la tecnología y los recursos para su implementación estén disponibles.

Se considera positivo a la tamización un hallazgo citológico de ASC-US o mayor.

El hallazgo de ASC-US en la citología debe ser confirmado con un prueba de ADN-VPH. Si esta es positiva, debe realizarse colposcopia, y si es negativa se continúa con el esquema de tamización de rutina para su grupo etáreo.



El hallazgo de LEI-BG o mayor en la citología debe ser confirmado directamente con colposcopia.

Si la citología es reportada como insatisfactoria, ésta debe repetirse en un tiempo no mayor a 30 días.

Debe garantizarse el acceso a la confirmación diagnóstica y el tratamiento oportuno de las mujeres con resultados positivos.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

 RECOMENDACIÓN 1.6	Se recomienda realizar la tamización con pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI), seguido de tratamiento inmediato ante resultados positivos, en población entre los 30 y 50 años con difícil acceso a los servicios de salud, en intervalos que no deben superar los 3 años, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Fuerte a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

Cuando exista la disponibilidad de las pruebas rápidas de ADN-VPH, la tamización se realizará en primer lugar con estas pruebas, y ante un resultado positivo, se deben realizar

inmediatamente (en la misma visita) las pruebas de inspección visual, que determinarán la realización o no de tratamiento inmediato.

Frente a resultados negativos, ya sea de las pruebas rápidas de ADN-VPH o de las pruebas de inspección visual, el intervalo de repetición de las pruebas no debe ser superior a 3 años.

Población mayor de 50 años, considerada como población de difícil acceso a los servicios de salud, deberá ser tamizada con citología cervico uterina o pruebas rápidas de ADN-VPH según disponibilidad y remisión a ginecología para tratamiento indicado, frente a resultados positivos.

Población menor de 30 años, considerada como población de difícil acceso a los servicios de salud, deberá ser tamizada con la mejor tecnología disponible, siguiendo las mismas recomendaciones definidas para población general.

Necesidades de investigación

Una vez puesta en marcha la recomendación se requieren estudios prospectivos para medir los desenlaces de las estrategias en nuestra población.

Referencias

1. Miller AB. Conundrums in screening for cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;126(5):1039-46.
2. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7188):904-8.
3. Almonte M, Murillo R, Sanchez GI, Jeronimo J, Salmeron J, Ferreccio C, et al. [New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America]. *Salud publica de Mexico*. 2010;52(6):544-59.
4. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F107-16.
5. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(5):368-83.
6. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British journal of cancer*. 2013;108(4):908-13.
7. Sankaranarayanan R, Esmay PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9585):398-406.
8. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385-94.
9. INC. Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. 2007.
10. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Jr., Cuzick J. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(3):184.e1-.e11.
11. Wiesner Ceballos C, Acosta Peñaloza JA, Díaz del Castillo A, Tovar Murillo S, Salcedo Fidalgo H. Efectos psicológicos y sociales que genera la prueba del virus del papiloma humano: un estudio exploratorio. *RCCAN Revista Colombiana de Cancerología*. 2009;13(3):145-56.
12. Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, et al. Recommendations on screening for cervical cancer. *Cmaj*. 2013;185(1):35-45.
13. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2013.; 2013.
14. Wilkinson J, Bass C, Diem S, Gravley A, Harvey L, Hayes R, et al. Preventive services for adults. Institute for Clinical Systems Improvement. 2012.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72.
16. Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2014;135(1):166-77.

17. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(5):443-52.
18. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):249-57.
19. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ.* 2010;340:c1804.
20. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(16):1757-64.
21. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1754.
22. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ.* 2012;345:e7789.
23. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer.* 2012;130(3):602-10.
24. Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, Franco EL, Ferenczy A. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):474.e1-7.
25. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):88-99.
26. Muwonge R, Wesley RS, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Malvi SG, et al. Evaluation of cytology and visual triage of human papillomavirus-positive women in cervical cancer prevention in India. *Int J Cancer.* 2014;134(12):2902-9.
27. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2014.
28. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 1998;75(4):536-45.
29. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, Shera K, McKnight B, Carter JJ, et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(3):171-7.
30. Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet.* 2001;357(9267):1490-3.
31. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):97-105.
32. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2013;132(4):854-67.
33. Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsell MF, Wallbillich JJ, Brown J, et al. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2013;129(3):513-6.
34. Kim ML, Hahn HS, Lim KT, Lee KH, Kim HS, Hong SR, et al. The safety of conization in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(1):25-31.
35. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva: World Health Organization; 2011.
36. Wu YM, Wang T, He Y, Song F, Wang Y, Zhu L, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(5):1071-7.
37. He Y, Wu YM, Wang T, Song F, Wang Y, Zhu L. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1237-42.
38. Schaefer K, Peters D, Aulmann S, Sohn C, Eichbaum MH. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(2):141-4.
39. Preti VB, Hatschbach SB, Linhares JC, Guerreiro JA, Minari CL, Maestri CA, et al. [High-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: experience in a service in southern Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(12):604-8.
40. Fambrini M, Penna C, Fallani MG, Pieralli A, Mattei A, Scarselli G, et al. Feasibility and outcome of laser CO2 conization performed within the 18th week of gestation. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):127-31.
41. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer.* 2004;102(4):228-32.
42. Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):306-10.
43. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical cancer, version 2.2015: Featured updates to the NCCN guidelines featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2015;13(4):395-404.

3.2 Confirmación diagnóstica con inmunohistoquímica

2. En mujeres con lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino en quienes la biopsia no es concluyente para establecer el grado de la lesión, ¿se deben realizar pruebas de inmunohistoquímica (P16 y Ki67) con el fin de hacer el diagnóstico diferencial y orientar la conducta?

Estructura PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Mujeres con lesión intraepitelial escamosa en quienes el resultado de la biopsia no es concluyente respecto al grado de lesión (bajo grado o alto grado)	Prueba P16 Prueba Ki67	No realizar pruebas de inmunohistoquímica	Detección de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) Cáncer invasor Supervivencia Calidad de vida Eventos Adversos

3.2.1 Introducción

Las lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix, son definidas como alteraciones de las células escamosas, que ocurren en o en vecindad a la zona de transformación y que están relacionadas con la infección por virus del papiloma humano. (1)

La nomenclatura de las lesiones intraepiteliales ha cambiado, denominadas inicialmente Displasias (leve, moderada y severa), luego neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1, 2, 3) y actualmente lesión intraepitelial escamosa (Bajo y Alto Grado) (2-4). La clasificación de las lesiones intraepiteliales del cérvix en bajo y alto grado, está basada en criterios histopatológicos conocidos y define riesgo para presentar un carcinoma invasivo concurrente o en un futuro (4).

Dentro de las lesiones intraepiteliales de alto grado se incluyen el NIC 2 y el NIC 3, pero hay que reconocer que el NIC 2 tiene la peor reproductibilidad interobservador de todos los diagnósticos histopatológicos realizados en las biopsias de cérvix (5), lo cual puede traducirse en tratamiento quirúrgico en pacientes que no lo ameritan (6). Para tratar de evitarlo, se plantea la posibilidad de utilizar biomarcadores por medio de inmunohistoquímica; de los cuales los más estudiados y utilizados son el P16 y KI-67 (7,8). El P16 es sobreexpresado en las lesiones causadas por virus del papiloma humano de alto riesgo y detectado en el 100% de las lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) y en el 5%, de las biopsias negativas. El Ki-67, es un marcador de proliferación celular, utilizado especialmente como apoyo para graduar las lesiones intraepiteliales.

No existe evidencia suficiente para el uso rutinario de biomarcadores por inmunohistoquímica, en las lesiones intraepiteliales del cérvix, debido a diferencias en los anticuerpos que se utilizan, a los criterios para definir una prueba como positiva y por las diferencias en la interpretación entre patólogos; entre otras causas. Sin embargo, hay algunas circunstancias especiales en las que su uso es recomendable como ayuda para realizar un diagnóstico histopatológico acertado; tales como apoyar diagnóstico de NIC 2, diferenciar entre LEI de alto grado (NIC 2 - 3) y simuladores, cuando exista desacuerdo importante entre patólogos y cuando

la biopsia sea negativa en pacientes con diagnóstico citológico de LEI de alto grado (NIC 2 - 3), ASCUS-H, ASCUS con prueba HPV – 16 + y AGUS (9).

3.2.2 Resumen de la evidencia

La búsqueda de la literatura encontró una revisión sistemática que responde a la pregunta (Anexos 4 y 5) (10). Adicionalmente, los expertos sugirieron una guía existente, la cual por su baja calidad metodológica fue descartada y en su lugar se incorporaron los estudios primarios relevantes al bloque de evidencia (11).

La revisión sistemática publicada por Tsoumpou *et al* describe el papel de los biomarcadores en la detección del cáncer de cuello uterino y su eficacia como un marcadores de riesgo de progresión de las lesiones cervicales de bajo grado (NIC 1) (10). De la revisión se tomaron únicamente los resultados provenientes de los 40 estudios hechos en muestras histológicas, los cuales son descriptivos. Estos estudios incluyen muestras histológicas de las zonas del ponche, bucle, zona de transformación, biopsias de cono y especímenes de histerectomía. Hubo marcada variabilidad entre los estudios en cuanto al tipo de anticuerpos utilizados y el método de tinción según la indicación de cada fabricante. Los estudios histológicos incluidos fueron aquellos que adoptaron la distribución de la tinción propuesto por Klaes o que podrían ser convertidos a este sistema de clasificación; según este sistema la distribución de positividad se define en una escala semicuantitativa de la siguiente manera:

- Negativo: <1% de las células son positivas.
- Células esporádicas aisladas positivas: <5%.
- Grupos de células focales positivas: <25%.
- Difuso: >25 % de las células son positivas.

Se consideró además como punto de corte positivo para inmunoreactividad de P16 el patrón difuso que incluye dos capas de células basales y parabasales e indica la transformación por VPH. Las características generales de los estudios y el porcentaje de biopsias P16 positivas por grado de lesión histológica de la neoplasia intraepitelial se resumen en la Tabla 3.2.1.

3.2.3 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en la consistencia, la precisión, y la evidencia directamente aplicable.

Para la evaluación de la calidad de la revisión sistemática se empleó la herramienta AMSTAR (Anexo 6), La Revisión (AMSTAR 7/11) presentó limitaciones de calidad debido a la no evaluación ni el reporte del riesgo de sesgos de los estudios incluidos y su consecuente inclusión en el reporte de los resultados, el no reporte de la evaluación de un posible sesgo de publicación, y el no reporte de posibles conflictos de interés.

Teniendo en cuenta que la revisión no incluyó la evaluación de riesgo de sesgos para los estudios primarios, se procedió a la descarga y evaluación mediante la herramienta SIGN para pruebas diagnósticas. La calidad global de los estudios fue aceptable. Las principales limitaciones de los estudios incluidos en la fueron la inclusión de población distinta a la población objeto de la pregunta de la guía, la incertidumbre del cegamiento del personal en la

medición de la prueba índice respecto a los resultados del estándar de referencia, la incertidumbre del tiempo transcurrido entre la medición del estándar de referencia y la prueba índice. En menor frecuencia, otras limitaciones encontradas fueron la incertidumbre sobre el muestreo de la población, las exclusiones inapropiadas, el uso de metodologías de casos y controles y la incertidumbre sobre la similitud de la interpretación y reporte de los resultados en comparación con lo reportado en la práctica.

3.2.4 Resumen de los resultados

La evidencia encontrada no cubrió ninguno de los desenlaces propuestos en la estructura PICO de la pregunta (cáncer invasor, supervivencia, calidad de vida y efectos adversos). Los estudios evaluados calcularon el porcentaje de muestras positivas para P16 en muestras clasificadas histológicamente como normales, de bajo o alto grado (NIC 2 - 3). Esto se consideró un desenlace indirecto para la detección de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3).

La proporción de P16 positivo aumentó con la severidad de la anomalía histológica; en promedio sólo el 2% de las biopsias normales (IC 95% 0.4 a 30%) y el 38% de NIC 1 (IC 95% 23 a 53%) mostró tinción positiva para P16 en comparación con un 68% del NIC 2 (IC 95% 44 a 92%) y 82% de NIC 3 (IC 95% 72 a 92%). No obstante, la alta heterogeneidad de los resultados es evidente: por ejemplo, el porcentaje de P16 positivo para NIC 1 varió entre 0 y 100% en los diferentes estudios (Tabla 3.3). Pese a la alta imprecisión encontrada, la evidencia sugiere una asociación entre el resultado de P16 y los hallazgos histológicos.

La tabla de evidencia se muestra en el Anexo 7, Tablas A7.22 y A7.23. Se reportaron como valores de sensibilidad el porcentaje resumido de p16 en los grupos de NIC II y NIC III; como valor de especificidad, se indicaron el valor complementario al porcentaje positivo de p16 en el grupo NIC I. Como prevalencias se utilizaron los datos reportados por Mendoza y colaboradores, quienes determinaron la prevalencia de lesiones intraepiteliales cervicales en una ciudad colombiana (12).

Tabla 3-3 Estudios incluidos en la revisión de Tsoumpou et al

Autor	País	Punto de corte	N	Porcentaje P16 positivo			
				Biopsia normal	NIC 1	NIC 2	NIC 3
Keating 2001	EEUU	DIFUSO	85	0 % (0/24)	37,5% (9/24)	NA	NA
Klaes 2001	Alemania	DIFUSO	310	1%	61,7 % (29/47)	100 % (32/32)	100 % (60/60)
Sano 2002	Japón	DIFUSO	64	0%	100%	88%	100%
Agoff 2003	EEUU	DIFUSO	569	7,5 % (10/133)	38% (29/76)	63,7% (51/80)	85,8 % (97/113)
Murphy 2003	Irlanda	FOCAL	153	0 % (0/21)	93 % (35/38)	73 % (24/33)	91 % (42/46)
Branca 2004	Italia	DIFUSO	292	0 % (0/9)	10 % (2/10)	24 % (5/21)	54 % (52/96)
Tringler 2004	EEUU	POBRE	96	6 % (7/108)	72 % (13/18)	NA	NA
Volgareva 2004	Rusia	DIFUSO	197	0 % (0/6)	2 % (1/51)	3 % (1/38)	17 % (4/24)
Wang JL 2004	Suecia	DIFUSO	40	13 % (1/8)	50%	83%	75 % (15/20)
Wang S 2004	Alemania	DIFUSO	171	5 % (3/60)	36 % (27/75)	63% (12/19)	100 % (19/19)
Yoshida 2004	Japón	DIFUSO	98	3%	0% ((0/8)	88% (7/8)	86% (24/29)
Aoyama 2005	EEUU	DIFUSO	37	NA	17% (3/18)	NA	NA
Dray 2005	Australia	DIFUSO	189	NA	45%	NA	NA
Guimaraes 2005	Brasil	DIFUSO	28	NA	0% (0/13)	NA	NA
Hu 2005	EEUU	DIFUSO	142	NA	9% (4/45)	63% (29/46)	84% (43/51)
Kalof 2005	EEUU	DIFUSO	39	NA	50% (11/22)	NA	NA
Kim 2005	Korea	ND	82	0% (0/11)	36% (4/11)	NA	NA
Lin 2005	Korea	FOCAL	117	0%	90% (9/10)	NA	NA
Lorenzato 2005	Francia	DIFUSO	99	0% (0/27)	52%(15/29)	NA	NA
Nieh 2005	China	POBRE	66	5%	NA	79%	95%
Qiao 2005	EEUU	DIFUSO	31	0	NA	NA	NA
Anderson 2006	Suecia	DIFUSO	80	NA	47% (9/19)	65% (11/17)	77% (34/44)

Benevolo 2006	Italia	ND	86	0%	31% (17/51)	90% (10/?)	100%
Bulten 2006	Holanda	FOCAL	39	NA	67%	100%	100%
Ekalaksananan 2006	Tailandia	ND	39	37%	13%	NA	NA
Ishikawa 2006	Japón	DIFUSO	164	14%	25%	80%	94%
Lambert 2006	Brasil	FOCAL	54	NA	50%	NA	NA
Queiroz 2006	Brasil	DIFUSO	60	9% (1/11)	53% (8/15)	70% (7/10)	93% (14/15)
Zhang 2006	EEUU	POBRE	329	33% (7/21)	52% (81/157)	70% (49/71)	80% (52/65)
Bahnassy 2007	Egipto	FOCAL	130	0%	0% (0/18)	36% (4/11)	63% (24/38)
Eleuterio 2007	Brasil	DIFUSO	96	0%	15% (4/25)	NA	NA
Focchi 2007	Brasil	DIFUSO	314	0% (0/58)	91% (80/88)	NA	NA
Hariri 2007	Dinamarca	DIFUSO	200	6% (3/50)	71% (65/91)	NA	NA
Jaconis 2007	EEUU	ND	96	27%	NA	NA	NA
Kong 2007	EEUU	FOCAL	28	NA	NA	91 (11/12)	100% (16/16)
Nam 2007	Korea	ND	256	NA	27%	37%	62%
Omori 2007	Japón	DIFUSO	107	NA	36%	73%	100%
Yildiz 2007	Turquía	FOCAL	35	NA	80%	NA	NA
Meta-análisis				2% (0,4-30%)	38% (23-53%)	68% (44-92%)	82% (72-92%)


Se recuperaron 38 de 40 estudios incluidos en la revisión. ND: No hay dato, NA: No aplica.

Se extrajeron los datos de los estudios recuperados de la revisión de Tsoumpou *et al* para obtener información adicional. La sensibilidad para NIC 2 y NIC 3 osciló entre 3 y 80% (10 estudios) y entre 17 y 100% (11 estudios) respectivamente, el valor predictor de la prueba positiva varió entre 80 y 100% para NIC 2 (7 estudios) y entre 86 y 100% para NIC 3 (5 estudios), y la especificidad varió entre 86 y 100% (6 estudios) (13-34).

3.2.5 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	El panel consideró que no existe evidencia suficiente para llegar a una conclusión	El panel consideró que no hay evidencia suficiente para llegar a una conclusión acerca del impacto de un resultado positivo para P16 o Ki67 en los desenlaces de importancia clínica
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Calidad global de la evidencia: Muy baja	Evidencia proveniente de estudios observacionales con inconsistencia e imprecisión importantes
Valores y preferencias	A favor de realizar inmunohistoquímica	En los ejercicios cualitativos no se obtuvo información concluyente a este respecto. Los expertos clínicos creen que un mejor diagnóstico diferencial puede reducir procedimientos innecesarios y evitar el subtratamiento, desenlaces de importancia para las pacientes. Las mujeres también podrían encontrar ventajoso el hecho de realizar las pruebas sin necesidad de biopsias adicionales, procedimiento percibido como molesto
Uso de recursos	P16 y Ki67 obtuvieron puntajes de 1.7 y 1.6 respectivamente en la encuesta a los expertos	La decisión se basó en el alto costo de las pruebas y la sospecha de una razón de costo efectividad inaceptable
Consideraciones de implementación	Ambas pruebas obtuvieron un promedio de 2.6 en la encuesta a los expertos	Entre las barreras identificadas por los expertos se encuentran la poca disponibilidad de la tecnología en el país, la infraestructura requerida para su uso, la no inclusión en el plan de beneficios y la baja estandarización en cuanto al uso e interpretación de los resultados de las pruebas

Síntesis	La incertidumbre sobre los resultados en desenlaces clínicos, la muy baja calidad de la evidencia, el alto uso de recursos y la difícil implementación de las tecnologías justifican una recomendación fuerte en contra
----------	---

RECOMENDACIÓN 2.1	Se sugiere usar las pruebas p16 y Ki67 para el diagnóstico diferencial de lesiones precancerosas de cuello uterino, únicamente en las siguientes situaciones:
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	<ul style="list-style-type: none"> -Cuando se requiere un diagnóstico diferencial entre lesión de alto grado (NIC 2 o NIC 3) y un imitador de pre-cáncer. -Cuando se requiere un diagnóstico diferencial entre una lesión de bajo grado y una de alto grado. -En caso de desacuerdo de expertos en la interpretación de la histología cuando el diagnóstico diferencial incluye una lesión precancerosa.

Detalles de la recomendación

No hay beneficio en el uso de P16 como un complemento de rutina para la evaluación histológica de muestras de biopsia con sospecha de lesión precancerosa.

La identificación de las indicaciones así como la elección e interpretación de las pruebas debe ser únicamente a cargo del Médico Patólogo y de acuerdo a la disponibilidad de las pruebas en cada institución.

Necesidades de investigación

Se requieren estudios de prueba diagnóstica en los que se calculen la sensibilidad y especificidad de un resultado positivo de P16 o Ki67 para la detección de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) en las circunstancias consideradas de mayor utilidad. Es deseable además realizar estudios que evalúen la incidencia de cáncer invasor en las pacientes positivas para P16 en la biopsia diagnóstica.

Los estudios deben estandarizar la definición de positividad de la prueba o en su defecto proveer la información necesaria para calcular las características operativas con cada punto de corte. Dado su impacto potencial al prevenir procedimientos innecesarios en las pacientes, es deseable una evaluación formal de tecnología para estas pruebas.

Referencias

1. Crum ChP, Nucci MR, Lee KR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2011. 163.
2. Rubin IC. The pathological diagnosis of incipient carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1910;62:668-76.
3. Tabbara S, Saleh AD, Andersen WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP. The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: histologic, cytologic, and viral correlates. Obstet Gynecol 1992;79:338-346.
4. Kurman R. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014.
5. Galgano MT, Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. Can HPV-16 genotyping provide a benchmark for cervical biopsy specimen interpretation?. Am J Clin Pathol 2008;130: 65-70.

6. DijkstraMG, HeidemanDA, De Roy SC, Rozendaal L, Berkhof J, Van Krimpen K, et al. p16(INK4a) immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J Clin Pathol* 2010;63:972-977.
7. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1077-1087.
8. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1389-1399.
9. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and College of American Pathologists. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 16, Number 3, 2012, 205-242.
10. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2009 May [cited 2014 Dec 3];35(3):210–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784486>
11. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 5];32(1):76–115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202792>
12. Mendoza T Luis Alfonso, Pedroza P Marly Julieta, Micolta C Paul Hernando, Ramirez R Andrés, Cáceres G Christian Ramiro, López S Darling Viviam et al . Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2012 ; 77(2) : 129-136.
13. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, Riethdorf L, Quade B, Sun D, et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4a are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:884–91
14. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16INK4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*. 2001;92:276–84.
15. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol*.1998;153:1741–8
16. Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. P16INK4a expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol*. 2003;16:665–73
17. Branca M, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Giorgi C, Benedetto A, et al. P16INK4a expression is related to grade of CIN and high-risk human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome. *Intl J Gynecol Pathol*. 2004;23:354–65.
18. Volgareva G, Zavalishina L, Andreeva Y, Frank G, Krutikova E, Golovina D, et al. Protein p16 as a marker of dysplastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells. *BMC Cancer*. 2004;4:58.
19. Wang JL, Zheng BY, Li XD, Angstrom T, Lindstrom MS, Wallin KL. Predictive significance of the alterations of p16INK4a, p14ARF, p53, and proliferating cell nuclear expression in the progression of cervical cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:2407–14
20. Wang SS, Trunk M, Schiffman M, Herreo R, Sherman M, Burk R, et al. Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*. 2004;23:1355–60
21. Yoshida T, Fukuda T, Sano T, Kanuma T, Owada N, Nakajima T. Usefulness of Liquid-Based Cytology specimens for the immunocytochemical study of p16 expression and Human Papillomavirus testing. *Cancer*. 2004;102:100–8
22. Aoyama C, Liu P, Ostrzega N, Holschneider CH. Histologic and immunohistochemical characteristics of neoplastic and non-neoplastic subgroups of atypical squamous lesions of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:699–706
23. Dray M, Russell P, Dalrymple C, Wallman N, Angus G, Leong A, et al. P16INK4a as a complementary marker of high-grade intraepithelial lesions of the uterine cervix. I: Experience with squamous lesions in 189 consecutive cervical biopsies. *Pathology*. 2005;37:112–24.
24. Guimaraes M, Goncalves M, Soares C, Bettini J, Duarte R, Soares E. Immunohistochemical expression of p16INK4a and bcl-2 according to HPV type and to the progression of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Histochem Cytochem*. 2005;53:509–16
25. Hu L, Guo M, He Z, Thornton J, McDaniel LS, Hughson MD. Human papillomavirus genotyping and p16INK4a expression in cervical intraepithelial neoplasia of adolescents. *Mod Pathol*. 2005;18:267–73.
26. Kalof AN, Evans MF, Simons-Arnold L, Beatty BG, Cooper K. P16INK4a immunorexpression and HPV In Situ hybridization signal patterns. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:674–9.
27. Lorenzato M, Caudroy S, Bronner C, Evrard G, Simon M, Durlach A, et al. Cell cycle and/or proliferation markers: what is the best method to discriminate cervical high-grade lesions? *Hum Pathol*.2005;36:1101–7.

28. Andersson S, Wangsa D, Flores-Staino C, Safari H, Mints M, Hjerpe A, et al. Expression of p16INK4a in relation to histopathology and viral load of "high-risk" HPV types in cervical neoplastic lesions. *Eur J Cancer*. 2006;42:2815–20.
29. Ishikawa M, Fujii T, Saito M, Nindl I, Ono A, Kubushiro K, et al. Overexpression of p16INK4a as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:347–53.
30. Queiroz C, Silva TC, Alves VA, Villa LL, Costa MC, Travassos AG, et al. P16INK4a expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract*. 2006;202:77–83
31. Eleuterio J, Giraldo P, Goncalves A, Cavalcante D, Ferreira F, Mesquita S, et al. Prognostic markers of high-grade squamous intraepithelial lesions: the role of p16INK4a and high-risk human papillomavirus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:94–8.
32. Focchi G, Silva I, Nogueira-de-Souza N, Dobo C, Oshima C, Stavale J. Immunohistochemical expression of p16(INK4A) in normal uterine cervix, nonneoplastic epithelial lesions, and low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11:98–104.
33. Hariri J, Oster A. The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26:223–8.
34. Omori M, Hashi A, Nakazawa K, Yuminamochi T, Yamane T, Hirara S, et al. Estimation of prognoses for Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 by p16INK4a immunoeexpression and High-Risk HPV In Situ Hybridization signal types. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:208–17.

3.3 Tamización en mujeres con histerectomía por patología no maligna

3. ¿Se debe hacer tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares) en mujeres con histerectomía por patología no maligna para detectar lesiones precancerosas y cáncer vaginal?

Estructura PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Mujeres con histerectomía por patología no maligna	No realizar pruebas de tamización	Pruebas de tamización: pruebas moleculares de ADN-VPH, citología convencional, inspección visual, citología líquida y pruebas moleculares de mARN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) Incidencia de cáncer vaginal Supervivencia Eventos adversos

3.3.1 Introducción

Las mujeres sometidas a histerectomía total por causa no tumoral pueden suspender su seguimiento luego de esta cirugía; contrario a lo propuesto en la literatura, en muchos escenarios aun se sigue tamizando de rutina a estas mujeres.

3.3.2 Justificación

Muchas mujeres con histerectomía previa por enfermedades benignas son sometidas, de forma rutinaria, a la toma de extendidos citológicos de células de la bóveda vaginal; los beneficios de tamizar a esta población se han discutido durante décadas y la evidencia apunta a que se puede suspender la tamización en este grupo de pacientes, independiente de su edad, ya que no solo no es necesaria sino genera costos innecesarios.

3.3.3 Resumen de la evidencia

La literatura que soporta esta recomendación parte de estudios publicados desde incluso antes de la década de los 90's, que muestran el bajo impacto que puede tener la tamización para cáncer vaginal en este subgrupo de mujeres.

El cáncer vaginal es una neoplasia rara en la población general; reportes recientes estimaron cerca de 13000 nuevos casos en el mundo para 2008, lo que representa 2% de todos los cánceres ginecológicos (1). El 90% de los cánceres vaginales son carcinomas escamocelulares asociados a infección por Virus del Papiloma Humano, similar al cáncer exocervical, seguidos por los adenocarcinomas de células claras y los melanomas (2). La incidencia de cáncer vaginal registrada en Colombia oscila entre 0.5-0.8:100000 mujeres (3).

Un estudio epidemiológico sobre la incidencia de cáncer vaginal en Estados Unidos y factores relacionados postuló que, independiente del antecedente de histerectomía, es la exposición previa al Virus de Papiloma Humano (VPH) y la presencia de enfermedades anogenitales relacionadas con VPH, las que predisponen a cáncer vaginal, por lo cual, una paciente operada por patología no tumoral ni relacionada con VPH, no tendría mayor riesgo de enfermedad (4).

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con histerectomía previa por patología no tumoral; se analizaron 697 muestras de extendidos vaginales. Se encontraron 33 citologías anormales de las cuales solo 2 confirmaron ser displasia en estudios de biopsias de la lesión. Se concluyó que se necesitan 633 citologías vaginales para detectar un solo caso de displasia vaginal (5). Se adelantó un estudio de cohorte retrospectivo en 5682 mujeres que asistieron a control en el Charity Hospital de New Orleans entre enero 1 de 1992 y diciembre 31 de 1994. Se recogieron 9610 muestras vaginales de mujeres con histerectomía total por patología benigna. De estas, 104 resultaron anormales (correspondientes a 79 pacientes) lo que representa el 1,1% de todos los casos; el tiempo promedio entre las histerectomía y la citología anormal fueron 19 años (basados en el reporte de 60 de las 79 mujeres). Las biopsias revelaron displasia vaginal en 5 pacientes; no se detectaron cánceres. El Valor Predictivo Positivo (VPP) de la citología en este grupo para detectar cáncer vaginal fue de 0 (IC95% : 0%-33%) (6).

Para evaluar el efecto de la histerectomía en el riesgo de obtener un resultado anormal de citología se realizó un estudio de casos y controles anidado en un gran estudio transversal realizado en 21152 mujeres con edad igual o >50 años. Controlando por posibles confusores, se estimó que las mujeres con histerectomía previa por enfermedades ginecológicas benignas tenían un riesgo 10 veces inferior de tener un resultado anormal en la citología (OR 0.09, IC95% de 0.02-0.24) (7).

Para 1996 se realizó una revisión de la literatura existente sobre la efectividad del cribado con citología después de histerectomía por patología benigna; se incluyeron para análisis 21 estudios (3 casos y controles, 2 de cohorte y 13 series de casos). Se concluyó que no existía evidencia sólida para recomendar el uso rutinario de la citología en mujeres con histerectomía previa (8).

Un estudio retrospectivo en 220 mujeres sometidas a histerectomía total de causa benigna demostró que el 97% de ellas no presentaban anomalías citológicas, luego de un seguimiento promedio de 89 meses. En 7 pacientes (3%) se encontró displasia vaginal pero en ningún caso carcinoma vaginal. La conclusión lógica es que la citología vaginal rutinaria en este grupo de mujeres es innecesaria y no aporta beneficios en la prevención del cáncer vaginal (9). Otro estudio evaluó retrospectivamente un grupo de mujeres sometidas a histerectomía en un periodo de 6 años; 1303 (70%) de las 1860 pacientes fueron intervenidas por condiciones benignas. De estas, 819 tenían resultado de citología vaginal y solo 28 reportaron hallazgos anormales (19 ASCUS y 9 Lesiones de Bajo Grado Vaginal). La conclusión es que la citología vaginal no parece ser útil ni aportar información relevante en estas pacientes (10).

En 2003 se publicó un estudio de costo-efectividad de la citología vaginal para tamización de cáncer vaginal después de practicar histerectomía total por enfermedad benigna. Se utilizó un modelo de Markov en mujeres de 40 años en adelante, se aplicaron tasas de descuentos y se modelaron diferentes escenarios de tamización. Los autores concluyen que, además del alto costo derivado de cualquiera de las estrategias de cribado modeladas, no hay ganancia adicional en expectativa de vida; dado el bajo riesgo de cáncer vaginal en estas mujeres no resulta costo-efectiva tamizar de forma rutinaria con citología a este grupo (11).

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en 8 bases de datos electrónicas con el fin de identificar y resumir la evidencia existente sobre la efectividad de la citología vaginal en mujeres con histerectomía previa; los criterios de selección fueron estudios primarios donde se les hubiera realizado seguimiento con citología de cúpula vaginal luego de la cirugía. De 441

referencias revisadas solo 19 estudios cumplían los criterios de búsqueda, pero la calidad era bastante heterogénea, en especial si se considera que algunos de ellos habían sido publicados hasta 40 años antes de esta revisión. De los estudios de mejor calidad se recopilaron 11659 hysterectomías: 6543 por patología benigna, 76 por NIC 1/2 y 5037 por NIC 3. De las 6543 pacientes con antecedente de cirugía por enfermedad benigna, 1,8% (117 mujeres) reportaron citologías anormales, en 8 (0,12%) se encontraron anomalías en las biopsias, pero no se identificó cáncer invasor. En las pacientes seguidas por NIC 1 y 2 se reportaron anomalías en 3,1% de los extendidos, con 1,3% de biopsias con lesiones pero ningún cáncer vaginal. En el grupo de mujeres con hysterectomía previa por NIC 3, un 14,1% presentaron anomalía en la citología y 1,7% en la biopsia y solo se detectó un caso de cáncer vaginal (0.03%). No obstante la evidencia recopilada, no les fue posible realizar meta-análisis por la calidad de los datos y los seguimientos incompletos (12).

3.3.4 Discusión

Desde 1996 existe evidencia que sugiere que el seguimiento rutinario con citología a mujeres con hysterectomía previa por enfermedades benignas es innecesario; las primeras recomendaciones en contra de esta práctica común provienen del US Preventive Service Task Force (13).

En 2004 se publicó un estudio cuyo objetivo fue el de evaluar el impacto de la recomendación del US Preventive Service Task Force (USPTF) en el número de citologías vaginales practicadas en mujeres sin cuello uterino. Se usó como fuente primaria los datos del Behavioral Risk Factor Surveillance System desde 1992 hasta 2002. Ésta es una base de auto-reporte de encuestas telefónicas a población adulta de los Estados Unidos. Por cada año incluido se tomó una muestra representativa y se analizó como desenlace principal la proporción de mujeres con hysterectomía previa que reportaron al menos una citología en los últimos 3 años previos a la encuesta; 22 millones de mujeres mayores de 18 años fueron sometidas a hysterectomía en Estados Unidos, lo que representa el 21% de la población femenina en ese país. La proporción de mujeres que reportó toma de citología vaginal no varió en los 10 años analizados (68,5% para 1992 vs 69.1% para 2002). Aunque el artículo recibió varios comentarios externos de expertos en donde se argumentó que esta proporción podría estar sobre-estimada dado que la mayoría de mujeres tiende a relacionar cualquier examen vaginal con citología vaginal, la conclusión de los autores es que la recomendación del USPTF no había tenido impacto alguno, ya fuese porque era desconocida o porque había sido ignorada por muchos clínicos (14).


El US Preventive Service Task Force anotó en 2012, en la actualización de recomendaciones para tamización para cáncer cervical, que existe suficiente evidencia para concluir que en mujeres con hysterectomía previa, con remoción completa del cuello uterino y por causa diferente a cáncer cervical o displasia, no hay beneficio al continuar el cribado rutinario con citología vaginal (15).

La justificación para suspender la tamización en mujeres sin cérvix y sin historia previa de NIC 2 o mayor es que el cáncer vaginal es una condición rara, por lo cual el cribado no es efectivo. Cabe recordar que para ninguna de las enfermedades raras, de baja ocurrencia, no se recomienda cribado de rutina. El US Preventive Service Task Force, la ACS (American Cancer Society) y la ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) han recomendado que las mujeres que han sido sometidas a una hysterectomía total (que incluye remoción completa del cuello uterino) por patología benigna no relacionada con cáncer cervical ni lesiones preinvasoras (NIC 2 o mayor) no necesitan continuar un esquema de cribado para

cáncer vaginal. La posibilidad de detectar anomalías citológicas en estas mujeres es baja y su significado, en general, es de poca relevancia clínica (15-17).

3.3.5 Puntos de buena práctica

A partir de la evidencia previamente expuesta se puede concluir que las mujeres que han sido sometidas a histerectomía por patología benigna, de cualquier edad, y que no tengan antecedente de patología cervical (NIC 2 o mayor) no deben continuar siendo tamizadas para cáncer de la cúpula vaginal, ni con citología ni con cualquier otro método de cribado. La evidencia previa de seguimiento citológico adecuado y negativo no es un requisito obligatorio para suspender la tamización luego de la histerectomía de causa benigna; tampoco se considera necesario reiniciar el cribado en caso de nueva(s) pareja(s) sexual(es).

<p>RECOMENDACIÓN 3.1</p>	<p>No se recomienda continuar la tamización para cáncer de cúpula vaginal en las mujeres de cualquier edad que hayan sido sometidas a histerectomía por patología benigna, y que no tengan antecedente de patología cervical (NIC 2 o mayor).</p>
<p> PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</p>	<p>Nota: esta pregunta fue establecida como punto de buena práctica clínica en la fase de desarrollo de la guía debido a la baja variabilidad en la práctica y la ausencia controversia, dentro del grupo de expertos clínicos participantes.</p>

Referencias

- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. "Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis." *Lancet Oncol* 13, no. 6 (2012): 607-15.
- Bruni L, Barrionuevo- Rosas L, Serrano B, Brotons M, Cosano R, Bosch FX. Human Papillomavirus and Related Diseases in World. Summary Report 2014. Feb 07, 2014. www.hpvcentre.net (accessed Feb 07, 2014).
- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version)*. IARC. 2013. <http://ci5.iarc.fr>.
- Wu X, Matanoski G, Chen VW. "Descriptive Epidemiology of Vaginal Cancer Incidence and Survival by Race, Ethnicity, and Age in the United States." *Cancer* 113, no. suppl 10 (2008): 2873-2882.
- Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A, Simel. "Cytologic screening after hysterectomy." *Am J Obstet Gynecol* 173 (1995): 424-430.
- Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan. "Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease." *N Engl J* 335 (1996): 1559-1562.
- Fox J, Remington P, Layde P, Klein G. "The effect of hysterectomy on the risk of an abnormal screening Papanicolaou test result." *Am J Obstet Gynecol* 180 (1999): 1104-9.
- Fetters M, Fischer G, Reed B. "Effectiveness of Vaginal Papanicolaou Smear Screening After Total Hysterectomy for Benign Disease." *JAMA* 275, no. 12 (1996): 940-947.
- Videlefsky A, Grossl N, Denniston M, Sehgal R, Lane JM, Goodenough G. "Routine vaginal cuff smear testing in post-hysterectomy patients with benign uterine conditions: when is it indicated?" *J Am Board Fam Pract.* 13, no. 4 (2000): 233-8.
- Farghaly H, Bourgeois D, Houser P, Padmanabhan V, Lage J, Hoda R. "Routine Vaginal Pap Test Is Not Useful in Women Status-Post Hysterectomy for Benign Disease." *Diagn Cytopathol* 34 (2006): 640-643.
- Fetters M, Lieberman R, Abrahamse P, Sanghvi R, Sonnad S. "Cost-Effectiveness of Pap Smear Screening for Vaginal Cancer After Total Hysterectomy for Benign Disease." *Journal of Lower Genital Tract Disease* 7, no. 3 (2003): 194-202.
- Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, Ryan A, Holder R, Kehoc S. "Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature." *BJOG* 113 (2006): 1354-1365.
- US Preventive Services Task Force. "Screening for cervical cancer." In *Guide to clinical preventive services*. 2nd ed., 105-118. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

14. Sirovich B, Welch H. "Cervical Cancer Screening Among Women Without a Cervix." JAMA. 291 (2004): 2990-2993.
15. Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force*. "Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement." Ann Intern Med. 156 (2012): 880-891.
16. Karjane N, Chelmow D. "New Cervical Cancer Screening Guidelines, Again." Obstet Gynecol Clin N Am 40 (2013): 211–223.
17. Saslow D, Solomon D, Lawson H, Killackey M, Kulasingam S et al. "American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer." CA Cancer J Clin 62 (2012): 147-172.

3.4 Tratamiento de lesiones intraepiteliales

4.1 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1)	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Supervivencia Regresión Progresión Curación Persistencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con citología (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN (intervalos)	

4.2 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1) considerada persistente, ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1) persistente	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Supervivencia Regresión Progresión Curación Persistencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con citología (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN (intervalos)	

4.3 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, braquiterapia, observación) para prevenir la progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3)	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Curación Persistencia Regresión Progresión Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Braquiterapia	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia, citología o pruebas ADN-VPH (intervalos)	

4.4 En mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3), ¿cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada (citología, pruebas moleculares, colposcopia, biopsia) para detectar la persistencia de la lesión o progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3)	Esquema de seguimiento con colposcopia	Curación Persistencia Recaída Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Esquema de seguimiento con citología	
	Esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH	
	Seguimiento con biopsia endocervical	

3.4.1 Introducción

Entre un 8 a 10% de los resultados citológicos reporta alguna anormalidad, ASC o mayor grado. Dentro de estos resultados el ASC-US comprende el 4,5% del total de las citologías y el 50% de las anormalidades citológicas y las lesiones de bajo grado (LEI-BG) representan el 2,5% del total y el 25% de las anormales (1).

Según el meta-análisis de Clifford en el 71% de las LEI-BG se encuentra infección por VPH (2), el estudio ALTS confirma que en el 86,1% de las LEI-BG se encuentran VPH de alto riesgo y dentro de ellas el VPH 16 ocupa el 26,3%, siendo el segundo tipo mas frecuente en Latinoamérica el VPH 33. A diferencia de las lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) en las LEI-BG se evidencia infecciones mixtas por varios tipos de VPH en el 59,8% de los casos (3).

La historia natural de la infección por el virus del VPH nos muestra que cerca de la mitad de las mujeres adquieren la infección al poco tiempo de iniciar su vida sexual (3 años). Sin embargo, el 70% de ellas según el estudio ALTS presenta aclaramiento de la infección al año de adquirida y un 91% se ha librado de la misma a los 24 meses, tardándose menos tiempo en el caso de infecciones causadas por VPH de bajo riesgo. En las LEI-BG la probabilidad de progresión a NIC 3 es del 2% a 5 años y este riesgo se incrementa casi 3 veces (6%) en caso de tener una prueba de VPH positiva, sin embargo cabe anotar que en el 15,2 al 28% de las pacientes con LEI-BG se encuentran lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) durante el primer examen colposcópico

(3,4). Los datos mencionados anteriormente obligan a remitir a toda mujer con reporte de citología anormal por LEI-BG a colposcopia para su confirmación diagnóstica mediante la toma de biopsias dirigidas.

Para el manejo de este tipo de lesiones se han utilizado tanto métodos destructivos como el criocauterío, electrocauterización o vaporización como métodos químicos como 5-fluoracilo o ácido tricloroacético y métodos quirúrgicos como la escisión de la zona de transformación con asa (LLETZ) siendo de preferencia estos últimos por ofrecer la posibilidad de obtener muestra para estudio histopatológico.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de una lesión intraepitelial de alto grado (LEI-AG) lo constituye la persistencia de la infección por VPH. Si bien es cierto que las LEI-AG tan solo constituyen el 0,5% del total de las citologías y el 6% de los resultados anormales, su significancia clínica es muy importante dado que en las pacientes con dicho reporte citológico, se encuentra NIC 2-3 en el 70 a 75% de los casos y cáncer infiltrante en el 1 a 4% durante su primer examen colposcópico. La probabilidad que tiene una mujer con reporte citológico de LEI-AG de desarrollar un carcinoma a lo largo de 5 años es del 6% independiente del resultado de la prueba de VPH y la probabilidad de desarrollar un NIC 3 en el mismo tiempo de seguimiento es muy alta con prueba de VPH positiva o negativa (30 y 49% respectivamente), lo que justifica su pronta remisión a colposcopia y hace innecesaria la toma de la prueba de VPH para orientar su manejo (5).

3.4.2 Resumen de la evidencia: lesión de bajo grado

Se encontraron dos revisiones sistemáticas de estudios observacionales que responden la pregunta. Los Anexos 4 y 5 contienen la estrategia de búsqueda utilizada y los detalles del proceso de selección. El Anexo 6 contiene la calificación AMSTAR de ambos trabajos.

3.4.2.1 Calidad de la evidencia

La primera revisión sistemática, publicada por Martin-Hirsch *et al* incluyó 29 ensayos clínicos que comparaban diferentes técnicas de tratamiento de lesiones intraepiteliales (6). De todos los estudios incluidos, únicamente cuatro tenían información disponible del subgrupo de NIC 1, los cuales fueron meta-analizados. Los estudios tienen riesgo de sesgos desconocido en casi todos los dominios de evaluación y presentan imprecisión muy seria debido al tamaño de los subgrupos, haciendo que la evidencia del bloque haya sido evaluada como baja.

La segunda revisión sistemática, publicada por Jin *et al* (7) resumió 26 estudios observacionales, cuatro de ellos prospectivos, en los que se evaluaron los efectos adversos de tipo reproductivo luego del tratamiento de NIC o cáncer de cuello uterino con LEEP, comparado con no tratamiento. El diseño del estudio, sumado a una evidencia indirecta importante, hizo que la calidad de la evidencia del bloque haya sido calificada como muy baja.

3.4.2.2 Resumen de resultados

Los resultados encontrados se muestran por separado para cada comparación y desenlace en los cuales se encontró evidencia.

Comparación 1: Procedimientos de ablación con láser versus Crioterapia

La revisión de Martin-Hirsch *et al* agrupó cuatro ensayos clínicos en donde no se encontraron

diferencias en términos de progresión (RR de 2.75 con IC 95% de 0.68, 11.11)

Comparación 2: LEEP versus no tratar

Desenlace 1: Riesgo de parto prematuro antes de 32 semanas de gestación

Ocho estudios reportaron un mayor riesgo de parto prematuro en aquellas mujeres tratadas con LEEP (RR de 1.98, IC 95% entre 1.38 y 2.98)

Desenlace 2: Parto prematuro grave antes de 28 semanas de gestación

Cinco estudios primarios reportaron un mayor riesgo de parto prematuro en aquellas mujeres tratadas con LEEP (RR de 2.33, IC 95% entre 1.84 y 2.94)

Desenlace 3: Óbito

Dos estudios primarios no encontraron diferencias estadísticamente significativas para este desenlace (RR 0.98, IC 95% entre 0.43 y 2.22)

Desenlace 4: Ruptura prematura de membranas

Cinco estudios reportaron un mayor riesgo en las mujeres tratadas con LEEP (RR 1.88, IC 95% entre 1.54 y 2.29)

3.4.2.3 Resumen de la evidencia: lesión de bajo grado persistente

No se encontraron revisiones sistemáticas, estudios observacionales ni descriptivos que evaluaran técnicas de tratamiento de una lesión de bajo grado (NIC 1) persistente.



3.4.2.4 Calidad de la evidencia



La recomendación se basó en consenso de expertos.

3.4.2.5 De la evidencia a la recomendación: lesiones de bajo grado

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balace de los desenlaces deseables e indeseables	En contra de tratar una lesión de bajo grado (NIC 1) por primera vez A favor de tratar una lesión de bajo grado (NIC 1) persistente	Los efectos adversos de tratar una lesión de bajo grado (NIC 1) superan a los beneficios, teniendo en cuenta el porcentaje de regresión espontánea de este tipo de lesiones. En el caso de las lesiones persistentes, al ser diferente la historia natural de la enfermedad, se consideró relevante tratar bajo circunstancias específicas.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La evidencia para el manejo de lesiones de bajo grado (NIC 1) es de muy baja calidad por imprecisión muy seria para el desenlace persistencia. Las recomendaciones generadas para NIC 1 persistente se basan en consenso de expertos

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Valores y preferencias	Alta variabilidad	<p>Las preferencias varían de acuerdo al grado de conocimiento de la mujer sobre la historia natural de la enfermedad: las mujeres que no reciben información satisfactoria sobre el bajo riesgo de progresión prefieren el tratamiento sobre el seguimiento, debido a la ansiedad generada por el diagnóstico y el temor a desarrollar cáncer (dada la fuerte conexión percibida entre cáncer y muerte). Por otro lado, pacientes bien informadas podrían superar dicha ansiedad y aceptar el seguimiento.</p> <p>En cuanto a los diferentes procedimientos, las mujeres parecen valorar por igual los efectos adversos y el riesgo de progresión, prefiriendo los procedimientos que minimicen ambos desenlaces.</p>
Uso de recursos	<p>LLETZ 3.4</p> <p>LEEP 3.3</p> <p>Conización 3.3</p> <p>Procedimientos ablativos 3.5</p> <p>Seguimiento 3.8</p>	<p>Los expertos consideraron que todas las alternativas son aproximadamente equivalentes en términos de uso de recursos, siendo el seguimiento a las lesiones la opción más favorecida</p>
Consideraciones de implementación	<p>LLETZ 4.1</p> <p>LEEP 4.0</p> <p>Conización 3.8</p> <p>Procedimientos ablativos 4.1</p> <p>Seguimiento 4.0</p>	<p>Los expertos señalaron problemas de acceso a las tecnologías y requerimientos de capacitación de los profesionales que realizan los tratamientos como principales dificultades. En puntajes todas las alternativas se consideraron equivalentes</p>
Síntesis.	<p>Los expertos consideraron que, en el caso de una lesión de bajo grado (NIC 1) diagnosticada por primera vez, el balance clínico es suficiente para emitir una recomendación fuerte en contra.</p> <p>En el caso de NIC 1 persistente, los expertos basaron la decisión en otras consideraciones propias de la paciente. Dada la falta de evidencia, la recomendación emitida fue débil a favor.</p>	

 RECOMENDACIÓN 4.1	No se recomienda tratar a las mujeres con diagnóstico por primera vez de lesión intraepitelial de bajo grado (LEI-BG / NIC 1) con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Fuerte en contra</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 4.2.1	Se sugiere realizar procedimientos ablativos (de destrucción local) en mujeres con diagnóstico de lesión de bajo grado (NIC 1) persistente y paridad no satisfecha; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	
RECOMENDACIÓN 4.2.2	
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	

Detalles de la recomendación

Siempre que se encuentre una lesión de bajo grado (NIC 1) por primera vez debe informarse a la paciente muy detalladamente sobre la naturaleza del hallazgo y la historia natural de la enfermedad, haciendo énfasis en la alta probabilidad de regresión espontánea, los efectos adversos del tratamiento y el bajo riesgo existente de progresión en los siguientes 18 meses.

Se define una lesión de bajo grado (NIC 1) persistente como el hallazgo de dos NIC 1 en histología consecutivos tras 18 meses de diferencia entre los mismos. El primer resultado se obtendría en la colposcopia+biopsia realizada tras la tamización positiva, y el segundo en la colposcopia+biopsia realizada en caso que el seguimiento a los 18 meses con prueba de ADN-VPH sea positivo.

Los procedimientos ablativos están contraindicados en caso de compromiso endocervical o lesión de más de 75% de la zona de transformación.

Implicaciones de investigación

Se requieren estudios descriptivos que muestren el pronóstico de las mujeres con lesiones de bajo grado (NIC 1) luego del tratamiento, en especial aquellas con NIC 1 persistente. Es deseable también hacer análisis por subgrupos para esta población en los estudios locales de historia natural de enfermedad disponibles en el país.

3.4.3 Resumen de la evidencia: lesión de alto grado

Para los desenlaces de efectividad y algunos de efectos adversos la revisión sistemática de Martin-Hirsch *et al* incluyó estudios de intervención realizados en población tratada por una lesión intraepitelial, cuatro de ellos con un análisis de subgrupos específicos para NIC 2 y NIC

3. Para los desenlaces de seguridad obstétricos la revisión de Jin *et al* incluyó estudios observacionales de pacientes tratadas por NIC de cualquier grado así como cáncer de cuello uterino, sin realizar análisis por subgrupos.

3.4.3.1 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia osciló entre baja y alta dependiendo de los desenlaces evaluados. En los casos que fue calificada como baja ésta se debió a imprecisión muy importante. Aunque no afectó la calificación, existió una preocupación por la evaluación del riesgo de sesgos, desconocida para la mayoría de dominios de casi todos los estudios, y la potencial inconsistencia causada por las diferentes poblaciones en los estudios.

3.4.3.2 Resumen de resultados

Se muestran los resultados separados por comparación y desenlace para la evidencia encontrada.

Comparación 1: Ablación láser versus crioterapia

Desenlace 1: Persistencia de la Enfermedad

Cuatro estudios que combinaron resultados de 289 mujeres con CIN2 y 205 mujeres con NIC 3 no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la ablación por láser y la crioterapia en el momento de valorar el riesgo de persistencia de la enfermedad (RR 1,37 IC 95% 0,65 a 2,88 para NIC 2; RR 1,38 IC 95% 0,62 a 3,09 para NIC 3).

Desenlace 2: Dolor perioperatorio

Tres ensayos que combinaron 493 participantes no mostraron diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de presentar dolor peri-operatorio en las mujeres que recibieron ablación con láser o crioterapia (RR 2.00, IC 95% 0,64 a 6,27).

Desenlace 3: Hemorragia perioperatoria

Dos estudios evaluaron un total de 305 participantes y no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de hemorragia grave perioperatoria en mujeres que recibieron la ablación con láser o crioterapia (RR 5,83, IC del 95%: 0,71 a 47,96).

Desenlace 4: Flujo mal oliente

Dos ensayos con 400 participantes encontraron que las pacientes tratadas por ablación con láser presentaron menor riesgo de flujo de mal olor, de forma estadísticamente significativa (RR 0,30, IC 95% 0,12 a 0,77).

Desenlace 5: Estenosis cervical

Dos estudios con un total de 464 pacientes no encontraron una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos tratamientos (RR 1.45, IC 95% 0.45 a 4.73)

Comparación 2: Conización con láser versus conización con bisturí

Desenlace 1: Persistencia de la Enfermedad

Dos ensayos con 194 participantes no encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento con cualquiera de las dos técnicas para este desenlace (RR 0,64 IC 95% 0,22 a 1,90).

Desenlace 2: Hemorragia primaria

Dos ensayos evaluaron hemorragia primaria, para un total de 316 participantes. No se presentó

una diferencia estadísticamente significativa en este desenlace (RR 0.53, IC 95% 0,18 a 1,54)

Desenlace 3: Hemorragia secundaria

Tres ensayos evaluados con 359 pacientes no encontraron una diferencia significativa en el riesgo de hemorragia secundaria (RR 0,91, IC 95% 0,34 a 2,40).

Desenlace 4: Estenosis cervical

Cuatro estudios con 1009 participantes encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de la conización láser (RR 0,38; IC 95% 0,19 a 0,76).

Comparación 3: Conización láser versus ablación láser

Un estudio no halló diferencia estadísticamente significativa entre las dos técnicas para los desenlaces de persistencia (RR 0,75, IC 95% 0,21 a 2,62), sangrado grave peri-operatorio (RR 1.5, IC 95% 0,45 a 4,99) y hemorragia secundaria (RR 2, IC 95% 0,74 a 5,43).

Comparación 4: Conización láser versus escisión con asa

Desenlace 1: Persistencia de la Enfermedad

Cuatro ensayos evaluados sumando 889 participantes no encontraron diferencias en persistencia al comparar ambas técnicas (RR 1,24; IC del 95%: 0,77 a 1.99).

Desenlace 2: sangrado severo peri-operatorio

Un estudio con 222 pacientes mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la escisión con asa (RR 8,75 IC 95% 1.11 a 68.83)

Desenlace 3: Dolor perioperatorio severo

Dos ensayos que incluyeron 594 participantes no encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de presentar dolor severo perioperatorio (RR 4.34, IC 95% 0,25 a 75,67)

Desenlace 4: Hemorragia secundaria

La síntesis de cuatro ensayos (889 participantes) no mostró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de hemorragia secundaria (RR 1,41; IC 95%: 0,72 a 2,76)

Desenlace 5: Estenosis cervical

La combinación de tres estudios (560 pacientes) no halló diferencias en este desenlace al comparar ambos procedimientos (RR 1,21; IC 95% 0.57 a 2.57)

Desenlace 6: Flujo vaginal

Un estudio con 222 pacientes no encontró diferencias para este desenlace (RR 1,01; IC del 95%: 0,68 a 1,48)

Comparación 5: Conización con bisturí versus escisión con asa

Desenlace 1: Enfermedad residual

Tres estudios (279 pacientes) no encontraron diferencias significativas para este desenlace (RR 0,47; IC 95% 0,2 a 1,08), aunque el resultado combinado tiende a favorecer a la conización con bisturí.

Desenlace 2: Hemorragia primaria

Dos estudios con 306 pacientes no hallaron diferencias para esta complicación (RR 1,04; IC 95% 0,45 a 2,37).

Desenlace 3: Estenosis cervical

Tres estudios (251 participantes, 17 eventos) no encontraron diferencias para este desenlace (RR 1,12; IC 95% 0,44 a 2,84)

Comparación 6: LEEP versus crioterapia

Un estudio con 327 pacientes no encontró diferencias entre estas dos intervenciones en los desenlaces enfermedad residual a los 6 meses (RR 0,55; IC 95% 0,22 a 1,37), hemorragia primaria (RR 4; IC 95% 0,45 a 35,47) y dolor perioperatorio (RR 1; IC 95% 0,14 a 7,03). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en enfermedad residual a los 12 meses (mayor en crioterapia, RR 0,32; IC 95% 0.13 a 0.78), hemorragia secundaria (mayor en LEEP, RR 1,98; IC 95% 1,62 a 2,41), flujo de mal olor (offensive discharge) (mayor en LEEP, RR 1,16; IC 95% 1,02 a 1,31) y flujo acuoso (mayor en crioterapia, RR 0,86; IC 95% 0,79 a 0,93).

Comparación 7: LEEP versus no tratar

La revisión de Jin *et al* aportó evidencia sobre los desenlaces obstétricos únicamente, con el problema ya mencionado de heterogeneidad clínica entre los estudios.

Desenlace 1: Parto antes de 32 semanas de gestación

Ocho estudios reportaron un mayor riesgo de parto pretérmino severo en aquellas mujeres tratadas con LEEP (RR de 1.98, IC 95% entre 1.38 y 2.98)

Desenlace 2: Parto antes de 28 semanas de gestación

Cinco estudios primarios reportaron un mayor riesgo de parto pretérmino extremo en aquellas mujeres tratadas con LEEP (RR de 2.33, IC 95% entre 1.84 y 2.94)

Desenlace 3: Óbito

Dos estudios primarios no encontraron diferencias estadísticamente significativas para este desenlace (RR 0.98, IC 95% entre 0.43 y 2.22)

Desenlace 4: Ruptura prematura de membranas





Cinco estudios reportaron un mayor riesgo en las mujeres tratadas con LEEP (RR 1.88, IC 95% entre 1.54 y 2.29)

3.4.3.3 De la evidencia a la recomendación: lesiones de alto grado

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de tratar con técnicas escisionales	Pese a la evidencia hallada sobre los efectos adversos, el panel consideró que las ventajas de tratar una lesión de alto grado (NIC 2 - 3) superan los potenciales daños. Los resultados de efectividad favorecen los procedimientos escisionales, sin encontrarse diferencias al compararse entre sí.

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO										
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Baja	La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a que ésta fue la peor evaluación obtenida por un desenlace crítico. La calificación baja se debió a imprecisión muy importante que disminuyó la confianza en los resultados.										
Valores y preferencias	Alta variabilidad	<p>La paridad determina la preferencia de las pacientes sobre los procedimientos a elegir: cuando hay paridad satisfecha las mujeres prefieren los procedimientos que maximicen la curación. Los expertos manifiestan que las pacientes suelen solicitar cirugías radicales ante el diagnóstico, probablemente debido al temor de desarrollar cáncer. Una información adecuada por parte del ginecólogo oncólogo sobre los diferentes procedimientos (efectividad y efectos adversos) permitiría orientar a la paciente hacia la elección de alternativas más conservadoras, siempre y cuando se garantice el resultado oncológico.</p> <p>Por otro lado, cuando no hay paridad satisfecha, el riesgo de complicaciones obstétricas en futuras gestaciones es el desenlace de principal interés, seguido por la curación.</p>										
Uso de recursos	<table border="0"> <tr> <td>LLETZ</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>LEEP</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>Conización</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>Procedimientos ablativos</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía</td> <td>1.7</td> </tr> </table>	LLETZ	3.4	LEEP	3.3	Conización	3.3	Procedimientos ablativos	3.5	Histerectomía	1.7	<p>Aunque la evidencia evaluó los procedimientos con láser, el panel consideró que esa tecnología aún no se encuentra disponible en el país de forma suficiente como para justificar una recomendación, alegando costos de implementación adicionales.</p> <p>Los expertos consideraron que todas las alternativas son aproximadamente equivalentes en términos de uso de recursos, siendo la histerectomía la menos viable.</p>
LLETZ	3.4											
LEEP	3.3											
Conización	3.3											
Procedimientos ablativos	3.5											
Histerectomía	1.7											
Consideraciones de implementación	<table border="0"> <tr> <td>LLETZ</td> <td>4.1</td> </tr> <tr> <td>LEEP</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>Conización</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>Procedimientos ablativos</td> <td>4.1</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía</td> <td>3.3</td> </tr> </table>	LLETZ	4.1	LEEP	4.0	Conización	3.8	Procedimientos ablativos	4.1	Histerectomía	3.3	<p>Aunque la evidencia evaluó los procedimientos con láser, el panel consideró que esa tecnología aún no se encuentra disponible en el país de forma suficiente como para justificar una recomendación.</p> <p>Los expertos señalaron problemas de acceso a las tecnologías y requerimientos de capacitación de los profesionales que realizan los tratamientos como principales dificultades. En puntajes todas las alternativas se consideraron similares, excepto por histerectomía considerada menor. Una barrera adicional del cono con bisturí es la necesidad de hospitalizar la paciente.</p>
LLETZ	4.1											
LEEP	4.0											
Conización	3.8											
Procedimientos ablativos	4.1											
Histerectomía	3.3											

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Síntesis	El balance clínico fue el criterio más importante en la justificación de las recomendaciones, pese a la calidad global de la evidencia y las consideraciones sobre el uso de recursos. La histerectomía, pese a la ausencia de evidencia, fue considerada por los expertos como una intervención que debe entrar en desuso debido a la existencia de otras alternativas con efectividad similar y su gran inbalance riesgo-beneficio, donde los efectos no deseables (principalmente la pérdida de la fertilidad) superan los beneficios obtenidos.	

 RECOMENDACIÓN 4.3.1	Se sugiere realizar procedimientos escisionales con radiofrecuencia en mujeres con diagnóstico de lesión de alto grado (NIC 2 - 3) con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 4.3.2	Se sugiere realizar conización clásica con bisturí frío en mujeres con diagnóstico de lesión de alto grado (NIC 2 - 3) donde los procedimientos con radiofrecuencia no estén disponibles; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	No se recomienda realizar histerectomía para el tratamiento de mujeres con lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3) en ausencia de otra patología de base; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.

Detalles de la recomendación

La elección del procedimiento escisional con radiofrecuencia (tipo I, II o III) dependerá de los hallazgos a la colposcopia diagnóstica. El panel promueve el uso de la nueva nomenclatura para los procedimientos en lugar de la antigua (LEEP, LLETZ).

El hallazgo de una lesión con compromiso extenso de vagina es la principal condición de base que justifica considerar la histerectomía como tratamiento de una lesión de alto grado (NIC 2 - 3). La existencia de dificultades técnicas insalvables para realizar cualquier procedimiento escisional (incluyendo cono con bisturí) con franca amenaza a la oportunidad de atención en caso de remitir a la paciente a otro centro asistencial también justifican considerar la histerectomía como opción terapéutica, siempre y cuando esté disponible y sea realizada por personal capacitado.

Consideraciones de subgrupos

En la pregunta original se planteó generar recomendaciones separadas para pacientes mayores

y menores de 25 años. Sin embargo, el panel consideró que los beneficios del tratamiento y la naturaleza no radical de las intervenciones recomendadas no hacen necesaria esta división. El impacto de la intervención y los riesgos de no tratar deben discutirse con las pacientes sin paridad satisfecha.

Necesidades de investigación

Se requiere un gran estudio de cohorte prospectiva para medir los desenlaces de eficacia y seguridad de las pacientes en nuestro medio tratadas por lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3).

3.4.4 Resumen de la evidencia: seguimiento pos-tratamiento de una lesión de alto grado

Se encontró una revisión sistemática publicada por Kocken *et al*, la cual abarcó 8 estudios de cohorte prospectivas que evaluaron diferentes pruebas de seguimiento contra un estándar de oro histológico seis meses después del tratamiento. La calidad de la revisión fue alta, con un AMSTAR DE 9/11. No se encontró evidencia para desenlaces directos.

3.4.4.1 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia fue considerada baja debido al diseño de los estudios incluidos, sin presentarse otras condiciones para subir o bajar la calidad de la evidencia.



3.4.4.2 Resumen de resultados

Tras meta-analizar los ocho estudios, la citología tuvo una sensibilidad de 79% (IC 95% 72 a 85) con una especificidad de 81% (IC 95% 74 a 86). La prueba de VPH tuvo mejor sensibilidad (92%, IC 95% 87 a 96) y una especificidad de 76% (IC 95% 67 a 84). El cotesting (usar en paralelo tanto la prueba de ADN-VPH como la citología) no modificó significativamente las características operativas, con una sensibilidad y especificidad de 95% (IC 95% 91 a 98) y 67% (IC 95% 60 a 74) respectivamente.

3.4.4.3 De la evidencia a la recomendación: seguimiento pos-tratamiento de una lesión de alto grado

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balace de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de seguimiento con prueba de ADN-VPH	El rendimiento de las pruebas de ADN-VPH comparado con la citología la hacen la mejor opción en términos de balance clínico. No obstante, los expertos enfatizaron que el seguimiento debe hacerse en mujeres con márgenes operatorios negativos. El panel no llegó a un consenso sobre la conducta a tomar en caso de márgenes positivos.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Baja	La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al diseño de los estudios que hacen parte del bloque de evidencia.

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Valores y preferencias	A favor de la prueba de ADN-VPH	Al igual que en el escenario de tamización, las mujeres prefieren las pruebas de ADN-VPH sobre la citología. No obstante, la ansiedad generada por una potencial persistencia de la enfermedad podría motivar a las pacientes a buscar controles más frecuentes, lo que actuaría en contra del esquema propuesto para las pruebas de ADN-VPH.
Uso de recursos	A favor de la citología	Aunque en la encuesta pre-consenso los expertos consideraron que la citología era la alternativa con menor impacto en los recursos, es probable que una evaluación económica favorezca la prueba ADN-VPH así como ocurrió en el escenario de tamización.
Consideraciones de implementación	A favor de la citología	La infraestructura para la citología es más disponible en el país que la de la prueba ADN-VPH, la cual requiere equipo e insumos especializados
Síntesis	A pesar de no ser favorecida por las consideraciones de recursos e implementación, el balance clínico en términos de una mayor detección de pacientes con persistencia o progresión justifica una recomendación débil a favor de las pruebas ADN-VPH.	

RECOMENDACIÓN 4.4.1	Se sugiere realizar pruebas de ADN-VPH cada año para el seguimiento de una paciente previamente tratada por una lesión de alto grado (NIC 2 - 3) y con márgenes quirúrgicos negativos (borde interno, vértice y cubo); con el fin de detectar persistencia o progresión de la lesión. El seguimiento debe realizarse hasta obtener un resultado negativo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 4.4.2	Se sugiere realizar citología cada seis meses para el seguimiento de una paciente previamente tratada por una lesión de alto grado (NIC 2 - 3) y con márgenes quirúrgicos negativos (borde interno, vértice y cubo) en caso que la prueba de ADN-VPH no se encuentre disponible; con el fin de detectar persistencia o progresión de la lesión. El seguimiento debe realizarse hasta obtener resultados negativos consecutivos durante dos años.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Detalles de la recomendación

Un resultado positivo en la prueba ADN-VPH amerita verificación con colposcopia, raspado endocervical y biopsia exocervical según los hallazgos. Si el resultado es negativo la paciente continúa con el esquema de tamización poblacional indicado para su edad y zona geográfica.

Se considera un resultado positivo en la citología el hallazgo de ASCUS o peor. La conducta ante la citología positiva es la misma que ante una prueba de ADN-VPV positiva. Si la citología es negativa por dos años la paciente continúa con el esquema de tamización poblacional indicado para su edad y zona geográfica.

Necesidades de investigación

Se requiere un gran estudio de cohorte prospectiva para medir los desenlaces de eficacia y seguridad de las pacientes en nuestro medio tratadas por lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3).

Referencias

1. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA [Internet]. 2002 Apr 24 [cited 2014 Dec 9];287(16):2114–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966386>
2. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. Br J Cancer [Internet]. 2003 Jul 7 [cited 2014 Dec 9];89(1):101–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2394204&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Schiffman M, Adriansa ME. ASCUS-LEI-BG Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. Acta Cytol [Internet]. [cited 2014 Dec 9];44(5):726–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015972>
4. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2003 Jun [cited 2014 Dec 9];188(6):1406–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824970>
5. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LEI-BG Pap results. J Low Genit Tract Dis [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Dec 9];17(5 Suppl 1):S43–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3637971&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD001318.
7. Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2014;289(1):85-99.
8. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, Berkhof J, Ket JCF, Helmerhorst TJM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol [Internet]. 2012 May [cited 2014 Dec 9];125(2):500–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266548>

3.5 Tratamiento de adenocarcinoma *in situ*

- 5 En mujeres con resultado de biopsia de adenocarcinoma *in situ* ¿Cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, Traquelectomía, histerectomía, braquiterapia) para prevenir la progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de adenocarcinoma <i>in situ</i>	Procedimientos de escisión (LETZ, LEEP, cubo endocervical)	Curación
	Traquelectomía	Persistencia
	Conización con bisturí	Regresión
	Histerectomía	Progresión
	Braquiterapia	Supervivencia
		Calidad de vida
		Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.

3.5.1 Introducción

El cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar de los tumores malignos en la mujer con cerca de 528.000 casos nuevos en el mundo (año 2012), de ellos el 85% ocurre en países en vía de desarrollo, en donde la mortalidad por esta causa es igualmente alta (88% de las muertes por esta causa) (27).

De los carcinomas de cuello uterino la gran mayoría (80 a 90 %) corresponden al tipo escamo-celular, y entre un 10 a 20% a adeno-carcinomas (28), siendo los otros tipos histológicos muy poco frecuentes. Esta proporción se ha visto incrementada a través del tiempo a favor de los adeno-carcinomas y para explicarlo se han propuesto varias teorías como el aumento en el uso de anticonceptivos orales (29), la mayor prevalencia de infecciones por virus del papiloma humano, la deficiencia de los métodos de tamización disponibles para detectar anomalías glandulares e incluso la falta de entrenamiento de los cito-tecnólogos y patólogos en este tipo de lesiones. Por otra parte al comparar la mortalidad por los dos tipos histológicos se encuentra que esta tasa ha disminuido en los carcinomas escamo-celulares, pero no así en los adenocarcinomas, en donde ha permanecido estable (29-31). Por esto es un gran reto poder hacer una detección de este tipo de lesiones en una etapa precancerosa con los métodos propuestos actualmente para la tamización (pruebas moleculares, citología en base líquida).

Al igual que los carcinomas escamocelulares, el principal factor de riesgo para que se desarrolle un adeno-carcinoma es la infección persistente por el mismo tipo de virus, siendo los virus más prevalentes en este tipo histológico el 18, 16 y 45 en orden de frecuencia (32).

Se sabe que el adenocarcinoma *in situ* es el precursor del adenocarcinoma infiltrante del cuello del útero y que la edad en que se presenta es menor que la del carcinoma escamo-celular, por lo que lo encontraremos en una época en que las mujeres muy probablemente tienen deseos de fertilidad. Clásicamente el tratamiento del adenocarcinoma *in situ* ha sido la histerectomía basados en el riesgo de multifocalidad de la lesión, el riesgo de un carcinoma oculto y que los márgenes negativos no fueran garantía suficiente de para descartar recaídas. Sin embargo los estudios han mostrado que el riesgo de multifocalidad es menor del 15% y que los márgenes negativos en una conización tienen un alto valor predictivo de la eficacia del tratamiento (33,

34).

Por esto es muy importante orientar en forma adecuada los métodos diagnósticos y también reevaluar el tratamiento con métodos menos radicales para la preservación de la fertilidad de mujeres más jóvenes pero que a su vez puedan garantizar la curación de la enfermedad, y reservar la histerectomía para las pacientes con paridad satisfecha.

3.5.2 Resumen de la evidencia

Para responder esta pregunta, una búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) fue realizada. El informe de la búsqueda se muestra en el Anexo 3. Solo una GPC reportó evidencia para la pregunta en cuestión.

La GPC corresponde a una guía de la OMS, publicada en 2014, específicamente sobre tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical 2–3 y adenocarcinoma *in situ*, reportando evidencia sobre la comparación LLETZ versus bisturí frío, intervenciones de interés para la presente guía. Para responder a la pregunta de adenocarcinoma *in situ*, la OMS realizó una búsqueda en Embase y Medline, que arrojó un total de 3888 estudios, 50 revisados a texto completo y 13 finalmente incluidos (9).

Dada la ausencia de evidencia para otras intervenciones de interés como traquelectomía, braquiterapia e histerectomía, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura dirigida a revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados, encontrándose 433 estudios que fueron tamizados por 3 revisores, dos expertos clínicos y un metodólogo, sin encontrar evidencia que evaluara dichas intervenciones. La estrategia se presenta en el Anexo 4 y el flujograma de estudios encontrados, incluidos y excluidos en el Anexo 5 - Figura A5.8.

Como fuente adicional, una revisión sistemática fue referida por un experto clínico y fue evaluada y revisada en detalle respecto al interés de la pregunta.

3.5.3 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia fue evaluada mediante el uso de la metodología GRADE. La calidad de las GPC fue evaluada con el instrumento AGREE II para determinar las GPC a ser incluidas. La revisión sistemática fue evaluada con la herramienta AMSTAR.

GPC

La evaluación de las GPC fue realizada por 4 metodólogos como evaluadores independientes, uno de ellos además experto clínico. La calidad fue adecuada (Ver Anexo 3), por lo que fue seleccionada dentro de este proceso. La mayoría de los puntajes estuvieron por encima de 80%, excepto para el dominio de aplicabilidad, en donde el puntaje fue de 56%.

Estudios integrativos

La revisión sistemática incluida mostró una muy baja calidad, con un AMSTAR de 1/11. Solo se consideró cumplido el planteamiento a priori y adecuado de la pregunta de investigación (10). Debido a la calidad inadecuada, y frente a la ausencia de otra evidencia, los estudios primarios que hicieron parte de esta revisión fueron extraídos e incorporados como evidencia por aparte.

Las características de la revisión se muestran en la tabla 3.4.

Tabla 3-4 Características de la revisión incluida para adenocarcinoma in situ

Autor, Año	Estudios	Diseño	Participantes	Rangos de edad	Intervenciones	Desenlaces
Baalbergen, 2014	41	3 estudios prospectivos 38 estudios retrospectivos	Total: 2177	25-44 años	Fueron contempladas la conización con bisturí frío o cono clásico, LLETZ, LEEP e Histerectomía. Solo se encontró evidencia para: Conización radical (35 estudios) Conización con márgenes positivas (37 estudios)	Lesiones residuales (35 estudios) Bordes de corte (1 estudio) Recurrencia de la enfermedad (37 estudios)

3.5.4 Resumen de resultados

La tabla GRADE tomada de la GPC de la OMS y la elaborada para esta pregunta a partir de la revisión se presentan en el anexo 7 – Tablas A7.20 y A7.21.

Comparación 1: Conización clásica o con bisturí frío comparada con LEEP

La conización clásica fue sugerida sobre la conización LEEP en mujeres con adenocarcinoma *in situ* confirmado histológicamente por la GPC de la OMS. Esta recomendación se basa en evidencia de muy baja calidad debido a que no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados, y hace que las comparaciones, tanto para los desenlaces positivos como para los eventos adversos y posibles daños entre las dos intervenciones, no sean precisos. Otras razones para considerar la evidencia insuficiente fueron los tamaños de muestra pequeños, desenlaces no medidos como daños a órganos vecinos, hemorragia grave, recurrencia de adenocarcinoma *in situ*, entre otros, desenlaces propuestos por el panel de expertos.

Desenlace 1: Recurrencia de la enfermedad

Siete estudios observacionales analizados por la guía de la OMS no encontraron diferencias en la recurrencia de adenocarcinoma *in situ* al comparar conización clásica en comparación con LEEP (RR 1.56, IC95% 0.64 a 3.52). El cáncer invasivo fue más frecuente en el grupo de LEEP, pero sin significación estadística (RR 2.43, IC95% 0.52 a 9.18).

Desenlace 2: Adenocarcinoma invasor

Tres estudios observacionales con un total combinado de 264 pacientes no encontraron diferencias estadísticamente significativas para este desenlace al comparar LEEP con conización con bisturí (RR 2,43, IC95% 0.52 a 9.18).

Desenlace 3: Abortos y partos prematuros

La evidencia de un estudio observacional con 49 pacientes no encontró diferencias en los desenlaces de parto prematuro (OR 0.71, IC95% 0.03 a 16.06) y aborto espontáneo (OR 1.38, IC95% 0.23 a 8.13) al comparar LEEP y conización.

Comparación 2: Conización con bisturí frío comparada con LLETZ

La revisión sistemática de Baalbergen (10) evaluó estas intervenciones para los desenlaces de bordes de la lesión y enfermedad recurrente.

Desenlace 1: Márgenes positivos

Un total de 16 estudios transversales con 1159 pacientes mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de márgenes positivos, siendo mayor en las pacientes tratadas con LLETZ (OR 0.42, IC95% 0.32 a 0.55) (Tabla A7.21).

La revisión reporta adicionalmente los resultados de múltiples estudios que describen la enfermedad residual y la recurrencia de la enfermedad de acuerdo con la positividad de los márgenes de resección. La combinación estadística de los resultados no fue ponderada y no se realizaron pruebas de hipótesis para la comparación de las frecuencias. El grupo aceptó estos estudios como evidencia indirecta de muy baja calidad para la generación de la recomendación.

Información de 35 estudios mostró que después de la realización de una conización en la que los márgenes de resección son negativos (libres de adenocarcinoma *in situ*) la enfermedad residual en la pieza quirúrgica del recono o en el útero se presentó en un 16,5% de los casos, con un 0.6% de enfermedad infiltrante. Por otro lado, cuando los márgenes fueron positivos, la frecuencia fue del 49.3%, con un 5.9% de enfermedad infiltrante. Respecto a la recurrencia, ésta fue más frecuente luego de una conización con márgenes positivos (17%) comparada con márgenes negativos (3%).

En la misma revisión indican de forma narrativa que la recurrencia reportada de la enfermedad oscila entre 9 y 29% luego de tratamiento con LLETZ, respecto a un rango de 6% a 11% posterior a un cono clásico.







Para los desenlaces de supervivencia, calidad de vida, y eventos adversos tales como hemorragia e infección, no se encontró evidencia ni en la revisión ni en la guía.

3.5.5 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de la conización clásica	La evidencia mostró una ventaja a favor de la conización clásica en el desenlace márgenes positivos. Los resultados en otros desenlaces no fueron concluyentes.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia fue muy baja debido al diseño de los estudios (descriptivos), así como a imprecisión importante.

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Valores y preferencias	Alta variabilidad	<p>Al igual que en el escenario de lesión escamosa de alto grado, la paridad determina la preferencia de las pacientes sobre los procedimientos a elegir: cuando hay paridad satisfecha las mujeres prefieren los procedimientos que maximicen la curación. En el contexto específico del adenocarcinoma <i>in situ</i>, el conocimiento de un peor pronóstico asociado a esta lesión haría que las pacientes prefieran las opciones radicales.</p> <p>Por otro lado, cuando no hay paridad satisfecha, el riesgo de complicaciones obstétricas en futuras gestaciones es el desenlace de principal interés, seguido por la curación.</p>
Uso de recursos	<p>LLETZ 3.4</p> <p>LEEP 3.3</p> <p>Conización 3.3</p> <p>Procedimientos ablativos 3.5</p> <p>Histerectomía 1.7</p> <p>Braquiterapia 1.7</p>	<p>Los expertos consideraron que las distintas intervenciones son similares en costos, excepto por histerectomía y braquiterapia.</p> <p>Aunque no se vio reflejado en los puntajes, la conización clásica requiere sala de cirugía y anestesia, lo que la hace más costosa que las alternativas de asa.</p>
Consideraciones de implementación	<p>LLETZ 4.1</p> <p>LEEP 4.0</p> <p>Conización 3.8</p> <p>Procedimientos ablativos 4.1</p> <p>Histerectomía 3.3</p> <p>Braquiterapia 2.8</p>	<p>Los procedimientos ablativos y los escisionales con asa fueron identificados como aquellos más fáciles de implementar, seguidos por la conización clásica (que tiene una barrera adicional por el requerimiento de anestesia y sala de cirugía). La histerectomía y la braquiterapia fueron las menos favorecidas en este dominio.</p> <p>La conización clásica permite un estudio patológico detallado de los márgenes de sección a comparación de las otras técnicas, en donde el efecto térmico puede dificultar la interpretación del patólogo.</p>

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Síntesis.	<p>A pesar de las dificultades en la implementación y el mayor uso de recursos, el impacto en los márgenes de resección fue considerado por el panel como criterio suficiente para justificar una recomendación a favor de la conización clásica, dado el peso dado al riesgo de recaída derivado de los márgenes positivos. El cono con bisturí frío se consideró equivalente al LEEP en eficacia, pero el primero fue preferido por el panel debido a que éste permite un estudio patológico detallado de las márgenes de resección, aspecto crucial para la conducta subsecuente y el pronóstico.</p> <p>No obstante, el panel enfatizó que, a pesar de la falta de evidencia directa, la histerectomía sigue siendo el manejo estándar en nuestro medio dado el alto riesgo de enfermedad residual posterior a una conización, incluso con márgenes negativos. Por ende, la conización debe reservarse a aquellos casos en donde la mujer desee conservar su fertilidad, siempre y cuando los márgenes de sección y el raspado endocervical sean negativos para neoplasia.</p>	

 RECOMENDACIÓN 5.1	Se sugiere usar conización diagnóstica con bisturí más raspado del endocervix residual para orientar el manejo de mujeres con sospecha de adenocarcinoma <i>in situ</i> ; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer histerectomía abdominal total para el manejo de mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> y paridad satisfecha; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer braquiterapia en las mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> y paridad satisfecha en las que la histerectomía presente contraindicaciones absolutas; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer observación estricta (seguimiento con prueba ADN-VPH y raspado endocervical) a las mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> sin paridad satisfecha, quienes tras la conización diagnóstica estén libres de adenocarcinoma <i>in situ</i> tanto en los bordes quirúrgicos como en el raspado endocervical; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer re-conización con bisturí frío en mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> sin paridad satisfecha quienes tras la conización diagnóstica presenten adenocarcinoma <i>in situ</i> en los bordes quirúrgicos o en el raspado endocervical; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.

Detalles de la recomendación

La observación estricta con prueba de ADN-VPH y raspado endocervical debe realizarse cada seis meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año hasta que la mujer declare satisfecha su paridad, momento en el cual se debe discutir el tratamiento con histerectomía.

Durante el seguimiento estricto, un resultado positivo a la prueba de ADN-VPH con raspado endocervical negativo debe ser remitido a colposcopia.

Durante el seguimiento estricto, el hallazgo de adenocarcinoma (*in situ* o infiltrante) al raspado endocervical debe ser evaluado por ginecología oncológica para definir la conducta, independiente del resultado de la prueba de ADN-VPH.

Es necesario discutir con la paciente la factibilidad de realizar una reconización en los casos que esté indicado, dado el alto riesgo de persistencia, recaída o progresión.

Necesidades de investigación

Se requiere un gran estudio de cohorte prospectiva para medir los desenlaces de eficacia y seguridad de las pacientes en nuestro medio tratadas por adenocarcinoma *in situ*. Adicionalmente, se requieren estudios que validen el desempeño diagnóstico de las pruebas de ADN-VPH en el seguimiento de un adenocarcinoma *in situ*.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014.
2. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer*. 1998;75(4):536-45.
3. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, Shera K, McKnight B, Carter JJ, et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(3):171-7.
4. Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet*. 2001;357(9267):1490-3.
5. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):97-105.
6. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2013;132(4):854-67.
7. Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsell MF, Wallbillich JJ, Brown J, et al. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):513-6.
8. Kim ML, Hahn HS, Lim KT, Lee KH, Kim HS, Hong SR, et al. The safety of conization in the management of adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol*. 2011;22(1):25-31.
9. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma *in situ* [Internet]. World Health Organization; 2014 [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206775/>
10. Baalbergen A, Helmerhorst TJM. Adenocarcinoma *in situ* of the Uterine Cervix—A Systematic Review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014;24(9):1543-8 10.097/IGC.000000000000260.

3.6 Tratamiento de NIC en mujeres embarazadas

- 6 En mujeres embarazadas con resultados de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado (NIC 1, 2 y 3), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) y cáncer invasivo?

Estructura PICO

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres embarazadas con resultados de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado (NIC 1, 2 y 3)	No realizar procedimientos	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Supervivencia
		Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5 – fluoracilo, ácido tricloroacético)	Remisión Progresión Curación
		Observación con esquema de seguimiento con colposcopia	Persistencia Calidad de vida
		Observación con esquema de seguimiento con citología	Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, aborto, parto prematuro, infecciones
		Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN – VPH	
		Observación y re-evaluación posparto	

3.6.1 Introducción

El cáncer de cuello uterino es el más frecuentemente diagnosticado durante el embarazo, se han reportado tasas que oscilan entre 1 a 12 por 10000 embarazos. Del total de citologías reportadas como anormales, aproximadamente el 5% a 8% corresponden a mujeres embarazadas. Varios estudios reportan que de las displasias diagnosticadas durante el embarazo, un 10% a 70% regresan, un 25 a 47% progresan, un 3% a 30% progresan y entre 2% a 11% progresan a carcinoma invasivo en el postparto (1-3).

En general, las lesiones precancerosas del cuello uterino en el embarazo pueden ser manejadas como en las no embarazadas. La recomendación actual es manejo expectante soportado en que usualmente el NIC no progresa a Ca invasivo, la regresión espontanea luego del parto es relativamente común y el tratamiento durante el embarazo se asocia con una alta probabilidad de complicaciones tales como hemorragia, aborto, parto pretérmino y resección incompleta de la lesión (4, 5).

El manejo expectante plantea varios problemas: 1. Los datos sobre la evolución espontánea de una neoplasia intraepitelial durante el embarazo son muy diversas. 2. Una proporción importante de pacientes se pierden del seguimiento después del parto, lo que resultaría en que lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) que pueden progresar a carcinoma invasivo no son detectadas ni tratadas y 3. La sobrevida de las pacientes con Carcinoma invasivo que son diagnosticadas en el postparto es menor que las diagnosticadas antes del embarazo (1, 3).

El manejo quirúrgico en el embarazo esta reservado para aquellas lesiones de alto grado (NIC 2

- 3) en las cuales no se puede excluir una enfermedad microinvasiva o para establecer un diagnóstico que oriente la vía del parto. Debido al alto riesgo de complicaciones la conización con bisturí rara vez se realiza y como alternativa se ha propuesto la conización LLETZ. Sin embargo, la literatura es limitada, y hay pocas publicaciones que reportan el uso de LLETZ durante el embarazo; esos reportes muestran que es un procedimiento seguro en términos de complicaciones intraoperatorias o postoperatorias (4, 6, 7).

El diagnóstico y manejo de la neoplasia intraepitelial del cérvix durante el embarazo esta cambiando por lo que con la presente GPC nos proponemos orientar al personal de salud sobre cual es el manejo más adecuado en cuanto a eficacia y seguridad de las pacientes diagnosticadas con lesiones precancerosas durante el embarazo.

3.6.2 Resumen de la evidencia

Dentro de las GPC evaluadas se encontraron dos recomendaciones sobre esta población de estudio en la guía de práctica clínica de la OMS (8), evaluada como una guía de calidad aceptable de acuerdo con el sistema AGREE . Esta guía sugiere diferir la crioterapia hasta después del embarazo, pero sugiere iniciarla en mujeres en quienes el estatus de embarazo es desconocido o en quienes no hay evidencia clínica de embarazo. Estas recomendaciones son condicionales con niveles de evidencia muy bajos, provenientes de estudios observacionales, con comparaciones indirectas (pacientes con carcinoma ductal *in situ*), algunos sin grupos de comparación y con estimaciones del efecto imprecisas.

Por lo tanto se realizó una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas o metanálisis que evaluaran procedimientos de escisión, ablativos o métodos de observación y seguimiento en mujeres embarazadas con lesión intraepitelial escamosa de alto y bajo grado. La estrategia se presenta en el Anexo 4. El flujograma que representa los estudios encontrados se presenta en el Anexo 5. Dada la ausencia de estudios relevantes se realizó la misma estrategia de búsqueda para obtener estudios primarios; los resultados se presentan en el Anexo 5.

Los estudios seleccionados para responder esta pregunta son estudios descriptivos retrospectivos tipo serie de casos y prospectivos tipo cohorte de pronóstico. Teniendo en cuenta que no son ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales analíticos, tipo cohortes o casos y controles, la calidad de su evidencia es muy baja o no aceptable. Son presentados en esta sección dado que es la única evidencia disponible para responder esta pregunta clínica.

3.6.2.1 Calidad de la evidencia de estudios primarios

Fueron seleccionados 7 estudios (9-14) y una guía de práctica clínica. Aunque uno de los estudios es presentado en su metodología como caso control (10), es en realidad una serie de casos retrospectiva. Estos estudios presentan la experiencia de distintas instituciones en las que se ha abordado el manejo y/o seguimiento de mujeres embarazadas con diagnóstico de NIC; por lo tanto las preguntas y objetivos abordados por estos estudios se centran en la descripción de la frecuencia de NIC en estos pacientes, aunque algunos de ellos determinan la progresión, persistencia o recurrencia las NIC, sin ser estos sus objetivos principales (no presentados aquí por no ser considerados dentro de la estrategia PICO de la presente guía de práctica clínica). No todos los estudios presentan los criterios de exclusión para la selección de su muestra. Las características de los estudios incluidos se muestra en la Tabla 3.6.1.

Estos estudios fueron elaborados con tamaños de muestras entre 26 y 253 mujeres embarazadas, con edades entre 17 y 42 años, edades gestacionales entre 8 y 32 semanas y seguimientos hasta el nacimiento o hasta 2 años después del parto. La mayoría no realiza comparaciones, excepto el estudio de He et al., 2013 (10) en el que se incluye un grupo de mujeres con cervicitis. Los estudios fueron realizados en China, Alemania, Italia, Estados Unidos, Brasil y Dinamarca. Las intervenciones realizadas fueron citología y colposcopia, test de ADN-VPH, Extirpación amplia con asa de la zona de transformación, conización y cirugía con alta frecuencia.

3.6.2.2 Resumen de resultados

Debido al diseño de los estudios incluidos no se elaboraron tablas GRADE para esta pregunta. Las tablas de evidencia se encuentran en el Anexo 7. Los resultados por comparación se muestran en la Tabla 3.6.2.

Comparación 1: Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización) versus no realización de procedimientos

Tres estudios primarios estudian esta comparación. La extirpación amplia con asa de la zona de transformación (LLETZ) fue evaluada por Shaefer et al., 2012 (7) en 27 mujeres alemanas con una media de edad de 31 años, en edades gestacionales entre las 9 y 20 semanas; 22 con NIC 3, 1 con NIC 2 y dos con cáncer cervical microinvasivo. La LLETZ se realizó bajo anestesia local o regional, empleando Lugol para marcar la cervix, con una duración promedio de 13,3 minutos (rango 5 a 33); usaron fenoterol y magnesio para tocólisis cuando la edad gestacional fue mayor a 17 semanas. Se encontró parto prematuro (parto antes de la semana 37) en 3 pacientes (11,1%). Se encontraron las siguientes complicaciones en el embarazo: incompetencia cervical (2 pacientes), aborto cuatro días después de la LLETZ a las 12 semanas de gestación (1 paciente, quien ya había experimentado un aborto).

La conización fue evaluada en dos estudios. Preti et al., 2009 (11), realizaron un estudio en Brasil con 27 pacientes con lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3), con una edad mediana de 23 años y una edad gestacional media de 15,6 semanas. Practicaron conización y cerclaje a 4 pacientes. Una de ellas presentó parto prematuro (semana gestacional 32).

Preti et al., 2009 (11), también llevaron a cabo intervenciones en las pacientes después del embarazo (media 13,9 semanas): 13 pacientes fueron llevadas a cirugía de alta frecuencia y 10 a conización con bisturí eléctrico monopolar. Se observó regresión en 2 pacientes (7,4%: cervicitis aguda y metaplasia escamosa).

Fambrini et al., 2007 (12) realizaron un estudio en Italia en el que evaluaron 26 mujeres, con NIC 3, con una media de edad de 32,3 años y una edad gestacional de 14,2 semanas. Evaluaron la conización CO₂. No encontraron abortos e infecciones; encontraron un parto prematuro y persistencia en 2 pacientes (7,7%).

Comparación 2: Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)

Ninguno de los estudios de la evidencia seleccionada cubre esta intervención.

Comparación 3: Observación con esquema de seguimiento con colposcopia (intervalos)

Todos los siete estudios evaluados se realizó evaluación y seguimiento con colposcopia y citología.

Wu et al., 2014 (9) evaluaron 253 pacientes en China, con una edad media de 28,8 años y una edad gestacional media de 27 semanas, con diagnóstico de NIC (124, 49 y 65 pacientes para los grados 1 a 3). El seguimiento fue realizado cada 8 a 12 semanas después del diagnóstico patológico, hasta 6 y 12 semanas después del parto. Encontraron progresión, durante el embarazo, en NIC 1 en un 3,23% (3 a NIC 2 y una a NIC 3) y en NIC 3 en 6,67% (2 a carcinoma escamoso). Después del parto la progresión fue del 8,9% en pacientes con NIC 1, 8,7% en NIC 2 y 3,2% en NIC 3. Después del parto la reversión fue encontrada en el 52% en NIC 1, 27% en NIC 2 y 30% en NIC 3.

Kaplan et al., 2004 (13) evaluaron 157 pacientes, en Estados Unidos, con una edad media de 26 años, con lesión intraepitelial escamosa de bajo y de alto grado (LEI-BG y LEI-AG respectivamente). La intervención fue colposcopia y citología. La primera colposcopia fue realizada al final de segundo trimestre o a comienzos del tercero, con repetición cada trimestre o según indicaciones clínicas. Las pacientes fueron evaluadas de acuerdo con historia previa o no de LEI-BG o LEI-AG. Observaron regresión de LEI-BG a normal en el 62%, persistencia en el 32% de LEI-BG y 19% de LEI-AG y progresión en el 6% y 2,3% para LEI-BG y LEI-AG respectivamente.

Pelle et al., 2000 (14), evaluaron 182 pacientes, en Dinamarca, con una media de edad de 28 años, quienes tenían las siguientes anomalías citológicas: displasia leve, moderada, severa o carcinoma *in situ*. Estas pacientes recibieron citología y colposcopia repetidas en el embarazo, cada 4 a 6 semanas dependiendo de la severidad sospechada de la lesión. Hicieron una reevaluación 8 semanas después del parto. Fue encontrada regresión en el 25%, persistencia en el 47% y progresión en el 28%.

Comparación 4: Observación con esquema de seguimiento con citología (intervalos)

Las comparaciones descritas en esta sección son esquemas de seguimiento versus no intervención. Ningún estudio evaluado hace seguimiento con citología únicamente, sino en combinación con colposcopia, constituyendo evidencia indirecta. Ver resumen sobre la colposcopia en apartado anterior.

Comparación 5: Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH (intervalos)

Solamente en el estudio de He et al., 2013 (10), realizado con 108 mujeres de China, con una edad promedio de 29,5 años y edad gestacional entre 13 y 32 semanas, con NIC 1 (39 pacientes), 2 (21 pacientes), 3 (28 pacientes) o cervicitis (20 pacientes), realizó test de ADN-VPH junto con biopsia dirigida por colposcopia. Los pacientes con NIC 1 y 2 fueron evaluados cada 12 semanas mientras que los pacientes con NIC 3 fueron evaluados cada 8 semanas. Estos autores encontraron más partos prematuros en los grupos con NIC en comparación con el grupo con cervicitis, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,020$, no reportan el número en cada grupo).

Comparación 6: Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN (intervalos)

Ninguno de los estudios de la evidencia seleccionada cubre esta intervención.

Tabla 3-5 Características de los estudios incluidos sobre el manejo de NIC en mujeres embarazadas

Estudio / Año / País	Diseño	Población					Intervención	Comparación	Desenlaces
		N	Edad	Edad gestacional (semanas) al tratamiento	Diagnóstico	Seguimiento			
Wu et al., 2014 (36) China	Estudio de pronóstico (cohorte prospectiva)	253	28,8 (±4,1)	Media: 27 (±2)	NIC 1: 124 NIC 2: 49 NIC 3: 65	Hasta 6 a 12 semanas después del parto	Citología + Colposcopia + Biopsia	Sin grupo de comparación	Progresión durante el embarazo NIC 1: 3,23% (3 a NIC 2, 1 NIC 3) NIC 2: 0% NIC 2: 6,67% (2 a carcinoma escamoso)
He et al, 2013 (37) China	Serie de casos retrospectiva reportada como estudio de casos y controles	108	29,5 (±3,7)	Rango: 13-32	NIC 1: 39 NIC 2: 21 NIC 3: 28 Cervicitis: 20	Hasta el parto. Una vez cada 12 semanas para NIC 1 y 2 y una vez cada 8 semanas para NIC 3	Biopsia dirigida por colposcopia más test de ADN-VPH	Grupo de mujeres embarazadas con cervicitis según colposcopia	Desenlaces perinatales: prematuridad Mayores en grupos NIC que en cervicitis (p=0,020).

Estudio / Año / País	Diseño	Población					Intervención	Comparación	Desenlaces
		N	Edad	Edad gestacional (semanas) al tratamiento	Diagnóstico	Seguimiento			
Schaefer et al., 2012 (38) Alemania	Serie de casos	27	31,9 (±4,0)	Mediana: 13 (rango: 9-20)	NIC 2: 1 NIC 3: 22 Cáncer cervical microinvasivo: 2	No reportado	Extirpación amplia con asa de la zona de transformación ASA (LLETZ)	Sin grupo de comparación	Parto prematuro: 3 pacientes (11,1%) (definido como parto antes de la semana 37). Complicaciones en el embarazo: 2 pacientes con incompetencia cervical, 1 aborto cuatro días después de la LLETZ a las 12 semanas de gestación (ya había experimentado un aborto).

Estudio / Año / País	Diseño	Población					Intervención	Comparación	Desenlaces
		N	Edad	Edad gestacional (semanas) al tratamiento	Diagnóstico	Seguimiento			
Preti et al., 2009 (39) Brasil	Estudio descriptivo retrospectivo	27	23 (mediana, rango: 19 a 35)	Media: 15,6 (rango: 8 a 27)	Lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3)	Hasta dos años después del tratamiento realizado luego del parto	Conización y cerclaje (durante la gestación). Cirugía de alta frecuencia y conización con bisturí eléctrico monopolar (después de la gestación, 13,9 semanas postparto):	Sin grupo de comparación	Parto prematuro: 1 de 4 pacientes con tratamiento durante la gestación. Regresión: 2 pacientes (7,4%) con tratamiento luego de la gestación.
Fambrini et al., 2007 (40) Italia	Estudio descriptivo retrospectivo	26	32,3 (rango 22 a 41)	14,2 (rango 10 a 18)	NIC 3	Media: 18 meses (rango 3 a 42) después del parto.	Conización CO ₂ .	Sin grupo de comparación	Abortos/infecciones: 0 Parto prematuro: 1 Persistencia: 2 (7,7%)

Estudio / Año / País	Diseño	Población					Intervención	Comparación	Desenlaces
		N	Edad	Edad gestacional (semanas) al tratamiento	Diagnóstico	Seguimiento			
Kaplan et al., 2004 (41) Estados Unidos	Estudio descriptivo retrospectivo	157	26 (18 a 36 años)	No reportada	LEI-BG y LEI-AG	6 a 8 semanas posparto y 5 años	Citología más colposcopia	Sin grupo de comparación	Regresión: LEI-BG a normal: 80 (62%) LEI-AG: 0 (0%) Persistencia: LEI-BG: 41 (32%) LEI-AG: 25 (19%) Progresión: LEI-BG: 8 (6%) LEI-AG: 3 (2,3%)
Palle et al., 2000 (42) Dinamarca	Estudio descriptivo retrospectivo	182	28 (rango 17 a 42)	No reportada	Anormalidades citológicas: Displasia leve, moderada o severa o carcinoma <i>in situ</i>	Hasta 8 semanas después del parto	Citología más colposcopia	Sin grupo de comparación	Regresión: 35 de 142 (25%) Persistencia: 67 de 142 (47%) Progresión: 40 de 142 (28%)





Tabla 3-6 Resumen de resultados de los estudios sobre manejo de NIC en mujeres embarazadas

Estudio	Intervención	Edad gestacional	Seguimiento	N	Resultados
Procedimientos de escisión					
Shaefer 2013	LLETZ	9 a 20 semanas	NR	27	Incompetencia cervical: 2 pacientes Aborto: 1 paciente
Preti 2009	Conización	15,6 semanas	NR	27	Parto prematuro: 1 paciente
Fambrini 2007	Conización CO ₂	14,2 semanas	NR	26	Parto prematuro: 1 paciente Persistencia: 2 pacientes (7,7%)
Seguimiento					
Wu 2014	Colposcopia y citología	27 semanas	Cada 8 a 12 semanas	253	Progresión durante el embarazo: NIC 1: 3,23%; NIC 3: 8,7% Progresión después del parto: NIC 1: 8,9%; NIC 2: 8,7%; NIC 3: 30%
Kaplan 2004	Colposcopia y citología	NR	Cada trimestre	157	Regresión: LEI-BG: 62% Persistencia: LEI-BG:32%; LEI-AG:19% Progresión: LEI-BG: 6%; LEI-AG: 2,3%
Palle 2000	Colposcopia y citología	NR	Cada 4 a 6 semanas	182*	Regresión: 25% Persistencia: 47% Progresión: 28%
He 2013	ADN-VPH y biopsia dirigida por colposcopia	13 a 32 semanas	Cada 12 semanas (NIC 1 y 2) Cada 8 semanas (NIC 3)	108	Mayores partos prematuros en pacientes con NIC que en pacientes con cervicitis
NR: No reporta					
* Incluyen pacientes con displasia leve, moderada, severa o carcinoma <i>in situ</i>					

3.6.3 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balace de los desenlaces deseables e indeseables	A favor del seguimiento	El balance clínico tuvo en cuenta las consecuencias negativas sobre el embarazo de las intervenciones, concluyendo que la mejor opción es realizar un seguimiento cuidadoso, tratando de forma inmediata únicamente ante hallazgos de lesión infiltrante o alta sospecha de la misma
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja debido al diseño del bloque de evidencia encontrado (estudios descriptivos retrospectivos). Las recomendaciones generadas se basan en consenso de expertos
Valores y preferencias	A favor del seguimiento	Los expertos clínicos afirman que la mayoría de las mujeres prefiere continuar con su gestación y optarían por las intervenciones que minimicen el riesgo de complicaciones

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
		obstétricas en el curso de la gestación
Uso de recursos	LLETZ 3.4 LEEP 3.3 Conización 3.3 Procedimientos ablativos 3.5 Seguimiento 3.8	Los expertos consideraron que todas las alternativas son aproximadamente equivalentes en términos de uso de recursos, siendo el seguimiento a las lesiones la opción más favorecida
Consideraciones de implementación	LLETZ 4.1 LEEP 4.0 Conización 3.8 Procedimientos ablativos 4.1 Seguimiento 4.0	Los expertos señalaron problemas de acceso a las tecnologías y requerimientos de capacitación de los profesionales que realizan los tratamientos como principales dificultades. En puntajes todas las alternativas se consideraron equivalentes
Síntesis.	<p>El balance clínico, el uso de recursos y las consideraciones de implementación favorecen el seguimiento de las pacientes en circunstancias especiales. No obstante, la calidad de la evidencia y la variabilidad de las preferencias justifican recomendaciones débiles.</p> <p>Las recomendaciones en contra fueron motivadas por la consideración del panel de que el riesgo de complicaciones obstétricas excede los beneficios de las intervenciones. Las recomendaciones a favor, todas condicionadas, se basan en que los beneficios de las intervenciones superan el riesgo de complicaciones obstétricas de las mismas en esos casos específicos.</p>	

RECOMENDACIÓN 6.1	Se sugiere remitir a colposcopia después del primer trimestre del embarazo a las pacientes con citologías ASC-US y test de VPH positivo, ASC-H o mayor; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 RECOMENDACIÓN 6.2	No se sugiere remitir a colposcopia a pacientes embarazadas menores de 25 años tamizadas por fuera del programa regular en quienes se sospeche una lesión de bajo o alto grado, excepto cuando hay sospecha citológica o clínica de carcinoma; con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil en contra</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 RECOMENDACIÓN 6.3	Se sugiere realizar biopsia en mujeres embarazadas únicamente ante los hallazgos de cambios mayores (sospecha de lesión de alto grado (NIC 2 - 3) o infiltración); con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.4	No se sugiere realizar biopsia endocervical de rutina en las mujeres embarazadas con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil en contra</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.5	Se sugiere realizar conización diagnóstica (tradicional o por radiofrecuencia) solamente en los casos en que la biopsia reporte una lesión micro-infiltrante o que colposcópicamente exista una sospecha muy fundamentada de infiltración; con el fin de prevenir la progresión a cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas. En estos casos la decisión dependerá de la edad gestacional, madurez fetal y preferencia de la paciente.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.6	No se sugiere realizar tratamiento durante el embarazo si el diagnóstico histológico es de lesión intra-epitelial de bajo o alto grado; con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Débil en contra</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 6.7	Se sugiere reevaluar a las mujeres gestantes con lesión de bajo o alto grado (NIC 1 – 3) 6 a 8 semanas después del parto con nueva colposcopia y biopsia y de acuerdo a este resultado tomar la decisión terapéutica; con el fin de prevenir la progresión a cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<i>Debil a favor</i>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere el manejo por parte de ginecología oncológica cuando se confirme cualquier grado de infiltración en mujeres gestantes.

Referencias

1. Frega A, Scirpa P, Corosu R, Verrico M, Scarciglia ML, Primieri MR, et al. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and postpartum. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2743-6.
2. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, Miyake T, et al. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery. *Reprod Sci.* 2009;16(11):1034-9.
3. Siegler E, Amit A, Lavie O, Auslender R, Mackuli L, Weissman A. Cervical intraepithelial neoplasia 2, 3 in pregnancy: time to consider loop cone excision in the first trimester of pregnancy? *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(2):162-8.

4. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):3-9.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147-72.
6. Demeter A, Sziller I, Csapó Z, Szánthó A, Papp Z. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(3):207-10.
7. Schaefer K, Peters D, Aulmann S, Sohn C, Eichbaum MH. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(2):141-4.
8. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva: World Health Organization. World Health Organization.; 2011.
9. Wu YM, Wang T, He Y, Song F, Wang Y, Zhu L, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(5):1071-7.
10. He Y, Wu YM, Wang T, Song F, Wang Y, Zhu L. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1237-42.
11. Preti VB, Hatschbach SB, Linhares JC, Guerreiro JA, Minari CL, Maestri CA, et al. [High-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: experience in a service in southern Brasil]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(12):604-8.
12. Fambrini M, Penna C, Fallani MG, Pieralli A, Mattei A, Scarselli G, et al. Feasibility and outcome of laser CO2 conization performed within the 18th week of gestation. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):127-31.
13. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer.* 2004;102(4):228-32.
14. Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):306-10.

3.7 Tratamiento de NIC en mujeres postmenopáusicas

- 7 En mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado (NIC 2 - 3)?

Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1)	Procedimientos de escisión (LLETZ, LEEP, conización)	Supervivencia Remisión Progresión Curación Persistencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infecciones
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia	
	Observación con esquema de seguimiento con citología	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN	

3.7.1 Introducción

Existen insuficientes datos sobre patología de cuello uterino en la mujeres menopáusicas, algunos estudios han comparado los resultados citológicos entre mujeres mayores de 65 años y las de 45 a 64 años encontrándose mayores anomalías en el grupo de 65 años o más (5,1% versus 1,5%) ($p=0,008$); en este estudio, los ASCUS estuvieron presentes en 3,7% en el grupo geriátrico y 0,5% en las postmenopáusicas ($p=0,005$) (1).

La historia natural de la infección por virus de papiloma en estos grupos de edad es también objeto de estudio presentándose tasas significativas, contrario a la creencia que solo las mujeres menores de 35 años tenían tasas elevadas, en esta cohorte más de un tercio de la mujeres presentaban la infección durante un periodo de evaluación de 7 años de estas dos tercios eran por virus de alto riesgo, la importancia de este estudio es que incluye mujeres entre 45 a 64 años para la base y 52 a 71 años en el periodo final de seguimiento (1).

La posibilidad de diagnosticar neoplasia disminuye con la edad, las células del cuello uterino sufren cambios atróficos derivados de la deficiencia estrogénica lo que lleva a plantear retos para el diagnóstico tanto colposcópico como patológico (2,3). Moore et al., 2008, observaron una incidencia del 41% de lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) en mujeres postmenopáusicas que previamente tenían una citología con lesión de bajo grado (NIC 1) o ASCUS, en comparación con una incidencia del 29% en mujeres premenopáusicas (4).

En el estudio de Gilani et al., 2013 se encontró como las mujeres posmenopáusicas que tenían citología con lesión de bajo grado (NIC 1) tuvieron una incidencia de 32,5% de displasias en las biopsias posteriores frente a una incidencia del 55,5% en la cohorte de premenopáusicas. Se observó también un tasa de falsos positivos entre los grupos de premenopáusicas de 33,6% contra

una de 52% de las posmenopáusicas; los autores sugieren que estas tasas se deben a varios factores que incluyen la habilidad de los colposcopistas, la toma de las biopsia y la interpretación de la citología más a hacia lesiones precancerosas. De los falsos positivos (52,5%) casi la mitad (47,6%) carecía de zona de transformación en las biopsias dirigidas y la mayoría de estas eran de múltiples sitios en el cuello uterino, el 83,3% de estas tenía virus de alto riesgo. Concluyen que existen significativas diferencias entre la correlación citohistológica entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas (VPP = 62% versus 38% respectivamente). Sugerimos que esto indica un error de muestreo potencial en la biopsia, tal vez debido a una incapacidad para visualizar la zona afectada en las mujeres menopáusicas debido a la entropía que produce por migración ascendente de la zona de transformación (5).




3.7.2 Resumen de la evidencia

Se realizó una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas de la literatura o metanálisis que evaluaran procedimientos de escisión, ablativos, histerectomía o métodos de observación y seguimiento en mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1). La estrategia se presenta en el Anexo 4. El flujograma que representa los estudios encontrados se presentan en el Anexo 5. Dada la ausencia de estudios relevantes se realizó la misma estrategia de búsqueda para obtener estudios primarios; tampoco se encontraron estudios relevantes.

3.7.3 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de hacer seguimiento con pruebas ADN-VPH	El grupo de expertos balanceó los efectos de los resultados falsos positivos y falsos negativos y se inclinó por un abordaje conservador de estas pacientes con pruebas de ADN-VPH que orienten las acciones posteriores
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La recomendación se basa enteramente en consenso de expertos
Valores y preferencias	A favor de intervención	Los expertos clínicos creen que en este escenario donde la paridad ya no es una variable a tener en cuenta, los efectos psicosociales del diagnóstico y el temor a desarrollar cáncer podrían motivar a las pacientes a elegir procedimientos terapéuticos no conservadores (histerectomía) sobre los esquemas de seguimiento. Una información adecuada por parte del ginecólogo oncólogo sobre los diferentes procedimientos (efectividad y efectos adversos) permitiría orientar a la paciente hacia la elección de alternativas más conservadoras, siempre y cuando se garantice el resultado oncológico.

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Uso de recursos	LLETZ 3.4 LEEP 3.3 Conización 3.3 Histerectomía 1.7 Procedimientos ablativos 3.5 Seguimiento 3.8	Los expertos opinaron que todas las alternativas son aproximadamente equivalentes en términos de uso de recursos, excepto por histerectomía que se consideró la opción de mayor uso de recursos. La opción más favorecida, basada en la información en tamización, es hacer pruebas de ADN-VPH.
Consideraciones de implementación	LLETZ 4.1 LEEP 4.0 Conización 3.8 Histerectomía 3.3 Procedimientos ablativos 4.1 Seguimiento 4.0	Los expertos señalaron problemas de acceso a las tecnologías y requerimientos de capacitación de los profesionales que realizan los tratamientos como principales dificultades. Histerectomía y conización salieron menos favorecidos mientras que el seguimiento, los procedimientos ablativos, el LLETZ y el LEEP fueron mejor puntuados
Síntesis.	El balance clínico y la percepción de los expertos sobre la razón de costo-efectividad favorece el uso de las pruebas de ADN-VPH para la identificación y seguimiento de las pacientes postmenopáusicas con lesión intraepitelial. No obstante, la presencia de algunas barreras de implementación y particularmente la ausencia de la evidencia justifican la emisión de puntos de buena práctica clínica	

 RECOMENDACIÓN 7.1	Se sugiere hacer prueba de ADN-VPH a los 18 meses para el seguimiento de LEI-BG en mujeres postmenopáusicas cuya citología de triage inicial haya sido negativa o ASC-US; con el fin de detectar progresión y orientar la conducta.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	
RECOMENDACIÓN 7.2	Se sugiere hacer conización diagnóstica y terapéutica para el manejo de LEI-BG en mujeres postmenopáusicas cuya citología de triage inicial haya sido ASC-H, LEI-BG o peor; con el fin de prevenir progresión a cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	

Detalles de la recomendación

En el caso de que la mujer haya sido tamizada únicamente con citología y ésta arroje un resultado de ASC-US o LEI-BG, está indicado realizar prueba de ADN-VPH inmediatamente para decidir su remisión a colposcopia.

Si el resultado de la prueba con ADN-VPH de seguimiento es positivo se sugiere realizar procedimiento de escisión (LEEP, Conización); si el resultado es negativo se sugiere continuar con el esquema de tamización recomendado para este grupo de edad.

Implicaciones de investigación

Se requieren estudios descriptivos que muestren el pronóstico de las mujeres postmenopáusicas

luego del diagnóstico de una lesión intraepitelial de bajo grado (NIC 1). Adicionalmente, se requiere evidencia de cualquier tipo para la comparación de las diferentes estrategias de manejo o seguimiento de mujeres postmenopáusicas, o análisis de subgrupos de los estudios actuales que las incluyen.

Referencias

1. Cakmak B, Köseoğlu DR. Comparison of cervical cytological screening results between postmenopausal and elderly women. *Turk Patoloji Derg.* 2014;30(1):38-42.
2. Smith EM, Johnson SR, Ritchie JM, Feddersen D, Wang D, Turek LP, et al. Persistent HPV infection in postmenopausal age women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;87(2):131-7.
3. Vetrano G, Aleandri V, Ciolli P, Scardamaglia P, Pacchiarotti A, Verrico M, et al. Conservative approach to preneoplastic cervical lesions in postmenopause. *Anticancer Res.* 2008;28(6B):3941-4.
4. Moore KN, Bannon RJ, Lanneau GS, Zuna RE, Walker JL, Gold MA. Cervical dysplasia among women over 35 years of age. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):471.e1-5.
5. Gilani SM, Mazzara PF. Cytohistologic correlation in premenopausal and postmenopausal women. *Acta Cytol.* 2013;57(6):575-80

4. Implementación

4.1 La implementación de la guía de práctica clínica

Las guías de práctica clínica (GPC) son instrumentos que tienen como objetivo reducir la variabilidad de los procesos de la atención médica, evitar la ejecución de procedimientos inefectivos o inadecuados o promover un control del gasto en salud. Las guías de práctica clínica permiten a los actores de la salud escoger las estrategias más apropiadas para la tamización, el diagnóstico o el tratamiento de una condición particular pues están basadas en evidencia científica, son acordes con las condiciones clínicas y con los contextos sociales. Está demostrado que la sola existencia de una guía de práctica clínica basada en la evidencia no implica que efectivamente sea aplicada en la forma correcta. En este sentido, los grandes retos en la implementación se relacionan con aumentar el conocimiento, cambiar actitudes y comportamientos de los servicios de salud para modificar los resultados (1).

El presente capítulo presenta los antecedentes de implementación de guías de práctica clínica en tamización de cuello uterino en otros países de la Región, los actores más importantes que deben estar involucrados como equipo mediante un trabajo articulado para la implementación de las recomendaciones generadas. Igualmente se incluye el análisis de las barreras sobre la implementación basado en experiencia piloto en Colombia (2), las recomendaciones trazadoras basadas en la priorización de recomendaciones, las barreras específicas para estas recomendaciones y algunos indicadores para hacer seguimiento a la implementación.

4.2 Antecedentes de implementación de guías de práctica clínica en tamización de cuello uterino.

En la región, pocos países han iniciado la tamización con pruebas VPH; estos países son Estados Unidos, México y Argentina. Estados Unidos fue el país que más tempranamente introdujo la tamización con VPH de manera paralela con la citología (Co-testing) en mujeres mayores de 30 años con un intervalo cada tres años; esto significa que en la tamización primaria se toman conductas no solo con el resultado de la prueba de VPH sino también en relación con el resultado de la citología. Es importante resaltar que este protocolo es diferente a la recomendación de la presente GPC, pues aunque se recomienda la toma paralela de las pruebas (VPH y citología en la misma visita), solamente se procesa la citología de aquellas mujeres que tienen prueba primaria de VPH positiva. El análisis retrospectivo realizado en el estudio de tamización en Kaiser, Estados Unidos que incluyó 330,000 mujeres encontró que el cotest incrementa de manera marginal la tasa de detección de NIC3+ lo cual no añade ventajas a la tamización primaria con VPH (3). En este país, en el año 2012 la American Cancer Society (ACS), la American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) y la American Society for Clinical Pathology (ASCP) U.S. Preventive Services Task Force estuvieron de acuerdo en que la tamización podía realizarse mediante cotesting cada cinco años o con citología cada tres años. Esta guía fue descalificada por el grupo desarrollador de la Guía colombiana por no cumplir el puntaje necesario de rigor metodológico. Igualmente en Estados Unidos se ha encontrado no adherencia a las recomendaciones como es la práctica de la prueba en mujeres menores de 30 años (4). Esta situación incrementa los riesgos potenciales para las mujeres por una sobre detección de infecciones transitorias en mujeres de

bajo riesgo a desarrollar cáncer.

En México, a pesar de las bajas tasas de cobertura de citología vaginal (~30%), se ha observado un descenso de las tasas de mortalidad por cáncer de cuello de útero durante los últimos 20 años, relacionado con la disminución de las tasas de natalidad, una mejoría en la calidad de vida y en los diferentes componentes y estrategias de los programas de salud pública (5). Este país cuenta con una política nacional de prevención primaria y secundaria para cáncer de cuello uterino que incluye la vacunación y la tamización primaria con pruebas de VPH y la citología como técnica de clasificación de mujeres positivas. En este país se han introducido 12 laboratorios automatizados que garantizan la centralización del procesamiento de las pruebas (4). La implementación nacional de la tamización se logró luego de analizar la experiencia en estudios piloto demostrativos (6). En este país igualmente se ha estudiado el rendimiento de la autotoma y los resultados han sido recomendados para mejorar la cobertura alcanzada en los servicios de salud (7) particularmente en zonas rurales y de alta concentración de población indígena.

Argentina ha iniciado la introducción de las pruebas de tamización con VPH mediante el desarrollo de un programa piloto de tamización (8). La experiencia se implementó dentro del sector público y con base en la decisión política el gobierno está en capacidad de comprar las pruebas para ofrecerlas de manera gratuita a la población de mujeres. Igualmente ha promovido la implementación de laboratorios centralizados. En este sentido la implementación ha sido exitosa y ha mostrado una tasa de detección de lesiones pre-neoplásicas superior a lo alcanzado con la experiencia previa con citología. Con base en las experiencias y de acuerdo con la evidencia disponible así como las ventajas de la tamización con VPH Argentina ha iniciado la tamización en otras tres provincias. Igualmente en este país se ha promovido la autotoma.

En otros países de la Región se encuentran aquellos que consideran necesario continuar la tamización con citología y, por otro lado, aquellos que se encuentran frente a los dilemas y retos que implica la introducción de nuevas tecnologías, hecho que ha sucedido en otros países de la Región como lo reportado en Chile (22). En este país, la implementación de programas de tamización basados en pruebas de VPH aún no se ha realizado; en este país se ha registrado un descenso significativo en la mortalidad por cáncer de cuello uterino el cual se explica, por algunos, por el uso de la citología y, por otros, por los cambios alcanzados en el desarrollo económico y social de la población.

En la región, las técnicas de inspección visual se han implementado en Perú y Colombia en donde se ha evaluado el rendimiento de esta prueba (9, 10). Luego de aprobada su eficacia por estudios internacionales (11) y promovida por la OPS (12), esta estrategia se ha difundido como otra alternativa de tamización en el mundo. Organizaciones no gubernamentales como es PATH, una organización internacional sin ánimo de lucro, que promueven la salud, especialmente entre las mujeres, mediante la introducción de estrategias innovadoras y tecnologías apropiadas de acuerdo con los contextos ha promovido igualmente la implementación de esta estrategia. PATH en colaboración con JHPIEGO, entidad adscrita a la Universidad de John Hopkins (Johns Hopkins Program for International Education in Gynecology and Obstetrics), desarrolló una estrategia educativa presencial que garantiza que los profesionales del primer nivel de atención adquieran las competencias para la tamización y el tratamiento inmediato en un periodo de una semana mediante un curso teórico-práctico. Esta estrategia se difundió gracias al trabajo con la Escuela Latinoamericana para el control del Cáncer de cuello uterino con sede en Lima, Perú la cual se convirtió en el centro de capacitación en esta técnica. Colombia participo en este proceso y con base en la experiencia adelantada en este país se inició un proyecto piloto demostrativo (10) y una experiencia de implementación en cinco regiones de Colombia. Actualmente las tres entidades han

establecido una estrategia de educación para la Región (13)

4.3 Actores relevantes para la guía de tamización y manejo de lesiones preneoplásicas de cuello uterino

Los actores involucrados en la presente guía son múltiples y tienen responsabilidades específicas para el logro la implementación. Se presentan a continuación los actores involucrados como son el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto Nacional de Salud, el IETS, las Secretarías de salud, los Aseguradores, las Instituciones Prestadoras de Servicios y por supuesto los profesionales involucrados en el control del cáncer como son los médicos generales, enfermeras, especialistas en ginecología, bacteriólogos o citohistotecnólogos, involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a los pacientes.

De acuerdo con el Manual de implementación definido por el Ministerio de Salud y Protección Social (14) se consideraron los siguientes actores y sus respectivas responsabilidades:

4.3.1 Ministerio de Salud

- Actualizar la Resolución 412 de 2000 que establece los criterios para la tamización de cáncer de cuello uterino y otros instrumentos reglamentarios relacionados con la tamización, el cumplimiento de metas, cobertura, seguimiento a mujeres positivas y control de calidad de las pruebas.
- Adelantar ante el INVIMA los trámites necesarios para garantizar la revisión y aprobación de pruebas de VPH en el mercado que cuenten con criterios de calidad y validez clínica.
- Incorporar a los procesos de habilitación y acreditación de las instituciones de salud, el cumplimiento de los requisitos para la incorporación de las recomendaciones como es la centralización de los laboratorios de citología y de procesamiento de pruebas de VPH con un número mínimo de muestras procesadas al año e indicadores de calidad.
- Revisar la reglamentación disponible en el país respecto a los procedimientos que se realizan según niveles de atención como es la autorización del tratamiento de lesiones preneoplásicas mediante el uso de crioterapia, en los servicios de tamización para cáncer de cuello uterino en las zonas remotas del país que no cuenten con acceso fácil a los servicios de salud.
- Establecer mecanismos de recolección y procesamiento de datos que permitan calcular los indicadores de seguimiento de la implementación.
- Incorporar los datos necesarios en el sistema de información SISPRO con las responsabilidades de cada uno de los actores del sistema en la obtención de los mismos.

4.3.2 Instituto de Evaluación de Tecnologías en salud IETS

- Desarrollar estrategias y herramientas que permitan diseminar y monitorear la implementación de la GPC.
- Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de adopción e implementación en los diferentes niveles de atención y de acuerdo con las regiones.
- Brindar asistencia técnica a diferentes actores del SGSSS, para favorecer la implementación exitosa de las GPC.
- Participar en procesos de ajuste institucional dirigidos hacia la implementación exitosa de las

GPC.

- Diseñar o acompañar el diseño y la realización de estudios que permitan generar evidencia sobre las mejores prácticas de implementación de GPC en el país.
- Registrar los avances y el estado actual de la implementación de las GPC, en asocio con el Ministerio de Salud y Protección Social.

4.3.3 Instituto Nacional de Cancerología

- Asesorar al Ministerio de Salud y Protección Social, en la generación de políticas planes programas y proyectos relacionados con el tema del control del cáncer de cuello uterino en el país.
- Promover la socialización e implementación de la GPC
- Asesorar a las Direcciones Territoriales en Salud, para la realización de asistencias técnicas relacionadas con el control de calidad externo de las técnicas de inspección visual, utilizadas en aquellas regiones en donde se implementa la detección temprana del cáncer del cuello uterino.
- Elaborar y difundir en apoyo del Ministerio de Salud y Protección social, la Academia y las asociaciones científicas, las competencias técnicas para la implementación de la GPC.
- Mantener la vigilancia de la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino en el país.
- Elaborar y desarrollar proyectos de investigación relacionados con la implementación y eficacia de las diferentes pruebas de tamización para la detección temprana del Cáncer de Cuello Uterino en Colombia.

4.3.4 Instituto Nacional de Salud

- Elaborar las directrices y coordinar con las Entidades Territoriales del país para desarrollar las actividades del control de calidad externo de la citología y de las pruebas de VPH, utilizadas por el departamento para la detección temprana del cáncer del cuello uterino.
- Brindar asistencia técnica a las Entidades territoriales para el adecuado desarrollo de las actividades de control de calidad externo, para las pruebas de tamización utilizadas en la detección temprana del cáncer del cuello uterino
- Diseñar, elaborar y socializar el protocolo para la vigilancia de la detección temprana de cáncer del cuello uterino, en coordinación con el Ministerio de Salud y Protección Social.
- Capacitar, asesorar y brindar asistencia técnica a las entidades territoriales y demás actores sobre la vigilancia del cáncer de cuello uterino en Colombia.
- Analizar y procesar la información generada de la vigilancia del cáncer del cuello uterino en todos los departamentos de Colombia.

4.3.5 Dirección Territorial en Salud DTS

- Diseñar y ejecutar el plan de implementación local de las GPC.
- Implementar las GPC según el plan establecido para el inicio de la contratación de los prestadores de servicios de salud que tienen implementada las pruebas de tamización con VPH.
- Revisar y ajustar los sistemas de información de el prestador de servicios de salud de acuerdo con los estándares e indicadores de implementación propuestos en las GPC.
- Brindar asistencia técnica y vigilar el cumplimiento de la GPC en los municipios / localidades.

- Capacitar al personal de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios –EAPB, ESE y prestadores de servicios de salud del departamento y distrito en el presente.
- Brindar asistencia técnica a los municipios en la implementación, monitoreo y seguimiento de la GPC y en control de calidad externo de las técnicas de inspección visual, utilizadas en aquellas regiones en donde se implementa la detección temprana del cáncer del cuello uterino.
- Realizar de forma continua y permanente todas las actividades dirigidas al control de calidad externo a las diferentes pruebas de tamización, para la detección temprana del cáncer de cuello uterino, que son realizadas en su departamento/distrito.
- Velar por el cumplimiento de las metas establecidas en el Plan Decenal para el control del Cáncer 2012-2021, con respecto a la línea estratégica referente a la detección temprana del cáncer.

4.3.6 Empresas Promotoras de Salud EPS

- Diseñar y ejecutar planes de incentivos para instituciones y personal que contribuya con la implementación efectiva de las GPC
- Promover la conformación y la articulación de las instituciones prestadoras de servicios de salud de diferentes niveles de atención para garantizar el continuum de la atención desde la tamización hasta el tratamiento.
- Disminuir o evitar las barreras administrativas y las autorizaciones parciales a las mujeres positivas a la tamización para cáncer de cuello uterino que requieren diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Garantizar el seguimiento de mujeres positivas
- Establecer contratos para la atención de la población afiliada con prestadores de servicios de salud que garanticen la centralización de los procedimientos de laboratorio y diagnóstico de lesiones preneoplásicas.
- Implementar el presente lineamiento y prestar asesoría a su red de servicios para desarrollar adecuadamente todas las estrategias dirigidas a la detección temprana del cáncer del cuello uterino, entre su población afiliada.
- Garantizar la cobertura en la aplicación de las diferentes pruebas de tamización para la detección temprana del cáncer de cuello uterino, entre su población afiliada
- Realizar el seguimiento a todas las mujeres con resultados de tamización anormal, para garantizar la adherencia y continuidad en el programa de detección temprana del cáncer del cuello uterino, con el propósito de brindarles un diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Analizar la información suministrada por los prestadores de servicios de salud públicas y privadas de su red de prestación de servicios encargadas de la toma de la muestra, procesamiento y lectura de las diferentes pruebas de tamización.
- Realizar el reporte de las actividades de detección temprana del cancer de cuello uterino establecidas en la Resolución 4505 de 2012.
- Garantizar la demanda inducida al servicio de tamización a través de estrategias de invitación a las mujeres, para que acudan a los prestadores de servicios de salud, teniendo en cuenta el esquema definido para cada una de las pruebas de tamización.

4.3.7 Prestadores de Servicios de salud

- Implementar las GPC según el plan establecido.
- Diseñar y ejecutar el plan de implementación local de la GPC
- Revisar y ajustar los sistemas de información, registro de procedimientos de los prestadores de

servicios de salud de acuerdo con los estándares e indicadores propuestos por la GPC.

- Garantizar la toma, procesamiento y lectura de cada una de las prueba de tamización, según el Servicio habilitado.
- Dar cumplimiento a los estándares exigidos por la normatividad vigente de habilitación, según los servicios ofertados, para ofertar y/o contratar las actividades del control de calidad interno para las diferentes pruebas de tamización utilizadas en el programa de detección temprana del cáncer del cuello uterino.
- Generar y enviar la información según la normatividad vigente respecto a la tamización del cáncer del cuello uterino (Res 4505 de 2012).
- Desarrollar un trabajo intrainstitucional para fomentar la demanda inducida para la realización de las pruebas de tamización en el programa de detección temprana del cáncer del cuello uterino.

4.3.8 Profesionales de la salud

- Médicos generales, Médicos especialistas (ginecólogos, patólogos), bacteriólogos, citólogos, citotecnólogos, citohistotecnólogos o histocitotecnólogos y enfermeras):
- Participar en los cursos de actualización y educación continua según competencias técnicas relacionadas con la GPC
- Participar en los procesos de socialización de la GPC .
- Contribuir a la generación de una cultura de prestación de servicios en la que la utilización de la GPC se convierta en un mecanismo de garantía de calidad.

4.3.9 Pacientes Familiares y cuidadores de pacientes

- Conocer las GPC los riesgos y beneficios de la tamización y del tratamiento de lesiones preneoplásicas.
- Participar en procesos de difusión y diseminación de GPC.
- Proponer modificaciones a las GPC de acuerdo con sus propias experiencias de atención.

4.3.10 Academia

- Diseñar, ejecutar o participar o involucrar a en programas de educación continua en GPC para egresados e instituciones de salud.
- De acuerdo con la experiencia y conocimiento, acompañar a las instituciones prestadoras de salud, al Ministerio de Salud y la Protección Social y al IETS, en los procesos de implementación de GPC.
- Promover discusiones académicas y desarrollar investigaciones que permitan identificar y documentar la efectividad de estrategias o herramientas de implementación, e identificar tópicos de actualización de las GPC.

4.3.11 Asociaciones científicas

La Asociación Colombiana de Ginecología agremia a un número importante de especialistas, agrupados por capítulos dependiendo de la zona del país. En este sentido constituye un actor fundamental para la implementación y difusión de la presente guía así como un actor que se

espera tenga un papel protagónico en la generación de conocimiento de múltiples aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento de lesiones pre-neoplásicas de cuello uterino.

4.4 Análisis de las barreras para la implementación de la guía de tamización

Implementar unas recomendaciones basadas en la evidencia es un hecho complejo, particularmente cuando éste involucra múltiples actores (15, 16). La implementación implica identificar y superar las dificultades o barreras del entorno local con el fin de garantizar que las recomendaciones realmente se pongan en práctica (17, 18) implica generar cambios de comportamiento en los individuos en las instituciones y en el contexto social (18). El análisis de las barreras de implementación de la tamización con VPH en Colombia tiene como base la experiencia piloto desarrollada en Colombia (2).

En primer lugar, y en términos sociales, se han identificado las barreras que se presentan dentro de la población objeto respecto a la intervención propuesta. Dado que el VPH es una infección de transmisión sexual y un factor de riesgo se ha encontrado necesario trabajar sobre los prejuicios y las emociones que estos hechos pueden generar en las personas asintomáticas así como en aquellas que reciben un reporte positivo. A pesar que en Colombia el concepto de citología y de cáncer de cuello uterino son tema conocidos entre la población de mujeres (19), el conocimiento sobre el VPH no es tan amplio; de acuerdo con la encuesta nacional sobre salud sexual y reproductiva en Colombia, en el año 2010 solo el 44% de las mujeres entre 13 y 69 años había oído hablar del VPH (20).

En el proyecto piloto de implementación de la prueba ADN-VPH se diseñaron estrategias para incrementar el conocimiento sobre el VPH entre la población residente en el área de intervención (Duitama, Girardot y Tocaima). Estas estrategias se diseñaron teniendo en cuenta las representaciones sociales del VPH con la intención de superar precisamente las creencias y prejuicios que se convierten en obstáculos para lograr una adecuada participación de las mujeres (21). Se encontró que el machismo, como legado sociocultural fuertemente arraigados en Colombia, genera condiciones que hacen difícil abordar el tema de las infecciones de transmisión sexual pues favorece la estigmatización y la culpa entre las mujeres infectadas por VPH (2).

El hecho que el algoritmo recomendado utiliza la citología como técnica de clasificación de las mujeres positivas resulta conveniente para la implementación de las recomendaciones dado que se cuenta con amplia experticia e infraestructura. En la medida en que la citología solo se realiza a las mujeres positivas, se disminuye la carga de lecturas de láminas negativas y esta situación mejora la calidad de la citología (22). Sin embargo, dentro de las barreras operativas que pueden encontrarse dentro del sistema se encuentra el hecho que en la mayoría de las regiones no hay una centralización de los laboratorios de citología y se encuentran en funcionamiento de laboratorios de citología no habilitados que no se incluyen dentro del programa de control de calidad. En el momento en que se inicie la tamización con VPH y sea necesario leer las citologías de las mujeres positivas en laboratorios no centralizados los problemas operativos se podrían incrementar. Es claro además, que la tamización con VPH añade un paso más al proceso de tamización (triage) lo cual puede generar a las mujeres, dificultades en el acceso a los servicios.

Otro aspecto importante para la adecuada operación de la tamización es la disponibilidad de laboratorio de pruebas moleculares pues la oportunidad de la utilización de pruebas de tamización está relacionada con la posibilidad de procesar un mayor número de pruebas al día; para el caso

de las pruebas moleculares significa la introducción de sistemas automatizados que pueden procesar hasta 325 muestras cada 5 horas. Es probable que en Colombia los equipos de procesamiento de pruebas no se realicen de manera centralizada y se introduzcan métodos de procesamientos manuales y semiautomáticos en competencia por el mercado; esto podría afectar la oportunidad y calidad de los programas. En este contexto se considera necesario el establecimiento de una normatividad que incentive la centralización de los laboratorios antes que promover la guerra de precios como se suceden con los laboratorios de citología (23).

Uno de los mayores retos de los programas de tamización en Colombia es el de superar las barreras administrativas generadas por las dinámicas de funcionamiento de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios. Entre las características del sistema de salud, se resaltan particularmente la mirada no geográfica que tienen la lógica del aseguramiento en Colombia; es decir que la población residente dentro de un mismo territorio se fragmenta de acuerdo con el tipo afiliación al sistema de salud (24). Esta situación hace difícil la consolidación de un programa organizado de tamización con procedimientos estandarizados en donde se garantice a las mujeres positivas el acceso al diagnóstico y al tratamiento. Las barreras de acceso al diagnóstico y al tratamiento han sido descritas como el mayor obstáculo el control de esta patología en los países de medianos y bajos ingresos y particularmente en Colombia (25). En la tabla 4.1 se resumen las barreras de implementación.

Tabla 4-1 Resumen de barreras al proceso de implementación

Categoría de actuación de barreras	Tipo de barreras	Propuesta de Trabajo
Población general	Cultura Conocimiento	Las representaciones sociales de VPH están construidas sobre una estructura de valores y prejuicios que deben ser consideradas para lograr una adecuada participación de las mujeres entre 30 a 69 años, independiente del nivel educativo. Se debe promover la Toma de decisiones de manera concertada.
Innovación	Factibilidad Accesibilidad	Dado que las recomendaciones incluye el uso de tecnologías sobre la cual no hay muchas experiencias en el país. En este sentido la innovación se convierte en una barrera de accesibilidad.
Individual profesional	Concientización Conocimiento Actitud Motivación de cambio	Es necesario promover la capacitación continua del recurso humano
Contexto organizacional salud	Personal Capacidades Recursos Estructuras	Es necesario promover la centralización de la lectura de citologías así como de procesamiento de las pruebas mediante plataformas automatizadas que garanticen la oportunidad en la entrega de resultados, así como la calidad en el procesamiento de las muestras. Igualmente es necesario garantizar el seguimiento a mujeres positivas.
Contexto político y económico	Acuerdos financieros Regulaciones Políticas	Las recomendaciones han sido concebidas como difíciles de usar pues las pruebas de VPH son de un costo mayor que la citología. Sin embargo, el precio de la prueba se disminuye cuando se presenta una apertura en el mercado.

Categoría de actuación de barreras	Tipo de barreras	Propuesta de Trabajo
Proceso de implementación de la Guía de tamización previa	Plan de implementación y evaluación	Se hicieron estudios piloto de implementación de las recomendaciones de la Guía de tamización del 2007. Con base en estas experiencias se incluyeron las pruebas dentro de los planes de beneficios.

4.5 Priorización de las recomendaciones

Una vez realizada la reunión de consenso y con las recomendaciones por cada uno de los tópicos se llevó a cabo la priorización de las mismas. Para ello se utilizaron los criterios y parámetros establecidos por la guía de guías(26) que se mencionan a continuación:

4.5.1 Impacto potencial

- Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente
- Alto impacto en la disminución de la variabilidad en el manejo del paciente
- Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos
- Promueve la equidad y elección de los pacientes

4.5.2 Soporte requeridos en el proceso de implementación

- La intervención no hace parte de la atención estándar actual
- Implica cambios en la oferta de servicios
- Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias
- Implica un cambio en la práctica habitual
- Implica la implementación de cambios en múltiples agencias
- Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación

De acuerdo con las anteriores consideraciones el grupo desarrollador seleccionó las siguientes recomendaciones trazadoras:

Num	Recomendación	Dirección, fuerza, calidad
1.1	Se recomienda el uso de pruebas de ADN-VPH que detecten los tipos virales de alto riesgo para la tamización de cáncer de cuello uterino en población general con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Fuerte a favor Calidad de la evidencia: Alta
1.2	Se recomienda el uso de citología de cuello uterino para la clasificación diagnóstica (triage) de las pacientes positivas a la tamización con pruebas de ADN-VPH, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Fuerte a favor Calidad de la evidencia: Moderada
1.3	Se sugiere iniciar la tamización con pruebas de ADN-VPH a los 30 años de edad y finalizarla a los 65 años de edad, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.	Débil a favor Calidad de la evidencia: Baja

Num	Recomendación	Dirección, fuerza, calidad
1.6	Se recomienda realizar la tamización con pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI), seguido de tratamiento inmediato ante resultados positivos, en población entre los 30 y 50 años con difícil acceso a los servicios de salud, en intervalos que no deben superar los 3 años, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Fuerte a favor Calidad de la evidencia: Alta
4.1.1	No se recomienda tratar a las mujeres con diagnóstico por primera vez de lesión intraepitelial de bajo grado (LEI-BG / NIC 1) con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Fuerte en contra Calidad de la evidencia: muy baja
4.3.1	Se sugiere realizar procedimientos escisionales con radiofrecuencia en mujeres con diagnóstico de lesión de alto grado (NIC 2 - 3) con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Débil a favor Calidad de la evidencia: baja
	<i>Punto de buena práctica clínica:</i> No se recomienda realizar histerectomía para el tratamiento de mujeres con lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3) en ausencia de otra patología de base; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Punto de buena práctica clínica Consenso de expertos
5.1	Se sugiere usar conización diagnóstica con bisturí más raspado del endocérnix residual para orientar el manejo de mujeres con sospecha de adenocarcinoma <i>in situ</i> ; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.	Débil a favor Calidad de la evidencia: muy baja
	<i>Punto de buena práctica clínica:</i> Se sugiere hacer observación estricta (seguimiento con prueba ADN-VPH y raspado endocervical) a las mujeres con adenocarcinoma <i>in situ</i> sin paridad satisfecha quienes tras la conización diagnóstica estén libres de adenocarcinoma <i>in situ</i> tanto en los bordes quirúrgicos como en el raspado endocervical; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad	Punto de buena práctica clínica Consenso de expertos
6.2	No se sugiere remitir a colposcopia a pacientes embarazadas menores de 25 años tamizadas por fuera del programa regular en quienes se sospeche una lesión de bajo o alto grado, excepto cuando hay sospecha citológica o clínica de carcinoma; con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.	Débil en contra Calidad de la evidencia: muy baja
6.3	Se sugiere realizar biopsia en mujeres embarazadas únicamente ante los hallazgos de cambios mayores (sospecha de lesión de alto grado (NIC 2 - 3) o infiltración); con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.	Débil a favor Calidad de la evidencia: muy baja
7.1	<i>Punto de buena práctica:</i> Se sugiere hacer prueba de ADN-VPH a los 18 meses para el seguimiento de LEI-BG en mujeres postmenopáusicas cuya citología de triage inicial haya sido negativa o ASC-US; con el fin de detectar progresión y orientar la conducta	Punto de buena práctica clínica Consenso de expertos

4.6 Barreras específicas

La Tabla 4.2 resume las barreras identificadas (y las estrategias correspondientes de solución o facilitadoras) durante el consenso por parte de los expertos en relación con las recomendaciones trazadoras.

Tabla 4-2 Resumen de barreras de implementación y estrategias de solución según recomendación trazadora

Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
<p>Se recomienda el uso de pruebas de ADN-VPH que detecten los tipos virales de alto riesgo para la tamización de cáncer de cuello uterino en población general con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.</p>	<p>Dudas frente a la diversidad de pruebas en el mercado semiautomáticas y procesamiento no centralizado.</p>	<p>Adelantar ante el INVIMA los trámites necesarios para garantizar la revisión y aprobación de pruebas de VPH en el mercado, que cuenten con criterios de calidad y validez clínica.</p>
	<p>Problemas operativos por una oferta de procesamiento de pruebas de tamización no centralizado</p>	<p>Incorporar a los procesos de habilitación y acreditación de los laboratorios, la centralización de los laboratorios y de procesamiento de pruebas.</p>
	<p>Planificación normativa: los aseguradores le dan prioridad al cumplimiento de metas en citología dada la reglamentación disponible y el costo de la prueba.</p>	<p>Dar cumplimiento a lo establecido en el Acuerdo 029/2011, Resolución 5521 de 2013, así como el Plan Decenal para el control de Cáncer en Colombia.</p>
<p>Se recomienda el uso de citología de cuello uterino para la clasificación diagnóstica (triage) de las pacientes positivas a la tamización, con pruebas de ADN-VPH, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.</p>	<p>No centralización de las pruebas y la citología.</p>	<p>En aras de fortalecer el control de calidad, se hace importante la centralización de los laboratorios y/o centros para el procesamiento de pruebas de ADN – VPH, incorporándolo a los procesos de habilitación y acreditación, en el marco de la implementación de las Unidades Funcionales de Servicios Oncológicos, según la Resolución 2003 de 2014, específicamente, entendiendo que en las mismas se debe garantizar “la calidad, oportunidad y pertinencia del diagnóstico”.</p>
<p>Se sugiere iniciar la tamización con pruebas de ADN-VPH a los 30 años de edad y finalizarla a los 65 años de edad, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.</p>	<p>NO disponibilidad de las pruebas.</p>	<p>Adelantar con el Ministerio de Salud y Protección Social, la industria farmacéutica y el INVIMA los trámites necesarios para garantizar la disponibilidad de pruebas ADN-VPH en el mercado, que cuenten con criterios de calidad y validez clínica.</p>
<p>Se recomienda realizar la tamización con pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI), seguido de tratamiento inmediato ante resultados positivos, en población entre los 30 y 50 años con difícil acceso a los servicios de salud,</p>	<p>Desconocimiento por parte de algunos territorios de la existencia de las pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol y por tanto, de la existencia de código CUPS, para realizar la facturación.</p>	<p>Promover la capacitación y la asistencia técnica a las EPS Y ESE en temas de normatividad.</p>

Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
<p>en intervalos que no deben superar los 3 años, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.</p>	<p>Aunque la crioterapia se encuentra habilitada en los servicios de protección específica y de detección temprana (R 412/2000 y la R 2003/2014), no se está autorizando la crioterapia como procedimiento de primer nivel en algunos territorios de Colombia.</p>	<p>Revisar la reglamentación disponible en el país respecto a los procedimientos que se realizan según niveles de atención como es la autorización del tratamiento de lesiones preneoplásicas mediante el uso de crioterapia, en los servicios de protección específica, de detección temprana, de tamización para cáncer de cuello uterino, en las zonas remotas del país que no cuenten con acceso fácil a los servicios de salud.</p>
	<p>Alta rotación de personal capacitado.</p>	<p>Asistencia técnica a los prestadores de servicios de salud para promover la estabilidad del recurso humano capacitado.</p>
	<p>Disponibilidad de la bala de CO2 para brigadas de tratamiento con crioterapia en territorios con problemas de orden público, o con baja densidad poblacional.</p>	<p>Los prestadores de servicios de salud deben promover la disponibilidad de balas portátiles de CO2. Promover la estrategia, ver y tratar dentro de las regiones.</p>
	<p>NO disponibilidad de las pruebas rápidas de ADN-VPH.</p>	<p>Adelantar con el Ministerio de Salud y Protección Social, la industria farmacéutica y el INVIMA los trámites necesarios para garantizar la disponibilidad de pruebas rápidas de ADN-VPH en el mercado que cuenten con criterios de calidad y validez clínica.</p>
	<p>Desconocimientos de la estrategia “ver y tratar” por parte de los ginecólogos que reciben a las mujeres para su tratamiento y exigen la citología de cuello uterino para la atención de la mujer.</p>	<p>Incrementar la capacitación de los ginecólogos en los departamentos en donde se implemente la estrategia.</p>
	<p>Sobrecarga laboral para las personas capacitadas en las regiones, lo cual lo hace que el recurso humano sea insuficiente.</p>	<p>Promover la exclusividad por cierto tiempos (brigadas) en el trabajo de tamización de cáncer de cuello uterino.</p>
<p>No se recomienda tratar a las mujeres con diagnóstico por primera vez de lesión intraepitelial de bajo grado (LEI-BG / NIC 1), con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.</p>	<p>Insuficiente capacitación a ginecólogos.</p>	<p>Promover estrategias de capacitación a ginecólogos así como a las mujeres.</p>
<p>Se sugiere realizar procedimientos escisionales con radiofrecuencia en mujeres con</p>	<p>Insuficiente capacitación a ginecólogos.</p>	<p>Promover estrategias de capacitación a ginecólogos así como a las mujeres.</p>

Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
diagnóstico de lesión de alto grado (NIC 2 - 3), con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Insuficiencia de equipos de radiofrecuencia en ciertas regiones del país.	Promoción de centros para colposcopia, biopsia y tratamiento de lesiones preneoplásicas.
No se recomienda realizar histerectomía para el tratamiento de mujeres con lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 - 3) en ausencia de otra patología de base; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Insuficiente capacitación a ginecólogos.	Promover estrategias de capacitación a ginecólogos así como a las mujeres.
Se sugiere usar conización diagnóstica con bisturí más raspado del endocérnix residual para orientar el manejo de mujeres con sospecha de adenocarcinoma in situ; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.	Insuficiente capacitación y disponibilidad de insumos en ciertas regiones del país.	Realizar capacitaciones a los profesionales del área de la salud encargados de la centralización de los procedimientos en los servicios de cirugía ginecológica adecuadamente dotada.
Se sugiere hacer observación estricta (seguimiento con prueba ADN-VPV y raspado endocervical) a las mujeres con adenocarcinoma in situ sin paridad satisfecha, quienes tras la conización diagnóstica estén libres de adenocarcinoma in situ, tanto en los bordes quirúrgicos como en el raspado endocervical; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.		
No se sugiere remitir a colposcopia a pacientes embarazadas menores de 25 años tamizadas por fuera del programa regular, en quienes se sospeche una lesión de bajo o alto grado, excepto cuando hay sospecha citológica o clínica de carcinoma; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.		
Se sugiere realizar biopsia en mujeres embarazadas únicamente ante los hallazgos de cambios mayores (sospecha de lesión de alto grado (NIC 2 - 3 o infiltración); con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.		

Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
<p>Se sugiere realizar test de ADN-VPH para estudio de una citología sospechosa de LEIBG en mujeres postmenopáusicas que hayan sido tamizadas únicamente con citología, con el fin de confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento.</p>		

4.7 Indicadores

Los indicadores relacionados con la implementación de la guía constituyen elementos medibles del desempeño en la práctica y están estrechamente relacionados con indicadores de calidad de la atención en la medida en que reflejan la aceptación y uso de las recomendaciones trazadoras que están basadas en la evidencia. La tabla 5.3 presenta los indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras.

4.8 Estrategias de implementación seleccionadas

4.8.1 Educación continua en tamización de cáncer de cuello uterino

El desarrollo de las nuevas tecnologías en comunicación e información han facilitado el acceso a la información, y la implementación de ambientes virtuales en los que el alumno construye su aprendizaje. Para la creación de estos ambientes, debe existir un conjunto de recursos que comparten el mismo soporte digital y de tecnología, en estos casos la Internet, garantizando de esta forma que funcionen de manera sinérgica y permitan un grado determinado de interacción y exploración que enriquezca el proceso de aprendizaje. Los ambientes virtuales tienen como objetivo sensibilizar en temas específicos, homogenizar el conocimiento de los participantes antes de asistir a un curso presencial y motivar al aprendizaje.

La educación del personal de la salud constituye una estrategia que favorece la implementación de la GPC así como la calidad en el desempeño. El Instituto Nacional de Cancerología ofrece programas de educación continua, bajo la modalidad presencial y virtual en tamización con VPH y técnicas de inspección visual que incluye el uso y difusión de los manuales técnicos para los profesionales. La modalidad virtual se ofrece antes de la presencial para que los participantes tengan acceso a la información desde sus sitios de trabajo o desde el hogar y puedan estudiar y revisar estos temas y adquieren competencias cognitivas antes de iniciar la modalidad presencial que es esencialmente práctica. El participante dispone de casos clínicos y bancos de imágenes que puede utilizar como apoyo y complemento durante el desarrollo de las diferentes temáticas. Con estos fundamentos se encuentran disponibles los siguientes curros de capacitación.

4.8.2 Curso VPH: aspectos biológicos, epidemiológicos, clínicos y su salud pública

Este curso (Modalidad virtual y presencial) está dirigido a profesionales de la salud vinculados al control del cáncer tiene como objetivo el desarrollo de competencias cognitivas y prácticas relacionadas con el VPH en aspectos biológicos, epidemiológicos, clínicos y su salud pública relacionados con la vacunación y la tamización. En el curso se busca que el estudiante adquiera las siguientes competencias:

- 8 Conocimiento de las características biológicas del VPH.
- 9 Conocimiento de la historia natural del Virus de Papiloma Humano VPH y otros co factores de riesgo en la patogénesis del cáncer de cuello uterino.
- 10 Conocimiento de las características y componentes principales de las vacunas contra el VPH.
- 11 Conocimiento de las diferentes pruebas de tamización
- 12 Conocimiento del procedimiento de toma de pruebas moleculares, transporte e interpretación de resultados.
- 13 Conocimiento sobre el impacto psicosocial asociado al VPH.

Tabla 4-3 Indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras

Recomendación trazadora	Indicador propuesto	Definición	Forma de Medición			Periodicidad	Meta
			Numerador	Denominador	Fuente		
Se recomienda el uso de pruebas de ADN-VPH que detecten los tipos virales de alto riesgo para la tamización de cáncer de cuello uterino en población general con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Cobertura de tamización con VPH en la población de 30-65 años	Hace referencia al porcentaje de mujeres entre 30-65 años que se realizan pruebas de ADN-VPH que detecten los tipos virales de alto riesgo para la tamización de cáncer de cuello uterino.	Numerador: número de mujeres tamizadas con prueba ADN-VPH que detecta tipos virales de alto riesgo	Denominador: Total de Mujeres de 30 a 65 años afiliadas.	Bases de datos EPS	Anual	100%
	Se sugiere iniciar la tamización con pruebas de ADN-VPH a los 30 años de edad y finalizarla a los 65 años de edad, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.	Porcentaje de positividad	Hace relación al porcentaje de mujeres que se han realizado la prueba para detección de VPH de alto riesgo y cuyo resultado es positivo.	Numerador: número de mujeres con prueba positiva según periodo.	Denominador: total de mujeres tamizadas con prueba de VPH que detecta tipos de alto riesgo, según periodo.	Bases de datos EPS	Anual
Se recomienda el uso de citología de cuello uterino para la clasificación diagnóstica (triage) de las pacientes positivas a la tamización con pruebas de ADN-VPH, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Porcentaje de positividad de tamización con VPH y triage con citología en la población de 30-65 años	Hace relación al porcentaje de mujeres entre 30-65 años, positivas en el triage con citología.	Numerador: número de pruebas de tamización VPH positivas y citologías positivas	Denominador: Mujeres de 30 a 65 años positivas en la prueba de tamización con VPH.	Bases de datos EPS	Anual	4-6%
	Cobertura de triage con citología	Hace relación a la proporción de mujeres con prueba de VPH positiva a quienes se les ha realizado citología.	Numerador: número de citologías realizadas en mujeres con prueba de VPH positiva	Denominador: Total de mujeres positivas a la prueba de VPH	Bases de datos EPS	Anual	100%

Recomendación trazadora	Indicador propuesto	Definición	Forma de Medición			Periodicidad	Meta
			Numerador	Denominador	Fuente		
	Oportunidad de confirmación diagnóstica	Hace referencia al tiempo transcurrido entre la citología de triage positiva y el momento de realización de una biopsia cervical.	Numerador: Tiempo promedio de la diferencia en días entre una citología de triage positiva y la realización de una biopsia cervical	Denominador: Todas las mujeres entre 30 y 65 años con citología de triage positiva	Bases de datos EPS	Anual	Menos de un mes
Se sugiere realizar biopsia en mujeres embarazadas únicamente ante los hallazgos de cambios mayores de grado NIC II-III o infiltración); con el fin de prevenir la progresión de un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir las complicaciones obstétricas.	Pacientes embarazadas con sospechas de lesión de alto grado	Hace referencia a las mujeres embarazadas con hallazgos de cambios mayores a quienes se les realiza biopsia con el fin de prevenir la progresión de un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir las complicaciones obstétricas.	Numerador: número de mujeres embarazadas a quienes se les realiza biopsia	Denominador Total de mujeres embarazadas con sospecha de lesión de alto grado NIC II-III o infiltración	Bases de datos EPS	Anual	100%

4.8.3 Curso: Técnicas de Inspección Visual VIA-VILI y tratamiento inmediato

Este curso (Modalidad virtual y presencial) está dirigido a profesionales de la salud vinculados al control del cáncer tiene como objetivo el desarrollo de competencias cognitivas y prácticas relacionadas con al estrategia de tamización y tratamiento inmediato. Las bondades que posee el e-learning como herramienta educativa que facilita el proceso enseñanza-aprendizaje a través de las herramientas didácticas multimediales, combinadas con los servicios de plataforma que fomentan el aprendizaje colaborativo, se constituye en una alternativa para transmitir y construir enseñanzas y conocimiento.

El curso busca que los estudiantes puedan:

- Valorar las ventajas del uso de técnicas de inspección visual del cuello uterino (VIA-VILI) para el diagnóstico de Cáncer de Cuello Uterino.
- Conocer y practicar la técnica de inspección visual del cuello uterino (VIA-VILI) en el territorio Colombiano.
- Aprender a registrar en formatos estandarizados los hallazgos de la inspección visual.
- Comprender las bases teóricas y prácticas de la crioterapia.

Glosario

Lesión pre-neoplásica: Entidad diagnóstica con potencial de malignizarse. Pre-maligno o pre-cáncer son sinónimos de pre-neoplasia. Algunas de las lesiones pre-neoplásicas de cuello uterino de bajo grado pueden ser producidas por VPH de bajo riesgo y tienen cero riesgo de malignizarse. Las lesiones pre-neoplásicas de alto grado son producidas en su totalidad por VPH de alto riesgo por lo que tienen riesgo de progresar a cáncer. Todas las lesiones pre-neoplásicas tienen tratamiento y en las fases iniciales no presentan síntomas.

Citología falso negativa: Se considera un caso como falso negativo, cuando la mujer posee cambios displásicos o cáncer en el cuello uterino y su prueba de tamización es reportada como negativa. La presencia de los falsos negativos, está influenciada por la eficacia de la prueba de tamización utilizada, calidad en la toma de la muestra y experiencia del observador.

Citología en medio líquido: Esta técnica consiste en que todo el material obtenido a través de la toma de muestra con el citocepillo a nivel del cuello uterino, se vierte en un frasco que contiene solución conservante del material para que luego sea transportado al laboratorio. En el laboratorio este material es lavado y centrifugado para luego colocar el material a estudio sobre una lámina portaobjeto, para posteriormente ser analizada por el grupo de Citólogos y Patólogos. Esta tecnología ha sido incluida por el Ministerio de Salud y Protección Social para que se realicen los estudios de factibilidad y costo-beneficio, para definir luego su ingreso al POS. A través de esta técnica se reducen las muestras reportadas como insatisfactorias, disminución en las tasas de falsos negativos y el material también puede ser sometido a las pruebas de detección molecular del VPH.

Control de calidad externo: El programa de Control de Calidad Externo para la Citología cérvico-uterina, es organizado y coordinado por la Red Nacional de Laboratorios del INS, trabajando de manera conjunta con los Laboratorios de Salud Pública (LSP) departamentales. A través de este programa los LSP revisan a través de un muestreo del total de citologías

analizadas por los prestadores de servicios de salud, para conocer el grado de concordancia. Este procedimiento se realiza a laboratorios habilitados para la toma y realización de las diferentes pruebas de tamización, en el programa de detección temprana del Cáncer de Cuello Uterino.

Control de calidad interno: Es el procedimiento que debe garantizar los prestadores de servicios de salud que ofrezcan el servicio de tamización, al momento de practicar las pruebas de tamización (citología cérvico-uterina, detección molecular del VPH y técnicas de inspección visual), con el propósito de garantizar resultados confiables y de muy buena calidad. Es decir, evitar en lo posible la presencia de los falsos negativos y positivos al momento de analizarse las diferentes pruebas de tamización

Crioterapia: Procedimiento que se basa en la destrucción celular, consecuencia de una congelación rápida del tejido y un descongelamiento lento. Al alcanzar una temperatura de -20°C o inferior durante un minuto se produce necrosis por cristalización intra y extracelular, deshidratación del tejido, estasis vascular y desnaturalización de las proteínas intracelulares. Útil en el tratamiento de lesiones pre-neoplásicas de cuello uterino(27).

Detección temprana: Conjunto de actividades, intervenciones y procedimientos dirigidos a la identificación oportuna de una enfermedad específica, en un punto de su historia natural, en el que puede ser tratado con el menor impacto posible y la mayor probabilidad de curación. La detección temprana en cáncer de cuello uterino comprende las estrategias para detectar infecciones por VPH o lesiones precursoras de cáncer.

Error Diagnóstico: El error diagnóstico es cualquier falla o equivocación en el proceso, que lleva a un incorrecto diagnóstico, a la falta del mismo o al retraso de este(28). El daño vinculado con este fenómeno se deriva en el retraso o fracaso para tratar condiciones que estaban presentes en el momento de la consulta o bien de tratamientos que se dieron para tratar una condición que el paciente en realidad no poseía. (6). Los errores diagnósticos son catalogados como una causa principal de morbilidad y de costos prevenibles que han sido subestimados durante mucho tiempo. Las razones que pueden explicar los errores diagnósticos son la omisión, una historia clínica insuficiente, la falta frecuente de feedback al médico acerca de su diagnóstico errado.

Tamización de cáncer de cuello uterino: Estrategia que implica el uso de pruebas en individuos asintomáticos con el objetivo de identificar a aquellos con alta probabilidad de desarrollar o presentar la enfermedad de interés. En cáncer de cuello uterino consiste en la aplicación de diferentes pruebas en una población definida, sin signos o síntomas de la enfermedad, para identificar aquellas personas que tienen una sospecha de presentar lesiones pre-neoplásicas o cáncer, con el objetivo de hacer un tratamiento oportuno y prevenir el desarrollo de cáncer invasor en estadios avanzados.

Triage: Es la clasificación que se realiza a las mujeres positivas a la tamización primaria en mediante el uso de pruebas de detección molecular del VPH. En el mismo momento que se realiza la toma de la muestra para la prueba molecular, también se obtiene material destinado al procesamiento y lectura de la citología cérvico-uterina. Es importante aclarar que la lectura de la Citología cérvico-uterina se considera solo necesaria en aquellas mujeres con reporte positiva a la prueba molecular del VPH. En otras palabras, posterior a un resultado “positivo” con la prueba de tamización molecular del VPH, se debe realizar un TRIAGE con citología cérvico-uterina, para definir la conducta.

Tamización poblacional: La tamización es poblacional cuando se espera lograr una cobertura establecida (usualmente entre el 70% y el 80% de la población objeto). Para ello es necesario realizar acciones de demanda inducida amplias, con el fin de que la población contacte a las instituciones de salud y se realice la prueba de tamización.

Virus del Papiloma Humano VPH: El Virus del Papiloma Humano (VPH) es considerado como el principal agente etiológico en el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Estos virus se caracterizan por ser virus de ADN, de cadena doble, con un diámetro de cincuenta nanómetros y pertenecen a la familia de Papillomaviridae. En el género alfa-papillomavirus se encuentran los VPH que infectan la mucosa genital, los cuales a su vez se pueden subclasificar como de bajo y alto riesgo. Los VPH de alto riesgo son aquellos que están asociados con las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de alto grado y el cáncer invasor (VPH 16 y VPH 18); mientras que los VPH de bajo riesgo son los que producen las lesiones cutáneas denominadas verrugas (VPH 6 y VPH 11)

Zonas Dispersas o de difícil acceso: Zonas en donde las dificultades de acceso geográfico, económico, cultural, y aquellas derivadas del conflicto armado, o del déficit de la oferta de servicios de salud, dificultan el contacto de la población con éstos.

Referencias

1. Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009;9(3):228-33.
2. Wiesner C RL, Gamboa O, Piñeros M, González M, Ortiz N, Hernández G, Molano Robles RJ. Barreras para la implementación de la prueba ADN-VPH como técnica de tamización primaria para cáncer de cuello uterino en un área demostrativa en Colombia. revcolombcancerol. 2013;17(3).
3. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. The Lancet Oncology. 2011;12(7):663-72.
4. Castle PE, de Sanjose S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F117-22.
5. Piñeros M CR, Murillo R, Wiesner C, Tovar S. . Cobertura de la citología de cuello uterino y factores relacionados en Colombi. Rev Salud Publica. 2007;9(3):327-41.
6. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Salmeron J, Fernandez I, Cruz A, Hernandez P, et al. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. Cancer causes & control : CCC. 2010;21(10):1693-700.
7. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Torres L, Salmeron J, Cruz A, Rojas R, et al. Specimen self-collection and HPV DNA screening in a pilot study of 100,242 women. International journal of cancer Journal international du cancer. 2014;135(1):109-16.
8. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Programa de detección y control del cáncer de cuello uterino: Marco teórico y normativo. Salud INC-Ministerio de Salud, editor. Bogotá1990.
9. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. International journal of cancer Journal international du cancer. 2007;121(4):796-802.
10. Murillo R, Luna J, Gamboa O, Osorio E, Bonilla J, Cendales R. Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2010;109(3):230-4.
11. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Thomas G, Anju G, et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. Oral oncology. 2013;49(4):314-21.
12. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Inspección Visual del Cuello Uterino con Ácido Acético (IVAA): Reseña Crítica y Artículos seleccionados. Washington D.C: OPS 2003.; 2003.

13. Jhpiego P, INC, and INEN. . Inspección Visual con ácido acético y crioterapia para prevención de cáncer cervical. 2014.
14. Social. IdETeSIMdSyP. Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia. Bogotá, 2014.
15. Grol R, Wensing M. What drives change? Barriers to and incentives for achieving evidence-based practice. *The Medical journal of Australia*. 2004;180(6 Suppl):S57-60.
16. Institute NC. Theory at a glance. A Guide for health promotion practice Bethesda; 2008.
17. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7185):728-30.
18. Wilson P RR, Sowen A, Evans D. Effective Health Care: Getting evidence into practice. Reporting and Dissemination. . Toronto: : Universidad de York; 1999.
19. PROFAMILIA. Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDS. 2005.
20. PROFAMILIA. Cáncer de cuello uterino y de mama. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. Bogotá: Ministerio de Salud 2010.
21. Wiesner C, Acosta J, Díaz Del Castillo A, Tovar S. Social representations of human papillomavirus in Bogota, Colombia. *Medical anthropology*. 2012;31(1):77-92.
22. Franco EL, Tsu V, Herrero R, Lazcano-Ponce E, Hildesheim A, Munoz N, et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 11:L88-95.
23. Cendales R, Wiesner C, Murillo RH, Pineros M, Tovar S, Mejia JC. [Quality of vaginal smear for cervical cancer screening: a concordance study]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2010;30(1):107-15.
24. Wiesner-Ceballos C MMR, Piñeros Petersen M, Tovar-Murillo SL, Cendales Duarte R, Gutiérrez MC. . Control del cáncer cérvico-uterino en Colombia: la perspectiva de los actores del sistema de salud. . *Rev Panam Salud Pública* 25:8.
25. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jeronimo J, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 11:L37-48.
26. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el sistema general de seguridad en salud colombiano Bogotá2014.
27. Inspección Visual del Cuello Uterino con Ácido Acético (IVAA): Reseña Crítica y Artículos seleccionados. Washington D.C: Organizacion Panamericana de la Salud 2003.
28. Diagnostic Erorr in Internal Medicine. *Arch Intern Med*. 2009;169.
29. Conocimiento, actitudes y prácticas de la citología cérvico uterina, en mujeres mayores de 15 años en condición de desplazamiento, en el barrio las flores; sector caguan, chipi y tambos; del distrito de barranquilla. 2010 Bogotá: Universidad Nacional de Colombia 2011

5. Evaluación económica

5.1 Priorización de evaluaciones económicas

Teniendo en cuenta el amplio número de intervenciones y procedimientos que han sido considerados en el desarrollo de la GPC de lesiones precancerosas (LPC) de cuello uterino, la priorización de las preguntas de evaluación económica constituye un ejercicio fundamental que tiene como objetivo la demarcación cuidadosa y detallada de las tecnologías que por sus características específicas, requieren el desarrollo de dicho análisis.

De esta manera, y atendiendo a la recomendación descrita en la Guía Metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica², se llevó a cabo un proceso de priorización del que se obtuvo como resultado, el número de preguntas clínicas que serán objeto de evaluación económica para la Guía de Lesiones precancerosas de cuello uterino.

El proceso de priorización fue llevado a cabo de forma independiente por el Grupo Desarrollador de la guía (GD) y el Ente Gestor (EG), quienes de acuerdo a los criterios establecidos por la *Guía metodológica*, dieron una calificación cualitativa al grado de prioridad en la realización de una evaluación económica respecto a cada una de las preguntas clínicas definidas previamente, para posteriormente, acordar entre ambas partes las tecnologías o alternativas en salud que fueron sometidas a un análisis económico.

5.1.1 Metodología

5.1.1.1 Priorización Grupo Desarrollador

Para la priorización llevada a cabo por el GD, contó con la participación de los expertos metodológicos, expertos clínicos y el grupo de evaluaciones económica de la GPC de LPC de cuello uterino.

En la reunión, se consideraron los aspectos relevantes para cada una de las áreas de conocimiento participantes, respecto a la importancia, prioridad y/o necesidad del desarrollo de una evaluación económica que evaluara las alternativas en salud abordadas en cada una de las preguntas clínicas previamente definidas.

5.1.1.2 Criterios de priorización GD

Los criterios que el GD usó para la priorización se describen a continuación:

5.1.1.2.1 La evaluación económica no es necesaria si:

- Existen evaluaciones económicas previas en el contexto colombiano y de buena calidad

² Colciencias-PROESA. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica

metodológica.

- No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas consideradas, dado que estas tienen efectividad similar.
- Según un estudio local la opción más efectiva cuesta menos

5.1.1.2.2 La evaluación económica puede ser necesaria si:

- Hay mucha variabilidad en la práctica clínica actual.
- Hay incertidumbre sobre la relación de costo efectividad de la alternativa clínica en cuestión.
- El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud.
- El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud.

Cada una de las preguntas analizadas recibió una calificación de alta prioridad, moderada prioridad, baja prioridad o no relevante, debidamente sustentada por los criterios recomendados y la opinión de los expertos.

5.1.1.3 Priorización Ente Gestor

La priorización llevada a cabo por el Ente Gestor, se llevó a cabo de forma similar a la realizada por GD con base en criterios de interés para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia.

5.1.1.3.1 Criterios de priorización EG

Los criterios de relevancia para el EG, obedecen según lo recomendado por la guía metodológica, al impacto que las alternativas en salud, tienen o tendrían en el SGSSS y el grado en que las tecnologías están siendo otorgadas en el contexto del SGSSS mediante mecanismos de excepción como el Comité Técnico Científico.

En la reunión se discutieron también cada una de las preguntas formuladas otorgando una calificación de Alta prioridad, moderada prioridad, baja prioridad o no relevante.

De igual manera que el GD, la calificación de las preguntas fue completada mediante el diligenciamiento del formulario electrónico diseñado para tal fin, de manera que se pudiese posteriormente realizar el consenso respecto a las preguntas en que existió discrepancia entre ambas partes (GD y EG).

5.1.2 Resultados proceso de priorización

En la tabla 5.1 se presentan los resultados de la priorización de las preguntas clínicas para evaluación económica.

Tabla 5-1 Priorización evaluaciones económicas

Pregunta	Prioridad GD	Prioridad GG	Consenso	Observaciones
¿Con qué esquema se debe realizar la tamización en mujeres que hayan iniciado actividad sexual (citología, inspección visual, pruebas moleculares) para detectar lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino? ¿Qué intervalos debe tener dicho esquema? ¿A qué edades debe iniciarse y finalizarse la tamización? ¿Cuál estrategia de clasificación diagnóstica debe realizarse en mujeres con resultados positivos a la tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares)?	ALTA	ALTA	ALTA	Sujeta a evidencia. Incluir estrategias de triage
En mujeres con lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino en quienes la biopsia no es concluyente para establecer el grado de la lesión, ¿se deben realizar pruebas de inmunohistoquímica (P16 y Ki67) con el fin de hacer el diagnóstico diferencial y orientar la conducta?	BAJA	BAJA	BAJA	Conducta o punto de práctica clínica

Pregunta	Prioridad GD	Prioridad GG	Consenso	Observaciones
¿Se debe hacer tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares) en mujeres con histerectomía por patología no relacionada con malignidad para detectar lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino?	BAJA	BAJA	BAJA	Punto de buena práctica clínica
En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado?	ALTA	ALTA	BAJA	Conducta clínica
En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I) considerada persistente, ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado?	BAJA	MEDIA	BAJA	Decisión clínica. Respuesta clínica según la evidencia
En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC II – NIC III), ¿cuál es la estrategia de manejo más	BAJA	BAJA	BAJA	Conducta clínica

Pregunta	Prioridad GD	Prioridad GG	Consenso	Observaciones
adecuada (escisión, ablación, histerectomía, braquiterapia, observación) para prevenir la progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?				
En mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC II – NIC III), ¿cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada (citología, pruebas moleculares, colposcopia, biopsia) para detectar la persistencia de la lesión o progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?	ALTA	BAJA	ALTA	Costos
En mujeres con resultado de biopsia de adenocarcinoma in situ, ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, traquelectomía, histerectomía, braquiterapia) para prevenir la progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?	BAJA	BAJA	BAJA	Conducta clínica
En mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación,	BAJA	BAJA	BAJA	Buena práctica

Pregunta	Prioridad GD	Prioridad GG	Consenso	Observaciones
histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado?				
En mujeres embarazadas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado (NIC I, II y III), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado y cáncer invasivo?	BAJA	BAJA	BAJA	Conducta clínica

Fuente: los autores

Las preguntas que fueron calificadas por consenso con una prioridad diferente a la ALTA, obedecen a preguntas que según los expertos serán aclaradas por la evidencia, o corresponden a puntos de buena práctica o conductas clínicas.

Dado que contractualmente se acordó la realización de una evaluación económica, se discutieron cada una de las preguntas inicialmente priorizadas para determinar la alternativa que contó con el análisis completo de Costo-efectividad.

De esta forma y teniendo en cuenta el alto impacto que constituye la prevención en cualquier sistema de salud, se determinó que la pregunta No 1 correspondiente a las diferentes estrategias de tamización para CCU, fuese la priorizada para la realización de evaluación económica.

Tabla 5-2 Pregunta económica priorizada

Pregunta Clínica General # 1	¿Con qué esquema se debe realizar la tamización en mujeres que hayan iniciado actividad sexual (citología, inspección visual, pruebas moleculares) para detectar lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino? ¿Qué intervalos debe tener dicho esquema? ¿A qué edades debe iniciarse y finalizarse la tamización? ¿Cuál estrategia de clasificación diagnóstica debe realizarse en mujeres con resultados positivos a la tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares)?
Pregunta Económica	¿Cuál es la costo-efectividad de las estrategias de tamización para mujeres que han iniciado actividad sexual en Colombia?
Población	Mujeres que han iniciado actividad sexual
Intervención	Pruebas moleculares ADN-VPH

Comparador	Citología en base líquida , Citología convencional
Resultado en salud	Años de vida ganados

5.2 Análisis de costo-efectividad de diferentes estrategias de tamización para cáncer de cuello uterino en Colombia.

5.2.1 Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU) también conocido como cérvix uterino, se origina en las células que revisten el cuello del útero. Los dos tipos principales de células que cubren dicha área son las células escamosas y las células glandulares, ubicadas en un punto llamado zona de transformación debido al cambio que se produce a razón del envejecimiento o del hecho de haber dado a luz. La mayoría de los cánceres de cuello uterino se origina en las células de la zona de transformación (3) manifestándose inicialmente a través de lesiones pre cancerosas de lenta y progresiva evolución, que pueden ser precedidos por etapas de displasia leve, moderada y severa (4).

El CCU ha sido reconocido ampliamente como una de las enfermedades de mayor carga en todo el mundo debido a las altas cifras de incidencia y mortalidad que presenta. Es el tercer tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres a nivel global, ocupa uno de los lugares de mayor importancia dentro de las causas de muerte para dicha población, (5) y es la mayor causa de años de vida perdidos (por cáncer) entre las mujeres de América Latina y el Caribe.(6)

En Colombia, según lo reportado por el Instituto Nacional de cancerología (INC) para el periodo 2002-2006, el cáncer de cuello uterino se ubicó como la primera causa de muerte y como el segundo tipo de cáncer más incidente dentro de la población de mujeres adultas del país, con una tasa cruda anual de incidencia de 26.1 por cada 100000 habitantes, antecedido únicamente por el cáncer de mama.(7)

El principal factor de riesgo asociado a la ocurrencia de CCU se atribuye a la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) que constituye la infección de transmisión sexual (ITS) más común entre las mujeres, mostrando una mayor prevalencia en las mujeres jóvenes, y en las mayores de 65 años de edad. (8) Aunque los VPH, etiológicamente se relacionan en mayor medida con la ocurrencia de casos de cáncer cervico-uterino, también se les atribuye el desarrollo de neoplasias extra-cervicales, sin embargo, su incidencia en este grupo es de solo el 12% del total de los cánceres asociados a este virus.(9) Razón por la cual, el CCU representa el mayor foco de atención y constituye uno de los escenarios de mayor cubrimiento por parte de los diferentes sistemas de salud.

El diseño y ejecución de programas o estrategias de prevención secundaria y tratamiento implementadas durante las últimas 3 décadas, han logrado disminuir las tasas de incidencia y mortalidad de esta enfermedad en países desarrollados. Sin embargo, la situación en países en vía de desarrollo difiere bastante, dado que las tasas que describen su comportamiento se mantienen o incluso muestran un aumento en el número de casos nuevos diagnosticados.(10)

En el año de 1991 se implementó en el país el programa de detección temprana de CCU y a pesar de haber contribuido a la reducción de la mortalidad por esta causa en los últimos 7 años, los resultados esperados no corresponden con las cifras reportadas en la actualidad (11).

La supervivencia del CCU en países como Colombia, difiere considerablemente de lo logrado en países desarrollados, lo cual se justifica entre otros factores, a la ineficacia de los programas de tamización que consecuentemente se atribuye a los altos costos operativos que conlleva su implementación, al recurso humano necesario para el manejo de la enfermedad, y al tratamiento y seguimiento de las mujeres con anomalías citológicas que de no ser efectivo conduce a un diagnóstico tardío de la enfermedad (12).

5.2.2 Justificación de la evaluación

El CCU es una enfermedad de progresión lenta y generalmente silenciosa, razón por la cual, en muchas ocasiones el establecimiento del diagnóstico se realiza en etapas ya avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, en los casos en que su detección se lleva a cabo de forma temprana, la probabilidad de controlar, detener y/o curar la enfermedad, adquiere mayores y mejores oportunidades.

En países desarrollados, los programas de tamización con citología, han conducido a una reducción significativa en la incidencia de cáncer cervical, resultado que difiere respecto a países en desarrollo como Colombia, donde los programas de tamización basados en citología han sido menos exitosos.

El advenimiento de nuevas estrategias en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino, entre las que se encuentra la tamización con pruebas moleculares de ADN para VPH y la LBC, entre otras, parecen ofrecer resultados prometedores, sin embargo, los costos asociados a dichas tecnologías suelen ser bastante altos (13), y dada la limitada disponibilidad de recursos en países como el nuestro, la estimación de la efectividad y de los costos de las diferentes alternativas para la prevención secundaria de esta enfermedad, constituye para los tomadores de decisiones una herramienta fundamental en la tarea de establecer cuál de las diferentes estrategias ofrece la mejor relación entre ambos indicadores.

Las condiciones particulares de cada localización geográfica hacen que los resultados de estudios económicos desarrollados en otros países encaminados a establecer la razón de costo-efectividad, costo-beneficio o costo-utilidad para cada una de las tecnologías emergentes no puedan ser generalizadas o extrapolables al contexto local, razón por la cual, este tipo de investigaciones deben ser desarrollados para cada contexto usando datos locales y considerando las características particulares de cada caso, de manera que los resultados puedan ser lo más aproximados a la realidad del medio en que son evaluadas.

En Colombia, actualmente se cuenta con el desarrollo y los resultados de una evaluación económica llevada a cabo por el autor de la presente investigación, en la que se evaluó la costo-efectividad de la citología convencional Vs las pruebas moleculares de DNA para VPH en Colombia, sin embargo, este estudio no incluye estrategias como la LBS o las la combinación de pruebas moleculares con triage que pudiesen representar mayores beneficios en términos de costo-efectividad, razón por la cual, el presente estudio actualiza la investigación previa, incluyendo a estas nuevas estrategias de tamización.

5.2.3 Descripción de las tecnologías de interés

5.2.3.1 Citología convencional

La citología convencional (CC) también conocida como prueba de Papanicolaou en honor a de George N. Papanicolaou quien descubrió que las células de cáncer de cuello uterino pueden ser observados en los frotis vaginales, trata de un método de prevención secundaria, que tiene como principal objetivo, identificar las lesiones precancerosas que necesitan seguimiento y / o tratamiento (14).

Es una prueba microscópica de células del cuello uterino obtenidas mediante raspado. En la prueba se toma una muestra de células del exterior y del canal del cuello uterino raspando suavemente con una espátula de madera o plástico. Una vez se extrae la muestra, las células se extienden sobre una laminilla de vidrio y se rocían con un fijador o se introducen en una botella que contiene un conservante para enviarlas luego al laboratorio. Su análisis permite la detección de cambios celulares que sugieran transformaciones malignas (15).

El uso de la CC ha demostrado efectividad en la reducción de las tasas de muerte asociadas con carcinoma de cuello uterino invasivo, sin embargo, la sensibilidad de la prueba se ve altamente afectada durante la recolección de la muestra, por la presencia de células de la sangre, mucosas y zonas de superposición de las células epiteliales que pueden interferir con el diagnóstico correcto, así como el retraso en la fijación de los frotis después de tomar la muestra que puede llevar a la deformación de la morfología celular. (16).

5.2.3.2 Pruebas moleculares de ADN-VPH

Gracias a la difusión de estudios realizados por el científico Harald Zur Hausen y la doctora Nubia Muñoz, que pusieron en evidencia el estrecho vínculo entre el cáncer de cuello uterino y la infección de transmisión sexual por VPH, la ciencia ha podido establecer y desarrollar pruebas moleculares de ADN- VPH útiles en la prevención del CCU.

El uso de este tipo de pruebas, facilita la identificación de la infección por el virus y la tipificación de las infecciones en los genotipos virales 16 y 18 responsables de casi el 70% de los cánceres de cuello uterino (17) y han sido ampliamente adoptadas dentro de las estrategias de triage para pacientes con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), siendo actualmente usadas también en el tamizaje primario junto con las pruebas de citología cervical en pacientes mayores de 30 años (18).

Las pruebas se basan en la separación de las dos cadenas de ácidos nucleicos, en un medio líquido determinado adicionando posteriormente un ADN viral ya conocido e igualmente separado, con el propósito de buscar la hibridización o unión de cadenas homólogas (15).

Las pruebas de mayor uso para la identificación de la infección por VPH, se llevan a cabo mediante ensayos de PCR (polymerase chain reaction) o pruebas de captura de híbridos (Hybrid Capture, HC)

La PCR se reconoce por ser una técnica muy específica y sensible, capaz de detectar entre 10 y 200 copias de genoma viral por muestra. Esta técnica identifica el ADN diana a través de la

utilización de oligonucleótidos iniciadores que complementan de forma específica con las regiones flanqueantes del ADN que será amplificado mediante ciclos sucesivos de desnaturalización, anclaje y extensión, hasta obtener una señal visible en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio (19).

Por su parte la prueba para la detección del VPH, por captura de híbridos II, analiza las presencias de ADN viral a través del uso de partículas de ADN producidas en el laboratorio (sondas), complementarias con las bases nitrogenadas del ADN viral (híbridos). La prueba permite la detección de 13 tipos de VPH de alto riesgo por medio de la utilización de un cóctel de sondas para estos tipos virales (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68) (20)

5.2.3.3 Citología en base líquida

La citología en base líquida (LCB por su sigla en inglés) es un método introducido en el año 1996 que tiene como propósito la preparación de muestras celulares de mayor y mejor calidad, de manera que sea posible reducir el porcentaje de muestras inadecuadas, mejorando así, la sensibilidad y especificidad en la detección de anomalías celulares. Esta técnica se caracteriza por ofrecer muestras de alta calidad y mayor preservación del material celular libre de elementos como sangre y células inflamatorias que inciden en la lectura del frotis, lo cual aumenta la exactitud diagnóstica y reduce los resultados citológicos falsos negativos, además de ofrecer la posibilidad de utilizar el material residual para pruebas complementarias al estudio morfológico (21).

Las muestras se recogen de la misma forma que se hace en la citología convencional, la diferencia radica en el uso de un dispositivo similar a un cepillo en vez del uso de la espátula. La cabeza del dispositivo se lava en un frasco de líquido conservante de modo que la mayor parte o la totalidad de las células se conservan. Posteriormente, la muestra se lleva al laboratorio donde se mezcla para dispersar las células, retirando restos celulares que puedan alterar los resultados. Finalmente una capa fina de células del cuello uterino se deposita sobre un portaobjetos de microscopio para su posterior análisis (22) .

5.2.4 Revisión sistemática de efectividad y seguridad

5.2.4.1 Pregunta de evaluación

¿Cuál es la efectividad de los diferentes esquema de tamización (citología convencional, pruebas moleculares ADN-VPH, Citología en base líquida) para la detección de lesiones pre neoplásicas y CCU en mujeres que hayan iniciado actividad sexual?

Pregunta PICOT

P	Mujeres que hayan iniciado actividad sexual
I	Pruebas moleculares ADN-VPH - Citología en base líquida solas o combinadas
C	Citología convencional
O	Incidencia de lesiones de alto grado Incidencia de cáncer invasor Supervivencia Eventos adversos

	Sobre diagnósticos Características operativas (sensibilidad y especificidad)
T	Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de pruebas diagnósticas y revisiones sistemáticas de ECA o pruebas diagnósticas

Los datos clínicos correspondientes a la efectividad y seguridad de las pruebas evaluadas incluidas en la adaptación del modelo actual, fueron en su mayoría, derivadas del estudio original desarrollado por O, Gamboa et al. (23), en el que se evaluó la costo-efectividad de la citología convencional vs las pruebas moleculares de DNA para VPH en Colombia y para el cuál fue desarrollada en su momento una revisión sistemática completa.

Con el propósito de actualizar la información relacionada con los valores operativos de las pruebas incluidas, se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed acerca de evidencia científica de la que se extrajo la información pertinente.

5.2.4.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia

5.2.4.2.1 Criterios de inclusión

La unidad de análisis de dicha revisión fueron artículos publicados en revistas científicas:

- a) Revisión sistemática con meta-análisis
- b) Publicados en idioma inglés, español.

5.2.4.2.2 Criterios de exclusión

No se incluyeron revisiones no sistemáticas de la literatura, resúmenes o cartas al editor.

5.2.4.3 Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda empleada se presenta a continuación.

Search ((cytology) OR (pap smear) OR (HPV DNA testing) OR (Liquid-based cytology) OR (Human Papillomavirus Testing)) AND (CIN2+ OR CIN3+) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews

5.2.4.4 Tamización de referencias y selección de estudios

Con base en los resultados de las estrategias de búsqueda diseñada, se conformó una base de datos de posibles documentos que cumplieran con los criterios antes mencionados. Los documentos seleccionados fueron descargados en texto completo, a los cuales se les realizó una tamización final.

5.2.4.5 Evaluación de la calidad de la evidencia

Las revisiones sistemáticas con meta-análisis fueron evaluadas con herramienta AMSTAR de manera que se pudiese tener en cuenta dicha información en el análisis de los resultados obtenidos en la presente evaluación.

5.2.4.6 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Dos revisores (OAG , AMG) realizaron la extracción de los datos de manera independiente usando una herramienta diseñada para este propósito. Cualquier diferencia fue resuelta por consenso entre los revisores.

5.2.4.7 Resultados

5.2.5.7.1 Búsqueda de evidencia

El flujograma de búsqueda en el que se describen el número de estudios potencialmente relevantes arrojados por la búsqueda y los filtros aplicados para la obtención de los estudios definitivos que fueron analizados en texto completo, se presenta en el anexo 2

5.2.5.7.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Luego de la lectura detallada de los documentos arrojados por la búsqueda, se tuvieron en cuenta los estudios reportados en la tabla 5.3, por ser considerados los de mayor actualidad.

Tabla 5-3 Estudios incluidos para la estimación de las características operativas de las pruebas de tamización

Estudios incluidos
Obstet Gynecol. 2008 Jan; 111(1):167-77. doi: 10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Arbyn M1, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J.
Vaccine. 2012 Nov 20; 30 Suppl 5:F88-99. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Arbyn M1, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J.
Lancet Oncol 2014; 15: 172–83. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. Marc Arbyn, Freija Verdoodt, Peter J F Snijders, Viola M J Verhoef, Eero Suonio, Lena Dillner, Silvia Minozzi, Cristina Bellisario, Rita Banzi, Fang-Hui Zhao, Peter Hillemanns, Ahti Anttila
Int J Cancer. 2014 Jul 1; 135(1):166-77. doi: 10.1002/ijc.28640. Epub 2014 Jan 24. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Pileggi C1, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M.
Annals of internal medicine. 2011 Nov 15; 155(10):687–97. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU.

5.2.5.7.3 Calidad de la evidencia

Con el propósito de valorar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas como definitivas en la búsqueda, se aplicó la herramienta AMSTAR mediante la que se estableció una calidad ALTA para el 80% (3 estudios) de las revisiones y de calidad media para el otro 20% (1 estudios).

Los resultados detallados se presentan en el anexo 9

5.2.5.7.4 Descripción de los estudios incluidos

Las características de los estudios se describen de forma detallada en el anexo 10. A continuación se describen los hallazgos más importantes presentados en cada uno de los estudios incluidos.

Tabla 5-4 Resultados meta-análisis, Arbyn (2008)

Variables	Puntos de corte	Intervenciones	
		Citología convencional	Citología en base líquida
Sensibilidad (%) (95% CI)	HSIL	55.2 (45.5–64.7)	57.1 (46.3–67.2)
	LSIL	75.6 (66.5–83.0)	79.1 (70.1–86.0)
	ASUCS	88.2 (80.2–93.2)	90.4 (82.5–95.0)
Especificidad	HSIL	96.7 (95.6–97.5)	97.0 (93.8–98.6)
	LSIL	81.2 (71.9–88.0)	78.8 (69.8–85.7)
	ASUCS	71.3 (58.3–81.6)	64.6 (50.1–76.8)
OR Diagnóstico	HSIL	36.2 (21.2–61.9)	42.9 (20.6–89.2)
	LSIL	13.4 (7.1–25.4)	14.1 (7.7–25.7)
	ASUCS	18.5 (9.8–35.0)	17.3 (8.9–33.5)

Tabla 5-5 Relación entre la sensibilidad y especificidad para NCI II o peor de la citología en base líquida vs citología convencional, Arbyn (2008)

	Sensibilidad Relativa			Especificidad relativa		
	Estimación agrupada	No de estudios	p	Estimación agrupada	No de estudios	p
HSIL	1.05 (0.95–1.16)	9	.109	0.99 (0.98–1.01)	8	.001
LSIL	1.03 (0.96–1.11)	9	.027	0.97 (0.94–1.01)	8	<.001
ASUCS	1.03 (0.97–1.09)	7	.002	0.91 (0.84–0.98)	6	<.001

Tabla 5-6 Meta-análisis por subgrupos, Arbyn (2008)

		Sensibilidad Relativa			Especificidad relativa		
		Estimación agrupada	No de estudios	p	Estimación agrupada	No de estudios	p
Contexto clínico	Detección	1.03 (0.76–1.40)	2	.821	1.00 (0.99–1.00)	1	—
	Seguimiento/Alto grado	1.05 (0.94–1.17)	8	.063	0.99 (0.97–1.01)	8	.001
Diseño del estudio	Concomitante	1.07 (0.95–1.20)	7	.053	0.99 (0.97–1.00)	7	.052
	Dos cohortes	0.94 (0.71–1.26)	2	.421	1.01 (1.00–1.02)	1	—
Muestra separada / directo a frasco	Muestra separada	1.06 (0.92–1.22)	4	.065	1.00 (0.98–1.01)	3	.190
	Directo a frasco	1.05 (0.87–1.27)	5	.195	0.98 (0.96–1.01)	5	<.001
Prueba de oro	Colposcopia e histología si está indicado	1.07 (0.60–1.64)	1	—	—	0	—
	Colposcopia completa e histología si está indicado	1.10 (0.94–1.28)	6	.027	0.99 (0.98–1.01)	6	.001
	Histología completa	0.96 (0.84–1.11)	2	.601	0.98 (0.89–1.08)	2	.021
Sistema LBC	Thin Prep	1.07 (0.92–1.23)	6	.047	1.00 (0.99–1.01)	5	.053
	AutoCyte	0.95 (0.81–1.11)	1	—	0.94 (0.87–1.01)	1	—
	CellSlide	1.27 (0.75–2.15)	1	—	1.00 (0.95–1.05)	1	—
	DNA-Citoliq	1.14 (0.85–0.51)	1	—	0.97 (0.95–0.99)	1	—

Tabla 5-7 Resultados Meta-análisis, Arbyn (2012)

Aplicación	Test	Punto de corte test	Resultados	Estudios	Sensibilidad		Especificidad		Tasa de test positivos	Prevalencia
Triage ASC-US	HC2	1 pg/mL	CIN2+	39	90.4 (88.1–92.3)	60–100	58.3 (53.6–62.9)	27–79	48.2 (43.7–52.6)	12.0 (10.2–13.7)
			CIN3+	17	93.7 (90.4–95.9)	75–100	52.3 (45.7–58.7)	33–70		6.8 (5.0–8.6)
Triage LSIL	HC2	1 pg/mL	CIN2+	24	95.4 (94.0–96.5)	80–100	27.8 (23.8–32.1)	16–58	76.9 (73.5–80.2)	21.3 (17.7–24.9)
			CIN3+	14	96.4 (90.5–98.7)	76–100	23.7(19.4–28.7)	15–47		8.9 (6.6–11.2)
predicción del fracaso de tratamiento	HC2/PCR	Diverse	Recurrent CIN2+	15	92.9 (85.0–96.8)	54–100	81.3 (74.7–86.5)	57–100	31.9 (28.8–42.1)	8.4 (6.5–10.4)
Screening primario	HC2	1 pg/mL	CIN2+	31	90.4 (88.0–92.8)	50–100	88.5 (87.0–90.0)	61–95	13.2 (11.4–14.9)	2.2 (1.8–2.6)
			CIN2+	14a	96.3 (94.5–98.1)	69–100	91.4 (89.8–92.9)	86–96	9.9 (8.1–11.8)	1.5 (1.1–1.9)
			CIN3+	22	95.3 (93.3–97.3)	62–100	89.0 (87.2–90.8)	82–95		1.1 (0.8–1.3)
	HC2 & cytology	1 pg/mL or ASC-US+	CIN2+	13	94.2 (90.8–97.6)	63–100	87.7 (85.0–90.3)	69–94	13.8 (10.9–16.8)	1.3 (1.0–1.6)
			CIN2+	8a	99.8 (99.0–100)	69–100	88.8 (85.5–92.1)	80–93	12.5 (8.7–16.2)	0.7 (0.5–0.9)
	GP5+/6+	+ signal	CIN2+	3	94.5 (94.2–96.9)	94–100	94.8 (93.3–96.3)	86–96	8.0 (5.6–10.4)	2.4 (1.0–3.7)
	Cervista*	+ signal	CIN3+	1	95.0 (91.5–98.6)	-	90.3 (89.7–90.9)	-	11.1 (10.4–11.8)	1.6 (1.4–1.9)
	APTIMA*	+ signal	CIN3+	2	97.4 (91.4–100)	92–100	90.4 (89.7–91.1)	91–92	10.2 (9.5–10.9)	0.7 (0.6–0.7)
	cobas®4800	+ signal	CIN3+	1	92.0 (88.8–95.2)	-	92.0 (91.7–92.3)	-	8.6 (8.3–8.8)	0.6 (0.5–0.8)
	careHPV™	1 pg/mL	CIN3+	1	87.0 (73.2–100)	-	86.1 (84.7–87.5)	-	14.6 (13.2–16.1)	1.0 (0.6–1.4)

Tabla 5-8. Sensibilidad y especificidad relativa agrupada, Arbyn (2014)

	Numero de estudios	Sensibilidad relativa (95% CI)	Especificidad relativa (95% CI)

HPV auto muestras vs citología (ASC-US o peor) muestra tomada por el clínico			
CIN2 o peor	19	0.95 (0.91–0.99)	0.92 (0.90–0.94)
CIN3 o peor	6	0.99 (0.94–1.06)	0.98 (0.97–0.99)
HPV auto muestras vs citología (LSIL o peor) muestra tomada por el clínico			
CIN2o por	11	1.14 (1.07–1.21)	0.88 (0.86–0.90)
CIN3 o peor	6	1.19 (1.09–1.29)	0.90 (0.87–0.94)
HPV auto muestras vs HPV tomada por el clínico			
CIN2 o peor	34	0.88 (0.85–0.91)	0.96 (0.95–0.97)
CIN3 o peor	12	0.89 (0.83–0.96)	0.96 (0.93–0.99)

Tabla 5-9 Meta-análisis por topo de prueba ADN-VPH, Arbyn (2014)

	No de estudios	Sensibilidad Relativa	Especificidad Relativa
Test			
HC2	18	0.85 (0.81–0.90)*	0.96 (0.93–0.98)*
PCR GP5+/6+	5	0.95 (0.89–1.01)	1.11 (0.95–1.29)
CareHPV (at RLU≥0.5)	1	0.90 (0.79–1.04)	0.98 (0.95–1.00)
CareHPV (at RLU≥1)	1	0.86 (0.73–1.03)	1.00 (0.98–1.02)
PCR-SPF10	2	0.96 (0.89–1.02)	1.10 (0.85–1.41)
Abbott Real Time hrHPV Test	1	1.00 (0.75–1.34)	1.07 (0.65–1.78)
Cervista	1	0.76 (0.70–0.83)*	0.95 (0.94–0.96)*
APTIMA	1	0.64 (0.46–0.90)*	0.99 (0.98–1.01)
DNAchip	1	1.03 (0.89–1.19)	0.88 (0.55–1.42)
Modified GP5+/6+ PCR with Luminex reading	1	0.96 (0.75–1.24)	0.94 (0.67–1.33)
Linear Array	1	0.79 (0.54–1.16)	1.00 (0.89–1.12)
MALDI-TOF	1	1.00 (0.95–1.05)	0.98 (0.97–0.99)*

Other nonGP5+/6+ PCR	7	0.82 (0.66–1.01)	1.02 (0.97–1.07)
Dispositivo de colección para auto muestreo			
Brush	18 (24)	0.89 (0.83–0.94)*	0.98 (0.97–0.99)*
Lavage	5 (6)	0.94 (0.85–1.03)	0.95 (0.68–1.34)
Swab	10	0.86 (0.80–0.92)*	0.95 (0.90–1.01)
Tampon	1	0.71 (0.62–0.83)*	1.01 (1.00–1.02)*
Estado de ingresos del país			
Low-income and middle-income countries	19 (23)	0.85 (0.79–0.91)*	0.97 (0.95–0.99)*
High-income countries	14 (17)	0.94 (0.90–0.97)*	0.99 (0.93–1.06)
	No de estudios	Sensibilidad relativa	Especificidad relativa
HC2			
Brush	8	0.89 (0.82–0.98)†	0.97 (0.96–0.99)†
Lavage	2	0.82 (0.65–1.02)	0.68 (0.35–1.33)
Swab	7	0.82 (0.86–0.90)†	0.95 (0.89–1.01)
Tampon	1	0.71 (0.62–0.83)†	1.01 (1.00–1.02)†
GP5+/6+ PCR			
Brush	3	0.95 (0.86–1.04)	1.08 (0.93–1.25)
Lavage	2	0.95 (0.85–1.06)	1.23 (0.74–2.05)
Abbott Real Time hrHPV Test			
Lavage	1	1.00 (0.75–1.34)	1.07 (0.65–1.78)

Tabla 5-10. Detección relativa, especificidad relativa PPV de las pruebas de ADN HPV contra citología según varias fuentes de heterogeneidad potencial, Pileggi (2014)

Resultados	Detección relativa				Especificidad relativa			
	No estudios	RR (95% CI) ¹	p	Heterogeneidad	No de estudios	RR (95% CI) ¹	p	Heterogeneidad
Edad <35								

NIC 2+	3	2.14 (1–4.58)	0.05	39.5; <0.001; 1; 94.9	3	0.95 (0.93–0.96)	<0.001	2.7; 0.256; 26.6
NIC 3+	3	2.04 (0.81–5.11)	0.128	21.8; <0.001; 90.8		3 0.94 (0.92–0.96)	<0.001	2.8; 0.247; 28.6
Edad ≥ 30								
NIC 2+	7	1.35 (1.04–1.75)	0.022	43.6; <0.001; 86.2	5	0.996 (0.990–1.002)	0.210	9.1; 0.057; 56.3
NIC 3+	5	1.37 (1.05–1.77)	0.02	11.1; 0.025; 64	5	0.996 (0.990–1.002)	0.144	8.9; 0.062; 55.4
Trial quality (Chalmers score)²								
Alto (≥Valor de la media)	4	1.39 (1.01–1.91)	0.043	24.6; <0.001; 87.8	3	3 0.99 (0.98–1.01)	0.076	1.3; 0.512; 0
Bajo (<Valor de la media)	3	1.54 (0.68–3.46)	0.297	63.5; <0.001; 96.8	2	0.98 (0.97–0.99)	<0.001	0.2; 0.643; 0
Criterio para evaluación por colposcopia³								
Sistema Bethesda	5	1.47 (0.93–2.31)	0.099	64; <0.001; 93.8	3	0.98 (0.98–0.99)	<0.001	2.2; 0.326; 10.7
Otras ³	2	1.42 (0.81–2.5)	0.226	21.7; <0.001; 95.4	2	0.99 (0.98–1.004)	0.222	1.2; 0.267; 18.8
Intervalo de screening²								
3 años	3	1.65 (0.85–3.22)	0.143	38.1; <0.001; 94.8	3	0.98 (0.97–0.99)	<0.001	0.2; 0.887; 0
5 años	2	1.55 (1.04–2.3)	0.03	10.9; 0.001; 90.9	2	1 (0.99–1.002)	0.166	0.3; 0.615; 0
Gestión de la prueba de ADN del VPH positivo²								
Diferido directamente a colposcopia ⁴	2	1.6 (0.47–5.39)	0.449	62.4; <0.001; 98.4	1	0.98 (0.96–0.99)	–	–
Otras ⁵	5	1.39 (1.07–1.82)	0.014	24.6; <0.001; 83.8	4	0.99 (0.985–0.998)	0.015	3.3; 0.343; 10
Pruebas de detección experimentales utilizadas								
HC2	6	1.49 (1–2.21)	0.049	92.9; <0.001; 94.6	4	0.99 (0.98–0.998)	0.009	7.2; 0.065; 58.4
PCR	1	1.26 (1.05–2.01)	–	–	1	0.99 (0.98–1.01)	–	–

Prueba de Control de screening								
Citología convencional	6	1.53 (1.05–2.24)	0.027	86.5; <0.001; 94.2	4	0.99 (0.98–0.997)	0.011	6.9; 0.073; 57
Citología en base líquida	1	1.06 (0.87–1.28)	–	–	1	0.98 (0.96–1.01)	–	–
1Risk ratios were calculated using random effects models								
2Results were referred to CIN21 lesion								
3Included the following criteria for colposcopic evaluation: Papanicolaou classification; British Society for Clinical Cytology Classification (BSCC)								
4Colposcopy was performed because of the HPV DNA test results only								
5Colposcopy was performed when both HPV DNA and cytology tests were positive.								

Tabla 5-11. Resultados del análisis multivariado de meta-regresión, Pileggi (2014)

	Coeficiente de regresión	SE	p	Heterogeneidad test (I ² , %)	Coeficiente de regresión	SE	p	Heterogeneidad test (I ² , %)
Edad de mujeres (<35 años =0; 30 yr =1)	-0.432	0.311	0.201	90.3	0.049	0.011	0.003	57.9
Puntaje de calidad. Bajo =0. Alto =1	-0.094	0.352	0.8	94.3	0.014	0.006	0.094	0
Criterio para colposcopia. Betssa sistem=0 Otras= 1	-0.032	0.382	0.937	94.2	0.011	0.007	0.215	13.6
Intervalo de screening. 3 Años=0 5 años=1	0.092	0.379	0.817	93.4	0.015	0.006	0.079	0
Gestión de la prueba de ADN del VPH positivo. Colposcopia directa= 0 Otras=1	-0.121	0.381	0.765	94.2	0.014	0.009	0.208	9.9
Prueba experimental de detección. HC=0 PCR=1	-0.165	0.486	0.748	94.6	0.006	0.012	0.646	58.4
Prueba de screening control. CC=0 LBC=1	-0.369	0.462	0.46	94.2	0.005	0.014	0.736	56.9

Tabla 5-12 Sensibilidad y especificidad de las pruebas, Whitlock (2011)

Estudio, Años; País;	Muestra, n; Edad reclutamiento	Citología Punto de corte	Sensibilidad relativa .Razón de Detección (95% CI)*		Especificidad (95% CI)	
			LBC	CC	LBC	CC
NETHCON trial, 2009 (34); the Netherlands	88 988; 30–60	ASCUS + LSIL +	Detección de CIN3 + 1.05 (0.86–1.29) (ajustado) NR		NR	NR
NTCC trial, 2007 (33); Italy;	45 174; 25–60	ASCUS + LSIL +	0.72 (0.46–1.13)		NR	NR
Taylor et al, 2006 (35); South Africa;	5647; 35–65	ASCUS + LSIL +	75.8 (57.7–88.9) -66.7 (48.2–82.0)	87.9 (71.8–96.6) -72.7 (54.5–86.7)	84.2 (82.9–85.5) - 93.6 (92.6–94.4)	84.5 (83.0–86.0) -93.9 (92.9–94.9)
NETHCON trial, 2009 (34); the Netherlands;	88 988; 30–60	ASCUS + LSIL +	Detección of CIN2 1.00 (0.84–1.20) (ajustado) - NR		NR	NR
NTCC trial, 2007 (33); Italy;	45 174; 25–60	ASCUS + LSIL +	1.11 (0.81–1.52)† - 1.03 (0.74–1.43)		NR	NR
Taylor et al, 2006 (35); South Africa;	5647; 35–65	ASCUS + LSIL +	70.6 (58.3–81.0) - 60.3 (47.7–71.9)	83.6 (71.2–92.2) - 69.1 (55.2–80.9)	84.8 (83.5–86.1) - 94.1 (93.2–94.9)	85.1 (83.6–86.5) -94.5 (93.5–95.4)
Coste et al, 2003 (36); France; fair	1757; 23–46	ASCUS + LSIL +	87.5 (73.2–95.8) - 80.0 (64.4–90.9)	87.8 (73.8–95.9) - 73.2 (57.1–85.8)	88.3 (86.7–89.8) -93.1 (91.8–94.3)	89.4 (87.9–90.9) -94.6 (93.4–95.6)

5.2.5 Revisión sistemática de estudios de costoefectividad

5.2.5.1 Pregunta de evaluación

¿Cuál es la costo-efectividad de los diferentes esquema de tamización (citología convencional, pruebas moleculares ADN-VPH, Citología en base líquida) para la detección de lesiones precancerosas y CCU en mujeres que hayan iniciado actividad sexual?

Pregunta PICOT

P	Mujeres que hayan iniciado actividad sexual
I	Pruebas moleculares ADN-VPH - Citología en base líquida solas o combinadas
C	Citología convencional
O	Años de vida ganados, Años de vida ajustados por calidad
T	Evaluaciones económicas

5.2.5.2 Metodología

Teniendo en cuenta que actualmente se cuenta con una evaluación económica desarrollada previamente en el contexto local por Gamboa, et al. (23) y que sirvió de base para el desarrollo del presente análisis, no se llevó a cabo una revisión sistemática de evaluaciones económicas dado que el método empleado y el modelo usado para responder nuestra pregunta de investigación obedece a una adaptación de la evaluación mencionada.

5.2.6 Evaluación económica

Como parte fundamental en el desarrollo de cualquier evaluación de tecnología sanitaria, es necesario definir de manera minuciosa y según las particularidades de la tecnología en evaluación, cuáles serán los aspectos y características de la metodología a desarrollar. A continuación se presenta la enmarcación realizada para la evaluación económica en mención.

5.2.6.1 problema de decisión

El desarrollo de la evaluación económica está dirigido a ofrecer un sustento científico respecto a cuál de las estrategias de tamización para mujeres que han iniciado actividad sexual, es la más indicada en términos de costo-efectividad.

5.2.6.2 Población objetivo

Dado que la principal causa asociada al CCU es la infección por VPH, se determinó como población objeto de la presente evaluación, a todas las mujeres que han iniciado actividad sexual y por tanto están en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

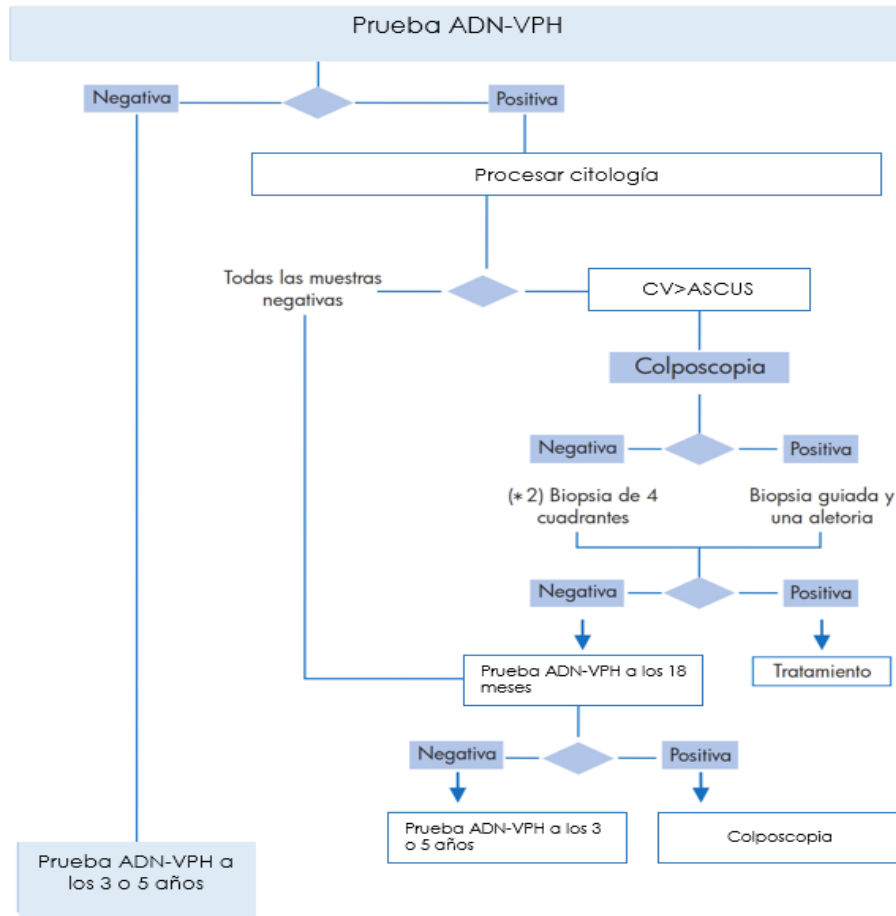
5.2.6.3 Intervención

- Pruebas moleculares ADN-VPH (PCR o Captura de híbridos) en los siguiente esquemas:
 - Prueba ADN-VPH (Tomada por un profesional de salud) cada 5 años, iniciando la tamización a los 30 años de edad.
 - Prueba ADN-VPH (Tomada por un profesional de salud) triage con citología en base líquida cada 5 años, iniciando la tamización a los 25 años de edad.

- Prueba ADN-VPH (Tomada por un profesional de salud) y triage con citología convencional cada 5 años, iniciando la tamización a los 25 años de edad.
 - Citología en base líquida cada 3 años desde los 25 años continuando con prueba ADN-VPH (Tomada por un profesional de salud) y triage con citología en base líquida cada 5 años, a partir de los 30 años.
 - Citología convencional cada 3 años desde los 25 años continuando con prueba ADN-VPH (Tomada por un profesional de salud) y triage con citología convencional cada 5 años, a partir de los 30 años.
 - Prueba ADN-VPH (Auto toma) cada 3 años, iniciando la tamización a los 30 años de edad.
 - Prueba ADN-VPH (Auto toma) y triage con citología en base líquida cada 3 años, iniciando la tamización a los 25 años de edad.
 - Prueba ADN-VPH (Auto toma) y triage con citología convencional cada 3 años, iniciando la tamización a los 25 años de edad.
 - Citología en base líquida cada 3 años desde los 25 años continuando con prueba ADN-VPH (Auto toma) y triage con citología en base líquida cada 3 años, a partir de los 30 años.
 - Citología convencional cada 3 años desde los 25 años continuando con prueba ADN-VPH (Auto toma) y triage con citología convencional cada 3 años, a partir de los 30 años.
- Citología en base líquida bajo los siguientes esquemas:
 - 2 citologías negativas en años consecutivos, continuando cada 3 años a partir de los 25 años.
 - 3 citologías negativas en años consecutivos continuando cada 3 años a partir de los 25 años.
 - Citología convencional bajo el siguiente esquema:
 - 3 citologías negativas en años consecutivos continuando cada 3 años a partir de los 25 años.

En la figura 5.1 se muestra el algoritmo de la tamización con las pruebas ADN-VPH en las cuales se realiza triage con citología.

Figura 5-1 Algoritmo de tamización con pruebas ADN-VPH y triage con citología



5.2.6.4 Comparadores

- Citología convencional bajo el siguiente esquema:
 - 2 citologías negativas en años consecutivos, continuando cada 3 años a partir de los 25 años.
- No tamización.

5.2.6.5 DesenlaceS

Los años de vida ganados (AVG) asociados a cada estrategia de tamización fueron usados como medida de resultado en salud.

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) no fueron usados como desenlace, dado que en el contexto local, no se cuenta con la valoración de los pesos de estados de salud para CCU necesarios para el cálculo de dicha medida.

5.2.6.6 Horizonte temporal

Teniendo en cuenta que el objetivo de la evaluación incluye valorar los costos y resultados en salud de las tecnologías evaluadas, se requiere un horizonte amplio (expectativa de vida de las mujeres colombianas (76 años)) que permita estimar desenlaces finales (mortalidad) importantes para los pacientes con CCU.

5.2.6.7 Perspectiva

Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica y considerando que el CCU supone un costo significativo para el sistema de salud, la perspectiva utilizada fue la del tercer pagador.

5.2.6.8 Tasa de descuento

Los resultados en salud y los costos fueron descontados a una tasa anual del 3%, realizando análisis de sensibilidad para tasas del 0%, 3,5%, 7% y 12%.

5.2.6.9 Costos

La perspectiva usada fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos.

El Instituto Nacional de Cancerología, realizó una estimación de los costos del manejo de las lesiones pre neoplásicas y CCU en el 2012, información que fue usada para el presente análisis.

La metodología usada en la estimación se muestra a continuación:

Se estimaron los costos de las lesiones pre-neoplásicas y del cáncer de cuello uterino para cada uno de los estadios de la enfermedad. Los costos asociados al tratamiento incluyeron, el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo en la cual se identificaron, cuantificaron y valoraron los eventos generadores de costos como se explica a continuación.

5.2.6.9.1 Identificación

En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron protocolos de manejo del Instituto Nacional de Cancerología (28) y las guías del National Comprehensive Cancer Network NCCN. (29) Los eventos generadores de costos identificados, se incluyeron en formatos de recolección de información validados y diligenciados por los expertos clínicos de la Guía (ginecología oncológica, oncología y radioterapia). En los formatos se incluyó información sobre: diagnóstico inicial, diagnóstico de extensión, tratamiento quirúrgico, tratamiento de quimioterapia, tratamiento de radioterapia y seguimiento.

5.2.6.9.2 Cuantificación

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó la opinión de expertos. El panel de expertos estuvo conformado por cuatro ginecólogos oncológicos, dos oncólogos clínicos y tres radioterapeutas.

5.2.6.9.3 Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS + 30% 2001 y SOAT(30) (31) . La información reportada por el SISMED (32) y por la resolución 4316 de 2011 fue usada para la valoración de los medicamentos. La información reportada por el SISMED fue actualizada a 2012 usando el índice de precios al consumidor (IPC), informado por el DANE. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS y el número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2012 (\$18.890).

En la estimación de los costos de los medicamentos, se realizaron los siguientes procedimientos: 1) se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en la resolución 4316 de 2011; 2) los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC); 3) dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento, usando como ponderador las unidades reportadas; 4) se estimó el costo por miligramo del medicamento.

El costo ponderado por dosis se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedó definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

n_i = número de unidades reportadas para i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N = total de unidades reportadas para el medicamento

Se estimaron los costos totales para las lesiones pre neoplásicas y para cada estadio del cáncer de cuello uterino como se muestra a continuación:

$$\text{Costo por estadio} = \sum_{i=1}^n c_i * q_i * f_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos

c_i = es el costo del i -ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

q_i = es la cantidad del i -ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

f_i es la frecuencia del i -ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

En los medicamentos el precio medio corresponde a la información de la columna precios del canal institucional, el precio mínimo y máximo corresponde a las columnas mínimo y máximo del mismo canal. Los medicamentos con precio tope este fue usado como máximo.

En el caso de los procedimientos el precio medio corresponde a la información del manual ISS 2001 + 30%. El mínimo y máximo corresponde a la información del manual ISS 2001 sin ajuste y al manual SOAT respectivamente.

Tabla 5-13 Costos usados en el análisis

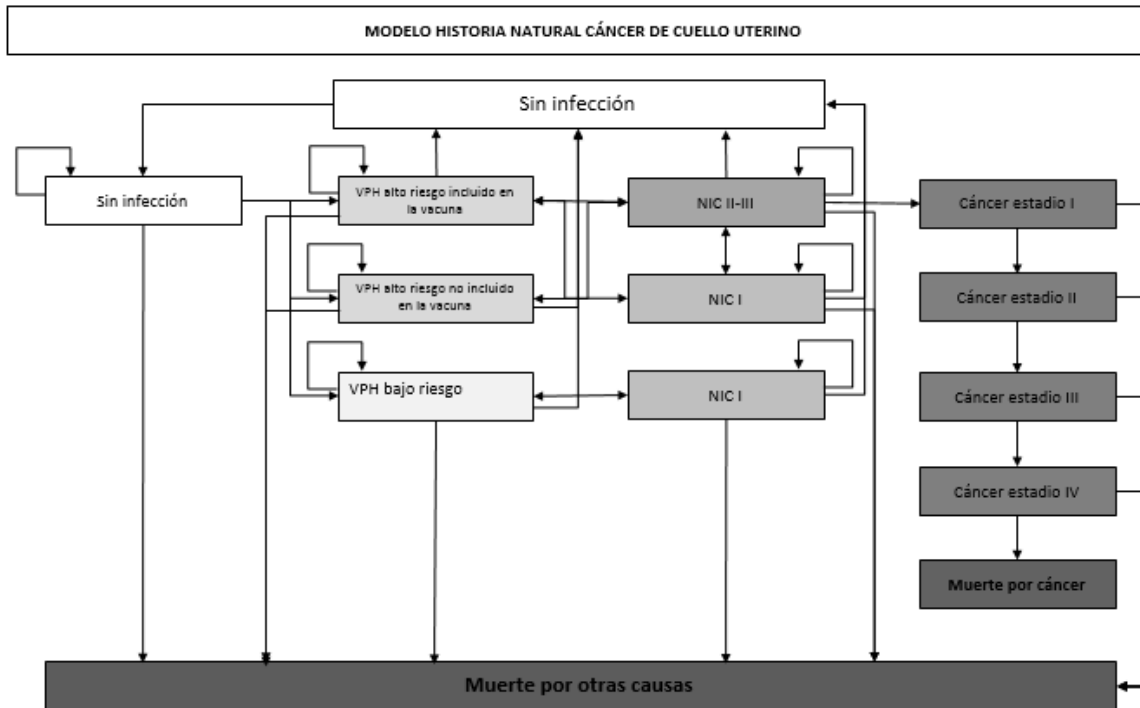
Variable	Medio (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)	Distribución	Parámetros
Costo citología	18.000	15.000	30.000		
Costo VPH- ADN	30.000	25.000	60.000		
Costo citología en base líquida	30.000	25.000	60.000		
Costo colposcopia	125.348	120.000	236.700		
Costo colposcopia + biopsia	373.626	236.700	516.500		
Costo programa de tamización por mujer	2.798,00	2.102,73	3.534,00		
Costo NIC I	769.156,36	759.589,83	1.218.924,28	LogNormal	$\mu=13,54$; $sd=0,15$
Costo NIC II-III	2.396.500,45	2.037.153,54	2.577.715,51	LogNormal	$\mu=14,69$; $sd=0,06$
I	10.987.954,39	10140743,83	12558795,45	LogNormal	$\mu=16,21$; $sd=0,06$
II	19.484.429,84	13.862.895,18	20.208.950,32	LogNormal	$\mu=16,78$; $sd=0,08$
III	14.835.307,84	10.129.042,37	17.262.648,6	LogNormal	$\mu=16,51$; $sd=0,12$
IV	12.253.034,87	9.307.112,141	14.624.903,02	LogNormal	$\mu=16,32$; $sd=0,11$

5.2.6.10 Modelo matemático

Para el desarrollo de la presente evaluación, se adaptó el modelo de Markov publicado en el 2008 por Gamboa O, et al (23). Un modelo de Markov, que simula la historia natural de las neoplasias de cuello uterino fue adaptado y a partir de éste se construyeron quince modelos que incluyeron las estrategias de tamización en evaluación.

El modelo simula la historia natural de la infección por VPH, se inicia con una cohorte de mujeres (12 años) sin infección por VPH, las cuales se pueden infectar por VPH de alto o bajo riesgo de acuerdo a la incidencia por edad, una vez adquieren la infección está pueden resolver de manera espontánea o progresar a lesión (NIC) de bajo o alto grado. En el modelo solo las infecciones por VPH de alto riesgo pueden progresar a lesiones de alto grado (NIC II-III) y a partir de estas progresar a cáncer invasor. La estructura del modelo usado se muestra en la figura 5.2.

Figura 5-2 Historia natural del cáncer de cuello uterino



VPH: infección por el virus del papiloma humano. Este estado se dividió en dos categorías dependiendo si la infección es producida por un virus de alto o bajo riesgo para cáncer cervical. En los virus de alto riesgo se tuvo en cuenta si la infección era producido por virus incluidos en la vacuna

NIC I: neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado. Este estado se dividió en dos categorías dependiendo si la lesión es producida por un virus de alto o bajo riesgo para cáncer cervical.

NIC II-III: neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.

5.2.6.10.1 Supuestos del modelo

1. Se inicia con un grupo de adolescentes de 12 años sin infección por el virus del papiloma humano (VPH).
2. Todos los casos de cáncer de cuello uterino sin diferenciación del tipo histológico se desarrollan a partir de infecciones por VPH de alto riesgo. Se asumió que las infecciones por VPH de bajo riesgo no progresan a cáncer cervical (33,34).
3. Las probabilidades de infección por VPH dependen de la edad de la mujer, al igual que las probabilidades de regresión o progresión de las infecciones que también dependen del tipo de VPH (alto o bajo riesgo) (35,36).
4. Las probabilidades de regresión de las lesiones cervicales intraepiteliales de bajo y alto grado (LSIL y HSIL respectivamente) dependen de la edad de la mujer y del tipo de VPH que las produjo (37).
5. Las probabilidades de progresión de las lesiones de alto grado a cáncer invasor dependen de la edad de la mujer y del tipo de virus de alto riesgo asociado a la lesión(37).
6. Una vez se alcance el estado de cáncer invasor no hay regresión a estados previos de la enfermedad. Solo existe la posibilidad de permanecer en ese estado, progresar al siguiente estado o morir por cáncer u otras causas.

7. Cinco años después del tratamiento para el CCU las probabilidades de morir son iguales a las de la población general (38).
8. Se definió cobertura como la probabilidad de realizarse la prueba de tamización en el último año.
9. Se definió seguimiento como la probabilidad de que una mujer asista a las consultas de diagnóstico y tratamiento después de un resultado positivo en la prueba de tamización.
10. Después de un resultado positivo en la prueba de tamización y de la intervención subsiguiente, la mujer vuelve a iniciar el esquema de tamización que se esté modelando.
11. Se contemplaron los costos de implementación de los programas de tamización para las diferentes estrategias.
13. La cobertura de la tamización usada en el análisis fue de 72,6 % (60% - 80%), de acuerdo a lo informado en la Encuesta Nacional de Demografía y Salud de 2010 para Colombia (39).
14. Se asumió un porcentaje de seguimiento del 65,8% (58% - 70,6%) en las mujeres con resultados positivos a las pruebas de tamización.

5.2.6.10.2 Datos incluidos en el modelo

Los datos de la historia natural se extrajeron de varias fuentes incluyendo la cohorte bogotana de VPH, trabajos locales previos y revisiones sistemáticas de la historia natural del cáncer cervical los cuales fueron publicados por Gamboa O et al (23).

Las características operativas de las pruebas de tamización se extrajeron de revisiones sistemáticas de la literatura. Los años de vida ganados fueron usados como medida de efectividad de las diferentes estrategias de tamización. La mortalidad asociada a cada estrategia de tamización es un resultado del modelo y no un dato de entrada, por lo tanto no fue asumida a priori una reducción específica de mortalidad.

Las probabilidades de morir por otras causas se calcularon de acuerdo a la edad de la mujer, con datos oficiales de mortalidad para el año 2008 en Colombia (40).

Para el cálculo de las probabilidades de transición se siguieron las recomendaciones de Miller y et al (41) y se definieron rangos para los análisis de sensibilidad.

En la tabla 5.14, se muestran los datos de sensibilidad y especificidad usados en el modelo

Tabla 5-14 Datos de sensibilidad y especificidad usados en el análisis

Variable	Media	Inferior	Superior	Distribución	Parámetro	Fuente
Sensibilidad citología convencional LSIL	0,756	0,665	0,83	Beta	$\alpha=78,71$; $\beta=25,40$	(24)
Especificidad citología convencional LSIL	0,812	0,719	0,88	Beta	$\alpha=73,48$; $\beta=17,01$	
Sensibilidad citología convencional HSIL	0,552	0,455	0,647	Beta	$\alpha=56,90$; $\beta=46,18$	

Especificidad citología convencional HSIL	0,967	0,956	0,975	Beta	$\alpha=1313,51$; $\beta=44,82$	
Sensibilidad citología convencional ASCUS	0,882	0,802	0,932	Beta	$\alpha=83,47$; $\beta=11,17$	
Especificidad citología convencional ASCUS	0,713	0,583	0,816	Beta	$\alpha=41,30$; $\beta=16,62$	
Sensibilidad VPH treeage ASCUS	0,904	0,881	0,932	Beta	$\alpha=463,49$; $\beta=49,22$	(25)
Especificidad VPH treeage ASCUS	0,583	0,536	0,629	Beta	$\alpha=251,81$; $\beta=180,11$	
Sensibilidad VPH	0,9	0,88	0,93	Beta	$\alpha=497,87$; $\beta=55,32$	
Especificidad VPH	0,91	0,9	0,93	Beta	$\alpha=1272,49$; $\beta=125,85$	
Sensibilidad colposcopia	0,913	0,853	0,949	Beta	$\alpha=120,92$; $\beta=11,52$	(42)
Especificidad colposcopia	0,246	0,16	0,359	Beta	$\alpha=17,71$; $\beta=54,27$	
Sensibilidad citología líquida LSIL	0,791	0,701	0,86	Beta	$\alpha=79,48$; $\beta=21,00$	(24)
Especificidad citología líquida LSIL	0,788	0,698	0,857	Beta	$\alpha=80,01$; $\beta=21,53$	
Sensibilidad citología líquida HSIL	0,571	0,463	0,672	Beta	$\alpha=49,20$; $\beta=36,97$	
Especificidad citología líquida HSIL	0,97	0,938	0,986	Beta	$\alpha=188,26$; $\beta=5,82$	
Sensibilidad citología líquida ASCUS	0,904	0,825	0,95	Beta	$\alpha=77,15$; $\beta=8,19$	
Especificidad citología líquida ASCUS	0,646	0,501	0,768	Beta	$\alpha=31,84$; $\beta=17,45$	
Sensibilidad relativa VPH/Citología convencional	1,53	1,05	2,24	LogNormal	$\mu=0,406$; $sd=0,197$	(27)
Especificidad relativa VPH/Citología convencional	0,99	0,98	0,997	LogNormal	$\mu=-0,010$; $sd=0,004$	
Sensibilidad relativa Citología líquida/Citología	1	0,84	1,2	LogNormal	$\mu=-0,004$; $sd=0,092$	(43)

convencional						
Especificidad relativa Citología líquida/Citología convencional	1,0086239	1,00086 24	1,015523	LogNormal	$\mu=0,009$; $sd=0,004$	
Sensibilidad relativa VPH-auto toma/VPH- clínico	0,88	0,85	0,91	LogNormal	$\mu=-0,128$; $sd=0,017$	(26)
Especificidad relativa VPH-auto toma/VPH- clínico	0,96	0,95	0,97	LogNormal	$\mu=-0,041$; $sd=0,005$	

5.2.6.11 Resultados

Se calcularon razones de costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia en resultados de las alternativas en evaluación. Se realizaron análisis de sensibilidad sobre las características operativas de las pruebas de tamización, los costos de las pruebas tamización, de los procedimientos diagnósticos y del tratamiento. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y se construyeron curvas de aceptabilidad.

Como umbral fue usado el producto interno bruto PIB per cápita, de acuerdo a lo recomendado por la OMS y el IETS para este tipo de estudios, que para Colombia en el 2013 fue de \$15.008.793

Se consideró que una alternativa era muy costo-efectiva si el costo por año de vida adicional ganado era menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si era mayor a 3 veces el PIB (44).

5.2.6.11.1 Resultados del caso base

En la figura 5.3, se muestra la frontera eficiente para las diferentes estrategias de tamización evaluadas, en donde se observa que solo cuatro estrategias quedan sobre ésta. En la tabla 5.14 se muestran las RCEI para las estrategias en mención, encontrando que la tamización con prueba ADN-VPH y triage con citología convencional cada 5 años sería muy costo-efectiva para el país, las tres estrategias de tamización restantes serían costo-efectivas tomando como umbral tres veces el PIB per cápita.

Figura 5-3 Frontera eficiente de las estrategias de tamización para CCU en Colombia

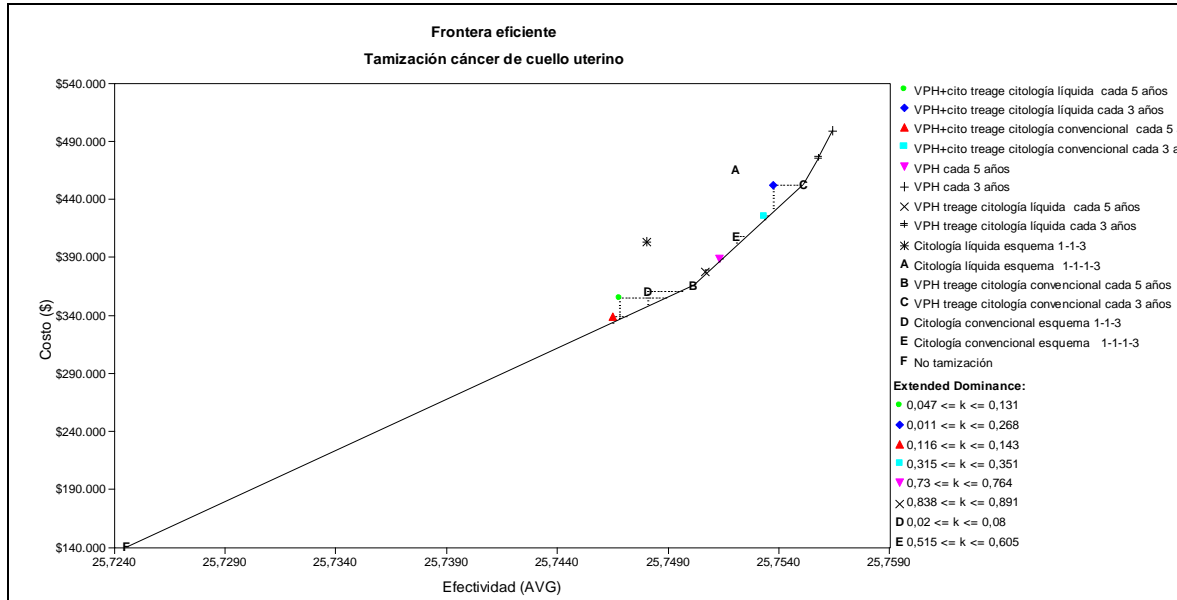


Tabla 5-15 Resultados caso base para las estrategias de tamización sobre la curva de eficiencia

Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCEI(\$/AVG)
No tamización	140.201,00		25,72		
Prueba ADN-VPH + triage con citología convencional cada 5 años	365.136,00	224.935,00	25,75	0,0255	8.820.980,39
Prueba ADN-VPH (auto toma) + triage con citología convencional cada 3 años	452.817,00	87.681,00	25,76	0,0050	17.536.200,00
Prueba ADN-VPH (auto toma) + triage con citología líquida cada 3 años	475.983,00	23.166,00	25,76	0,0007	33.094.285,71
Prueba ADN-VPH (auto toma) cada 3 años	500.221,00	24.238,00	25,76	0,0006	40.396.666,67

RCEI= razones de costo-efectividad incremental

5.2.6.11.2 Análisis de sensibilidad determinístico

En la figura 5.4, se muestran los análisis de sensibilidad de una vía para diferentes variables evaluadas en donde se observa que la estrategia con prueba ADN-VPH y triage con citología cada 5 años deja de ser muy costo-efectiva, si el precio de la prueba es de \$60.000 o cuando la

sensibilidad de la citología de triage disminuye o cuando la sensibilidad de la citología convencional de tamización se aproxima a la sensibilidad de la prueba ADN-VPH, en estos escenarios la estrategia es dominada (más costosa y menos efectiva) por las otras alternativas evaluadas. Es importante mencionar que esta estrategia deja de ser costo-efectiva si el costo de la prueba de ADN-VPH es superior a \$39.000.

Los resultados fueron muy sensibles a la tasa de descuento, dejando de ser costo-efectiva la estrategia de prueba ADN-VPH y triage con citología convencional cada 5 años cuando el descuento fue del 12%. En este escenario ninguna estrategia de tamización sería costo-efectiva para el país.

Llama la atención que en un escenario con baja cobertura y seguimiento de las mujeres con resultados positivos a las pruebas de tamización, la estrategia de prueba de ADN-VPH cada 5 años sin triage con citología sería muy costo-efectiva para el país. Esta estrategia también es muy costo-efectiva si la sensibilidad de la citología de triage disminuye (umbral LSIL o umbral HSIL).

Las estrategias de tamización con citología convencional serían muy costo-efectivas, si el costo de la prueba de VPH es mayor a \$60.000 (esquema 1-1-3 y 1-1-1-3), el costo de la citología es de \$15.000 (esquema 1-1-1-3) y si la sensibilidad de la citología se aproxima a la de la prueba ADN-VPH (esquema 1-1-3 y 1-1-1-3) y costo-efectivas si la cobertura y el seguimiento es alto (esquema 1-1-1-3). Para el resto de escenarios serían estrategias dominadas.

Es importante mencionar, que las estrategias de inicio con citología a los 25 años, continuando con prueba de ADN-VPH y triage con citología desde los 30 años, son dominadas (más costosas y menos efectivas) que las estrategias de inicio con prueba ADN-VPH y triage desde los 25 años.

Finalmente las estrategias de prueba ADN-VPH (auto toma) cada tres años con y sin triage con citología (convencional o líquida) fueron costo-efectivas en la mayoría de escenarios evaluados si se toma como umbral tres veces en PIB per cápita de Colombia.

5.2.6.11.3 Análisis de sensibilidad probabilístico

En la figura 5.5 se muestra la curva y frontera de aceptabilidad de las estrategias de tamización para CCU evaluadas donde se observa que para ninguno de los umbrales de disponibilidad a pagar por AVG adicional ganado, las estrategias de tamización con citología convencional o en base líquida serían costo-efectivas para Colombia. La elección dependerá de la disponibilidad a pagar, si se está entre diez y veinte millones la estrategia a seleccionar sería prueba de ADN-VPH y triage con citología convencional cada 5 años, entre veinte y cuarenta millones prueba ADN-VPH (auto toma) y triage con citología convencional cada 3 años y para umbrales mayores a cuarenta millones la elección sería prueba ADN-VPH (auto toma) cada 3 años.

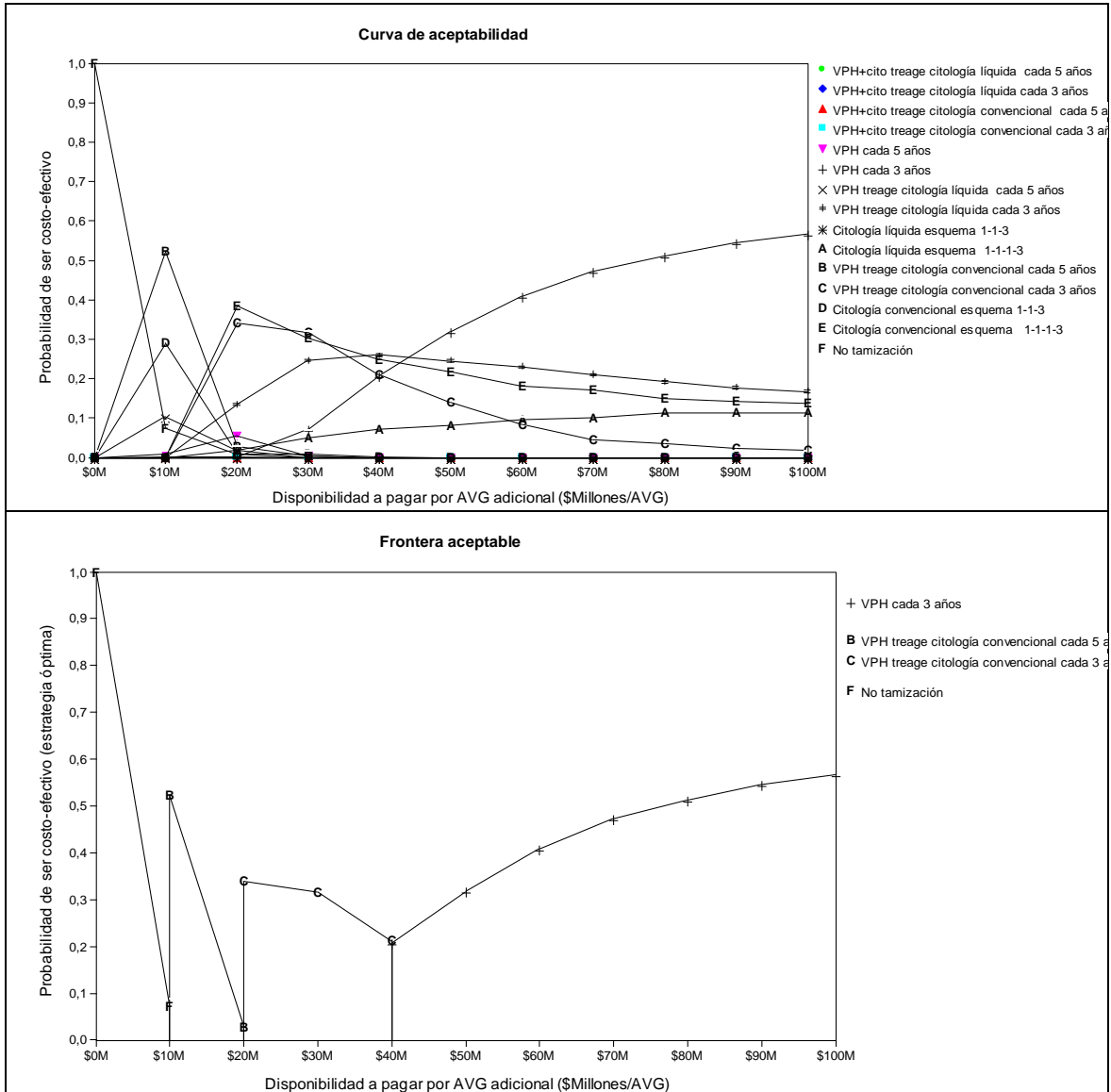
Vale la pena recalcar, que solo las estrategias de prueba ADN-VPH y triage con citología cada 5 años y prueba ADN-VPH cada 3 años (para umbrales superiores a cien millones), superan la probabilidad del 50 % de ser costo-efectivas indicando la presencia incertidumbre alta sobre cuál de las estrategias es la más costo-efectiva.

Figura 5-4 Análisis de sensibilidad de una vía

Variable	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
Costo VPH (\$25.000)															
Costo VPH (\$60.000)															
Costo citología convencional (\$15.000)															
Costo citología convencional (\$30.000)															
Costo citología en base líquida (\$25.000)															
Costo citología en base líquida (\$60.000)															
Costo NIC II-III (\$2.037.153,54)															
Costo NIC II-III (\$2.577.715,51)															
Costo NIC I (\$759.589,83)															
Costo NIC I (\$1.218.924,28)															
Costo cáncer I (\$10.140.743,83)															
Costo cáncer I (\$12.558.795,45)															
Costo cáncer II (\$13.862.895,18)															
Costo cáncer II (\$20.208.950,32)															
Costo cáncer III (\$10.129.042,37)															
Costo cáncer III (\$17.262.648,6)															
Costo cáncer IV (\$9.307.112,14)															
Costo cáncer IV (\$14.624.903,02)															
Sensibilidad VPH (88%)															
Sensibilidad VPH (93%)															
Especificidad VPH (90%)															
Especificidad VPH (93%)															
Razón de especificidad VPH/citología convencional (0,98)															
Razón de especificidad VPH/citología convencional (0,997)															
Razón de sensibilidad VPH/citología convencional (1,05)															
Razón de sensibilidad VPH/citología convencional (2,24)															
Razón de especificidad citología convencional/líquida (1,000862389)															
Razón de especificidad citología convencional/líquida (1,015522994)															
Razón de sensibilidad citología convencional /líquida (0,84)															
Razón de sensibilidad citología convencional/líquida (1,2)															
Razón de especificidad VPH autotoma/clínico (0,95)															
Razón de especificidad VPH autotoma/clínico (0,97)															
Razón de sensibilidad VPH autotoma /clínico (0,85)															
Razón de sensibilidad VPH autotoma/clínico (0,91)															
Umbral LSIL citología de treage															
Umbral HSIL citología de treage															
Tasa de descuento (0%)															
Tasa de descuento (3,5%)															
Tasa de descuento (7%)															
Tasa de descuento (12%)															
Cobertura 62,1% - Seguimiento 58,4%															
Cobertura 72,65% - Seguimiento 65,8%%															
Cobertura 80,8% - Seguimiento 70,6%															

A: No tamización; B: VPH+cito treage citología convencional cada 5 años; C: VPH+cito treage citología líquida cada 5 años; D: Citología convencional esquema 1-1-3; E: VPH treage citología convencional cada 5 años; F: VPH treage citología líquida cada 5 años; G:VPH cada 5 años; H: Citología líquida esquema 1-1-3; I: Citología convencional esquema 1-1-1-3; J: VPH+cito treage citología convencional cada 3 años; K: VPH+cito treage citología líquida cada 3 años; L: VPH treage citología convencional cada 3 años; M: Citología líquida esquema 1-1-1-3; N: VPH treage citología líquida cada 3 años; O: VPH cada 3 años

Figura 5-5 Curva y frontera de aceptabilidad de las estrategias de tamización para CCU



5.2.6.12 Discusión

El estudio encontró que la alternativa más costo-efectiva para la tamización del CCU en Colombia es la prueba ADN-VPH y triage con citología cada 5 años iniciando a los 25 años, resultado similar al encontrado en el estudio previo (23) en donde la estrategia más costo-efectiva fue la prueba ADN-VPH con triage con citología convencional cada 5 años iniciando a los 30 años. En relación al estudio previo este difiere en el algoritmo de tamización, en el estudio previo a las mujeres con resultados positivos a la prueba y negativos a la citología se les realizaba una nueva prueba al año con triage con citología, en el presente estudio se les realiza una nueva prueba a los 18 meses sin triage con citología pasando directamente a colposcopia las mujeres con resultados positivos en la prueba de ADN-VPH.

Las estrategias con pruebas ADN -VPH son costo efectivas si el costo por prueba es inferior o igual a \$39.000, para costos mayores estas estrategias no son costo-efectiva e incluso son dominadas si el costo es superior a \$60.000. En los análisis de sensibilidad se observa que la prueba es muy costo-efectiva en la mayoría de los escenarios analizados, siendo solo dominada cuando el costo es superior al \$60.000 o la sensibilidad de la citología convencional se aproxima a la sensibilidad de la prueba de ADN-VPH. Resultados similares se observaron en los análisis de sensibilidad probabilísticos en donde las estrategias con prueba ADN-VPH con y sin triage con citología convencional o líquida fueron más costo-efectivas que las estrategias de tamización solo con citología.

Nuestro análisis tiene varias limitaciones. Primero, los datos fueron combinados desde múltiples fuentes que varían en el diseño utilizado (cohortes, ensayos clínicos, registros poblacionales, entre otras) con diferentes criterios de elegibilidad de las participantes, cuyas consecuencias se evaluaron en cortos periodos de tiempo y fueron extrapoladas a largos periodos. Sin embargo, se realizando análisis de sensibilidad extensos para ver la robustez de los resultados, encontrando que en la mayoría de escenarios simulados la decisión no cambia. Sin embargo, se observa en el análisis probabilístico que solo dos estrategias superaron alcanzaron una probabilidad mayor al 50% de ser costo-efectivas indicando que existe incertidumbre alta en la determinación de cual estrategia es la más costo-efectiva.

El estudio no incluyo pruebas moleculares como la prueba de mRNA para las proteínas E6/E7 o las pruebas de genotipificación de los virus de alto riesgo 16,18 y 45, que actualmente se encuentran en fase de investigación en el país, como estrategias de triage para las mujeres con resultados positivos a las pruebas de ADN-VPH. Una vez esté disponible esta información, sería necesario actualizar el presente estudio.

Finalmente una política óptima de tamización en cáncer cervical necesita considerar: la realización de estrategias de tamización, diferentes alternativas de manejo de los resultados anormales, y la efectividad de distintas opciones de tratamiento de las lesiones precancerosas. Un modelo de la historia natural del cáncer cervical debe permitir una representación razonable de la heterogeneidad en el riesgo de la población y necesita ser capaz de incorporar información de accesibilidad, cumplimiento y factibilidad de una estrategia de tamización aplicada en una población. Los ensayos clínicos o los estudios de cohorte, no son capaces de incorporar todos estos elementos, y evaluar todas las posibles estrategias para todas las posibles poblaciones, en un solo estudio. Los ensayos clínicos no son capaces de incluir todos los costos y resultados en salud necesarios para permitir que sus resultados se soporten de un conocimiento sólido en términos de política. Estos factores junto con la necesidad de tomar una decisión en un escenario particular en el cual la información es incompleta, convierten a los modelos analíticos de decisión en una herramienta útil en salud pública como es el caso del presente estudio, en donde los resultados encontrados serán útiles en la formulación de políticas públicas para el control del cáncer de cuello uterino en Colombia.

5.2.6.13 Conclusión

La tamización con prueba ADN-VPH y triage con citología convencional cada 5 años iniciando a los 25 años sería la alternativa más costo-efectiva para Colombia. La decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

Referencias

1. Legood R, Gray AM, Mahé C, Wolstenholme J, Jayant K, Nene BM, et al. Screening for cervical cancer in India: How much will it cost? A trial based analysis of the cost per case detected. *International journal of cancer. Journal international du cancer* [Internet]. 2005 Dec 20 [cited 2014 Nov 30];117(6):981–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16003735>
2. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. INC. Bogotá, Colombia; 2010.
3. Society AC. Prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino [Internet]. [cited 2014 Nov 17]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdecuelouterino/recursosadicionales/fragmentado/cancer-de-cuello-uterino-prevencion-y-deteccion-temprana-what-is-cervical-cancer>
4. Fuchs-Tarlovsky V, Bejarano-Rosales M, Gutiérrez-Salmeán G, Casillas M. A, López-Alvarenga JC, Ceballos-Reyes GM. Effect of antioxidant supplementation over oxidative stress and quality of life in cervical cancer. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. Aula Médica Ediciones; [cited 2014 Nov 28];26(4):819–26. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000400023&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. [cited 2014 Jul 12];61(2):69–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296855>
6. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Pública de México* [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública; 2010 Dec [cited 2014 Nov 19];52(6):544–59. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342010000600010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. Instituto Nacional de Cancerología. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006 [Internet]. Publicaciones. Bogotá, Colombia; 2007 [cited 2014 Nov 8]. p. 1–98. Available from: http://www.cancer.gov.co/~incancer/instituto//files/libros/archivos/a9412b1cdfddfb228e09f7d31e9e124_Incidencia Estimada Y Mortalidad 2002-2006.pdf
8. De La Hoz-Restrepo F, Alvis-Guzmán N, Narváez J, Chocontá-Piraquive LA. Evaluación de la Carga de Enfermedad por el Virus del Papiloma Humano en Bogotá. *Revista de Salud Pública* [Internet]. Instituto de Salud Pública, Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia; 2009 Jun [cited 2014 Nov 19];11(3):454–67. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642009000300014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. Picconi MA. Human papillomavirus detection in cervical cancer prevention. *Medicina* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 19];73(6):585–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356274>
10. Vasconcelos CTM, Damasceno MMC, Lima FET, Pinheiro AKB. Integrative review of the nursing interventions used for the early detection of cervical uterine cancer. *Revista Latino-Americana de*

- Enfermagem [Internet]. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo; 2011 Apr [cited 2014 Nov 19];19(2):437–44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692011000200028&lng=en&nrm=iso&tlng=es
11. Aponte-González J, Fajardo-Bernal L, Diaz J, Eslava-Schmalbach J, Gamboa O, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of the bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines from a societal perspective in Colombia. PLoS one [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 24];8(11):e80639. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3832449&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 12. Pardo C, Cendales R. Survival analysis of cervical cancer patients. Biomédica : revista del Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Nov 28];29(3):437–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20436995>
 13. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. The New England journal of medicine [Internet]. 2005 Nov 17 [cited 2014 Nov 28];353(20):2158–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291985>
 14. Dim CC. Towards improving cervical cancer screening in Nigeria: a review of the basics of cervical neoplasm and cytology. Nigerian journal of clinical practice [Internet]. [cited 2014 Nov 30];15(3):247–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22960955>
 15. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia [Internet]. INC. Bogotá, Colombia: INC; 2007. Available from: http://www.cancer.gov.co/~incancer/instituto//files/libros/archivos/1b244b0cbac755bffb2b14154a3effc0_Guia N3 tamización de cuello uterino.pdf
 16. Moosa NY, Khattak N, Alam MI, Sher A, Shah W, Mobashar S, et al. Comparison of cervical cell morphology using two different cytology techniques for early detection of pre-cancerous lesions. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Nov 30];15(2):975–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24568528>
 17. Cavazza M, Correnti M. Pruebas moleculares para la detección del virus papiloma humano. Desafíos y posibilidades. Dermatología Venezolana. 2004;42(3).
 18. Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. Cancer [Internet]. 2007 Mar 25 [cited 2014 Nov 29];111(1):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17219448>
 19. Quintero Vega M, Cruz Gómez JF, Bastidas M, Márquez L, Puig Pons J. Detección y tipificación de virus del papiloma humano (VPH) mediante PCR- RFLP. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela [Internet]. Sociedad de obstetricia y ginecología de Venezuela.; [cited 2014 Nov 29];68(1):25–31. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322008000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

20. Wiesner C, Gonzalez M, Acosta J, Ortiz N, Espinoza C, Gonzalez C, et al. Manual para la prevención y tamización de cáncer de cuello uterino Estrategia “Prueba ADN-VPH.” Instituto . Bogotá; 2011. p. 25.
21. Toro de Méndez M, Ferrández Izquierdo A. Detección de virus papiloma humano (HPV) a partir de muestras celulares de cuello uterino en base líquida: Correlación con la inmunorreactividad de la proteína p16INK4a. Investigación Clínica [Internet]. Universidad del Zulia; [cited 2014 Nov 29];52(1):3–14. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332011000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
22. NICE. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening [Internet]. NICE technology appraisal guidance 69. 2003 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta69/resources/guidance-guidance-on-the-use-of-liquidbased-cytology-for-cervical-screening-pdf>
23. Gamboa O, Chicaíza L, García-Molina M, Díaz J, González M, Murillo R, et al. Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. Salud pública de México [Internet]. [cited 2014 Nov 27];50(4):276–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670718>
24. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Dec 3];111(1):167–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165406>
25. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine [Internet]. 2012 Nov 20 [cited 2014 Dec 3];30 Suppl 5:F88–99. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12010055>
26. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. The Lancet. Oncology [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Dec 1];15(2):172–83. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS1470-2045\(13\)70570-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS1470-2045(13)70570-9/fulltext)
27. Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. International journal of cancer. Journal international du cancer [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2014 Dec 1];135(1):166–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24302411>
28. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolos de manejo del paciente con cáncer. Legis S.A. Bogotá, Colombia; 2010.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). . Cervical Cancer. NCCN Guidelines 2011 [Internet]. 2011. Available from: www.nccn.com
30. ISS. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256. Colombia; 2001 [Internet]. Available from: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.

31. Manual Tarifario SOAT. 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.consultorsalud.com/decretos/955-manual-tarifario-soat-2013>
32. Tarifario SISMED. [Internet]. Available from: <http://web.sispro.gov.co/WebPublico/SISMED/LibroVirtual/index2.html>
33. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine [Internet]. 2006 Aug 31 [cited 2014 Nov 30];24 Suppl 3:S3/26–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950015>
34. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. The New England journal of medicine [Internet]. 2003 Mar 6 [cited 2014 Nov 30];348(6):518–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571259>
35. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. American journal of epidemiology [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2014 Nov 30];158(5):486–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12936904>
36. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. The Journal of infectious diseases [Internet]. 2004 Dec 15 [cited 2014 Nov 30];190(12):2077–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15551205>
37. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine [Internet]. 2006 Aug 31 [cited 2014 Nov 30];24 Suppl 3:S3/42–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950017>
38. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. American journal of epidemiology [Internet]. 2000 Jun 15 [cited 2014 Nov 30];151(12):1158–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10905528>
39. PROFAMILIA. DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y MAMA [Internet]. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010. 2010 [cited 2011 Oct 28]. Available from: http://www.profamilia.org.co/encuestas/Profamilia/Profamilia/index.php?option=com_content&view=article&id=148&Itemid=118
40. Departamento administrativo distrital de estadística DANE. Estadísticas vitales. [Internet]. DANE. [cited 2011 Jun 19]. Available from: <http://www.dane.gov.co/>
41. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making [Internet]. [cited 2014 Nov 21];14(1):52–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8152357>
42. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CWE, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. BJOG : an

international journal of obstetrics and gynaecology [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Dec 3];119(11):1293–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882742>

43. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2011 Nov 15 [cited 2014 Dec 3];155(10):687–97, W214–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006930>
44. World Health Organization. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the Commission on Macroeconomics and Health*. 2001.

Anexo 1: Análisis de las declaraciones de conflictos de interés

Evaluación de potenciales conflictos de interés

Tanto los miembros del grupo desarrollador como los expertos asistentes a la reunión de panel de expertos realizaron declaración de conflictos de interés usando el formato presente al final de este anexo. Una terna conformada por el líder de la guía, el coordinador general y la coordinadora metodológica evaluaron todas las declaraciones de ingreso y emitieron las conclusiones. Al momento de evaluar los potenciales conflictos de un miembro de la terna, ésta persona fue reemplazada por la coordinadora operativa. En el caso de la reunión del panel, las declaraciones de potenciales conflictos escritas fueron complementadas con un anuncio verbal público que fue evaluado inmediatamente y se dieron instrucciones generales sobre el alcance de la participación.

La Tabla A1.1 contiene el análisis de las declaraciones de ingreso al grupo desarrollador. Ninguno de los potenciales conflictos identificados impidieron la participación de los declarantes. La Tabla A1.2 contiene el análisis de las declaraciones previas al panel de expertos. En el panel cualquier conflicto económico personal impedía la votación en los temas relacionados con la tecnología causante.

Tabla A1.1 Análisis de conflictos de interés al ingreso al grupo desarrollador

Nombre	Rol	Fecha de declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Mauricio González Castañeda	Líder de la Guía	19/07/2014	Asesorías técnicas de inspección visual, Viáticos para múltiples cursos y reuniones. INC, OPS, MERCK	Ninguno	Tamizaje de Cuello Uterino	Ninguno	Ninguno	Participación
Lina María Rincón Martínez	Coordinación metodológica	08/07/2014	Ninguno	Ninguno	He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica.	Ninguno	Ninguno	Participación
Andrés González Rangel	Coordinación general	20/07/2014	Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Jairo Amaya Guio	Experto Clínico	08/10/2014	Congreso Mundial de Patología de tanto genital inferior y colposcopia, Abbott, Mayo 2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Luz Marcela Celis Amortegui	Experta Clínica	20/11/2014	Recibe financiación para charla científica. Roche, Noviembre 2014	Coordinadora capítulo VPH de AS306,	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Edgardo Javier Yaspe Costa	Experto Clínico	20/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Luis Jairo Bonilla Osma	Experto Clínico	20/11/2014	<p>Recibí apoyo para asistir a reuniones congresos u otras actividades educativas.</p> <p>Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud.</p> <p>Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación.</p> <p>He sido o soy empleado como consultor para una compañía de salud.</p> <p>Congreso Bienal ASCCP de la ASCCP, GSK.</p> <p>Capacitaciones pruebas. Abbot, Roche.</p> <p>Actualización en pruebas VPH. Roche</p> <p>Coordinador Médico ESIMED.</p>	Ninguno	<p>He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de las discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.</p>	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Rol	Fecha de declaración	INTERESES DECLARADOS				Conclusión del análisis	
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar		Otros
Natasha Ortiz	Experta Clínica, Metodóloga	20/11/2014	<p>Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas. Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación. He sido o soy empleado como consultor para una compañía de salud.</p> <p>Congresos. Curso Histeroscopia, Lafrancol - 2013 Sanofi - Lactocyd, Sanofi - 2014</p>	<p>Epidemiología clínica Universidad Sanitas, Colposcopia Country, Liga contra el cáncer.</p> <p>Universidad Sanitas, Colposcopia Country, Liga contra el cáncer.</p>	<p>He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica. He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.</p> <p>Diplomado VPH U. del Bosque Conferencista Clínica Reina Sofía.</p>	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Carolina Wiesner Ceballos	Experta Clínica, Experta en implementación	20/11/2014	Recibí apoyo para asistir a reuniones congresos u otras actividades educativas. Asistencia Congreso VPH, Roche - 2014	Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable. Quiagen 2013 Roche 2014	He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica. He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.	Ninguno	Ninguno	Participación
Andrea Castillo Niuman	Metodóloga	30/10/2014	Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Mónica Tatiana Andrade	Metodóloga	30/10/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Fabio Alexander Sierra Matamoros	Metodólogo	30/10/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Tabla A1.2 Análisis de conflictos de interés previo al panel de expertos

Nombre	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
	Económico personal	Económico no personal	No económico personal	Económico personal de un familiar	Otros	
Rafael Parra Medina	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Edgardo Yaspe Costa	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Diana Jimena Santana	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Carolina Ávila Pinto	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Lina Marcela Durán Cepeda	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Joaquín Gustavo Luna Ríos	Investigación Vacunas VPH financiado por MSD 2003-2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial
Ruth Jael Robles	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Fredy Alberto Quintero Rincón	Premio subsidio para matriculas Fellow 2 años 2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
	Económico personal	Económico no personal	No económico personal	Económico personal de un familiar	Otros	
Lina María Trujillo Sánchez	Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación. HPV Seattle 2014, Roche 4 días agosto /2014 ESPID. Irlanda, GSK 4 días mayo/2014 Conferencia VPH, MERCK, GSK. 2013 Vacuna VPH, MERCK, 2002 a la fecha. Congresos médicos, GSK, MERCK, ROCHE, 2013-2014	Investigadora principal del proyecto vacuna contra VPH y recibo patrocinio de MERCK (MSC).	Ninguno	Esposo trabaja para Bayer Latinoamérica	Ninguno	Limitación parcial
Pedro Hernando Calderón	Asistencia a congresos patrocinados por: Roche, Johnson & Johnson 3 días cada uno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial
Alexandra Santamaría	Asistencia a congresos. Roche	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Raúl Hernando Murillo Moreno	Ninguno	Responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria. Financió: MSD, GSK, Roche, Quiagen, Abbott	He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC en diferentes Guías y Publicaciones.	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial

Nombre	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
	Económico personal	Económico no personal	No económico personal	Económico personal de un familiar	Otros	
Jesús Alexander Cotes Millán	Asistencia a congresos patrocinados por Laboratorios Roche	Responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria. Financió: MSD, GSK, Roche, Quiagen, Abbott	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial
Luis Jairo Bonilla Osma	Asistencia a diferentes congresos Congreso Bienal ASCCP de la ASCCP, GSK. Capacitaciones pruebas. Abbot, Roche. Actualización en pruebas VPH. Roche Coordinador Médico ESIMED.	Ninguno	He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de las discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial
Mónica Leonor Medina Restrepo	Recibí apoyo para asistir a reuniones congresos u otras actividades educativas. Congresos Roche, Septiembre 2014.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Hernán Urdaneta Tovar	Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación. Capacitación líderes indígenas tamizaje Ca de Cérvix en Vichada, Unión Europea -OMS del 2009-2013.	Ninguno	He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia. Conferencias Asociación Colposcopia.	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
	Económico personal	Económico no personal	No económico personal	Económico personal de un familiar	Otros	
Oscar Fernando Serrano Ortiz	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
David Alejandro Morales Fernández	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Angélica Viviana Fietcher Prieto	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Isabel Cristina Garcés Palacio	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Jairo Mesa Sepúlveda	Recibí apoyo para asistir a reuniones congresos u otras actividades educativas. Congresos nacionales de G/O, Lafranco y ginopharma.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Lilia Magdalena Osorio Mejía	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Marcela Celis Amórtegui	Ninguno	Coordinadora capítulo VPH de AS306, Recibe financiación para charla científica. Roche, Noviembre 2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
	Económico personal	Económico no personal	No económico personal	Económico personal de un familiar	Otros	
Carolina Wiesner	Recibí apoyo para asistir a reuniones congresos u otras actividades educativas. Asistencia Congreso VPH, Roche - 2014	Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable. Quiagen 2013 Roche 2014	He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC en diferentes Guías y Publicaciones.	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial
Esperanza Teuzabá	Soy Propietaria laboratorio de Patología.	Ninguno	He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial
Gustavo Alonso Ciendua Calderón	Patrocinio Congreso latinoamericano de patología cervical, Buenos Aires. Gynopharma 2013. He sido empleado como consultor para la Secretaría Distrital de Salud.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
	Económico personal	Económico no personal	No económico personal	Económico personal de un familiar	Otros	
Sonia Salamanca Mora.	Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación. Cursos y congresos, Roche - Merck	Ninguno	Ninguno	Mi familiar ha tenido patrocinio de viajes dados por la industria de la salud más allá de los costos razonables. Esposo	Ninguno	Participación
Héctor Jaime Posso Valencia	Recibí patrocinio para el Congreso Mundial VPH, Consultor ETS-VPH, Sanofi P.	Ninguno	Asesor médico Latinoamérica.	Investigación clínica proyecto vacunas.	Ninguno	Limitación parcial
Natascha Ortiz	Congresos. Curso Histeroscopia, Lafrancol - 2013 Sanofi - Lactocyd, Sanofi - 2014	Epidemiología clínica Universidad Sanitas, Colposcopia Country, Liga contra el cáncer. Univarsidad Sanitas, Colposcopia Country, Liga contra el cáncer.	He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia. Diplomado VPH U. del Bosque Conferencista Clínica Reina Sofía.	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial

Nombre	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
	Económico personal	Económico no personal	No económico personal	Económico personal de un familiar	Otros	
Devi Nereida Puerto	Ninguno	Responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria. Coordinadora Grupo de prevención INC, recibió pago por parte de Roche.	He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de las discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia Entrevista ara programa vida y cáncer sobre tamización con citología de cuello uterino.	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial
Gloria Isabel Sánchez	Recibí apoyo para asistir al Congreso Internacional de la Sociedad Papilomavirus, Quiagen 5 días diciembre de 2013 Evento entrenamiento en virus del papiloma humano, Roche. 2 días Octubre de 2014. Cofinanciación con donación de pruebas de VPH. Quiagen 2008-2012. Eventos académicos. Quiagen y Rochge. 2012 y 2014.	Ninguno	He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica. He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial

Formato de declaración de conflictos de interés

Instructivo

Las actividades que pueden constituir conflictos de intereses son aquellas circunstancias en las que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar afectado por otro interés secundario, sea un beneficio financiero, de prestigio, promoción personal o profesional. Los conflictos serán determinados por la evaluación de la declaración de sus intereses.

Recuerde que por **INDUSTRIA DE LA SALUD** se consideran, además de la industria farmacéutica o de producción de tecnologías para el cuidado de la salud, los servicios de medicina prepagada, EPS, IPS, o entidades gubernamentales relacionadas con la toma de decisiones de salud entre otros; por ejemplo: el ejercicio de la profesión tratando usuarios adscritos a empresas de medicina prepagada, ser accionista o empleado de instituciones (IPS, facultades de medicina, centros de investigación) que pertenezcan en forma parcial o total a actores de la industria de la salud (por ejemplo a EPS, empresas de medicina preparada o aseguradoras, etc.), ser director de una revista científica que recibe pauta publicitaria de la industria, coordinar actividades académicas en una institución de salud que recibe apoyo económico de la industria para dichas actividades, ser accionista de una IPS que presta servicios en el área de estudio de la GPC, ser miembro de una institución académica que recibe apoyo de la industria farmacéutica u otro miembro de la industria de la salud, etc. Adicionalmente tenga en cuenta que el trabajo activo en la investigación, promoción o utilización de pruebas, intervenciones, dispositivos u otras tecnologías, relacionados o no con el tema de la guía en desarrollo, también son considerados intereses potencialmente conflictivos con el interés primario de la GPC.

Tipos de conflicto de intereses

Se considerará **específico** un interés (de cualquiera de los tipos que se describen a continuación) relacionado de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC. Un interés **inespecífico** es aquel que no se relaciona de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC, pero que puede estar relacionado de manera indirecta por interacciones con el productor, comercializador, usuarios, etc., de dichos productos.

A. Interés económico personal

Involucra el pago de alguna remuneración personal por actividades desarrolladas dentro o para la industria de la salud, por ejemplo:

- Consultorías o trabajos para la industria de la salud que impliquen el pago regular u ocasional en efectivo o en especie.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo tiene control directo.
- Tener acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Financiación de formación por la industria

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el individuo no tiene control. En estos casos, puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el individuo no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

B. Interés económico no personal

Involucra el beneficio o pago que favorece a un departamento u organización en la cual el individuo tiene responsabilidad directiva, sin que éste lo reciba personalmente; por ejemplo:

- Cualquier pago o apoyo por parte de la industria de la salud que beneficie a la organización:
 - Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.
 - Pagos o patrocinios a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.
 - La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría a miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.
 - Contratos, donaciones o financiaciones para proyectos o actividades del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.

C. Interés no económico personal

En relación con el tópico en consideración puede incluir lo siguiente, entre otros:

- Una opinión clara por parte del firmante, que se deriva como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de costo-efectividad, de la intervención o producto en evaluación.
- Pronunciamientos públicos previos del firmante, en los cuales haya expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión. Esto se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.
- Riesgo de que las opiniones acerca del producto afecten la reputación del firmante.

D. Interés económico personal de un familiar

Se refiere al interés personal de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho, hijos sobre los que el declarante tenga responsabilidad legal) y se deriva del pago al familiar del firmante; por ejemplo:

- Cualquier consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 24 meses a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo (familiar del firmante) tiene control directo.
- Acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales el familiar tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 24 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el familiar del firmante no tiene control. En estos casos puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el familiar no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

Declaración

Yo, _____, declaro que he leído y comprendo el Código de Declaración Intereses. En el siguiente documento declaro los siguientes intereses con la industria de la salud y aquellas situaciones que podrían afectar mis actuaciones en el proceso al que he sido invitado a participar:

A. Intereses económicos personales	Si	No	Describe la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas (inscripciones, becas de viaje, u otros) por parte de la industria de la salud)					
Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud					
Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud					
Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación					
He sido o estoy empleado como consultor para una compañía de salud					
He sido o soy accionista o tengo intereses económicos en una compañía farmacéutica o en cualquiera relacionada a la salud o tecnología sanitaria					
Tengo activos o bienes en la industria de salud, sobre los cuales no tengo el control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión)					
Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

B. Intereses económicos no personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
<p>Tengo responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria de la salud que me favorece sin que yo lo reciba personalmente.</p> <p><i>Ejemplo, el departamento u organización recibe :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Financiación de formación por la industria de la salud.</i> • <i>Cualquier pago o apoyo de la industria de la salud que beneficie a la organización:</i> • <i>Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.</i> • <i>Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.</i> • <i>La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría de miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.</i> • <i>Contratos, donaciones o financiamientos para proyectos o actividades para el departamento u organización.</i> • <i>Otros:</i> 					
C. Intereses no económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
<p>He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GAI, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica</p>					
<p>He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia*.</p>					
<p>Existe el riesgo de que mis opiniones acerca de las intervenciones en evaluación afecten mi reputación*.</p>					
<p>Otros:</p>					

D. Intereses económicos personales de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho)	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Mi familiar ha realizado un consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 12 meses a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual él tiene control directo.					
Mi familiar tiene acciones u otros beneficios de la industria de la salud por ser propietario o tiene responsabilidad legal sobre bienes de terceros.					
Mi familiar ha tenido patrocinio de viajes dados por la industria de la salud más allá de los costos razonables de hospedaje, pasajes, comida para asistir a reuniones, conferencias etc. En los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene activos o bienes dentro de la industria de la salud, sobre los cuales no tiene control financiero (<i>inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión</i>).					
Mi familiar tiene derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

NOMBRES

Y

APELLIDOS:

DOCUMENTO

DE

IDENTIDAD:

FIRMA:

FECHA:

Anexo 2: Preguntas detalladas y priorización de desenlaces

Preguntas detalladas

En la primera fase del desarrollo de la guía las preguntas priorizadas fueron redactadas en detalle usando la estructura PICO, denominada así por sus siglas en inglés *Population, Intervention, Comparison and Outcome*, las cuales se muestran a continuación.

Programa de tamización

1. ¿Con qué esquema se debe realizar la tamización en mujeres que hayan iniciado actividad sexual (citología, inspección visual, pruebas moleculares) para detectar lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino? ¿Qué intervalos debe tener dicho esquema? ¿A qué edades debe iniciarse y finalizarse la tamización? ¿Cuál estrategia de clasificación diagnóstica debe realizarse en mujeres con resultados positivos a la tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres que hayan iniciado actividad sexual	Tamización con pruebas moleculares de ADN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado Incidencia de cáncer invasor Supervivencia Eventos adversos Sobrediagnóstico
	Tamización con citología convencional	
	Tamización con inspección visual	
	Tamización con citología líquida	
	Tamización con pruebas moleculares de mARN de VPH	
	Tamización con pruebas rápidas.	

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con prueba de tamización positiva	Pruebas moleculares de ADN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado Incidencia de cáncer invasor Supervivencia Eventos adversos
	Citología convencional	
	Inspección visual	
	Citología líquida	
	Pruebas moleculares de mARN de VPH	
	Tamización con pruebas rápidas.	

Inmunohistoquímica

2. En mujeres con lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino en quienes la biopsia no es concluyente para establecer el grado de la lesión, ¿se deben realizar pruebas de

inmunohistoquímica (P16 y Ki67) con el fin de hacer el diagnóstico diferencial y orientar la conducta?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con lesión intraepitelial escamosa en quienes el resultado de la biopsia no es concluyente respecto al grado de la lesión (bajo grado o alto grado)	Prueba P16 Prueba Ki67	No realizar pruebas de inmunohistoquímica	Detección de lesiones de alto grado Cáncer invasor Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

Mujeres histectomizadas por patología no maligna

3. ¿Se debe hacer tamización (citología, inspección visual, pruebas moleculares) en mujeres con histerectomía por patología no maligna para detectar lesiones precancerosas y cáncer vaginal?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con histerectomía por patología no maligna	No realizar prueba de tamización.	Pruebas de tamización: pruebas moleculares de ADN-VPH, citología convencional, inspección visual, citología líquida y pruebas moleculares de mARN de VPH	Incidencia de lesiones de alto grado Incidencia de cáncer vaginal Supervivencia Eventos adversos

Manejo de lesión de bajo grado (NIC I)

4.1 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I)	Procedimientos de escisión (LETZ, LEEP, conización)	Supervivencia
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	Regresión
	Histerectomía	Progresión
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia(intervalos)	Curación
	Observación con esquema de seguimiento con citología(intervalos)	Persistencia
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH (intervalos)	Calidad de vida
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN(intervalos)	Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.

Lesión de bajo grado persistente

4.2 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I) considerada persistente, ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I) persistente	Procedimientos de escisión (LETZ, LEEP, conización)	Supervivencia Regresión Progresión Curación Persistencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia(intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con citología(intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH (intervalos)	
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN(intervalos)	

Lesión de alto grado (NIC II-III)

4.3 En mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC II – NIC III), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, braquiterapia, observación) para prevenir la progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC II – NIC III)	Procedimientos de escisión (LETZ, LEEP, conización)	Curación Persistencia Regresión Progresión Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	
	Histerectomía	
	Braquiterapia	
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia, citología o pruebas ADN-VPH(intervalos)	

Lesión de alto grado (NIC II y III)

4.4 En mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC II – NIC III), ¿cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada (citología, pruebas moleculares, colposcopia, biopsia) para detectar la persistencia de la lesión o progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC II – NIC III)	Esquema de seguimiento con colposcopia	Curación
	Esquema de seguimiento con citología	Persistencia
	Esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH	Recaída
	Seguimiento con biopsia endocervical	Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

Adenocarcinoma in situ

5. En mujeres con resultado de biopsia de adenocarcinoma in situ, ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, traquelectomía, histerectomía, braquiterapia) para prevenir la progresión a cáncer de cuello uterino invasivo?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con resultado de biopsia de adenocarcinoma in situ	Procedimientos de escisión (LETZ, LEEP, cubo endocervical)	Curación
	Traquelectomía	Persistencia
	Conización con bisturí	Regresión
	Histerectomía	Progresión
	Braquiterapia	Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, infecciones.

Lesión de bajo grado (NIC I) en mujeres post-menopáusicas

6. En mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, histerectomía, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I)	Procedimientos de escisión (LETZ, LEEP, conización)	Supervivencia
	Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético)	Remisión
	Histerectomía	Progresión
	Observación con esquema de seguimiento con colposcopia (intervalos)	Curación
	Observación con esquema de seguimiento con citología (intervalos)	Persistencia
	Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN-VPH (intervalos)	Calidad de vida Eventos adversos serios: dolor, infecciones

	Observación con esquema de seguimiento con pruebas mARN (intervalos)	
--	--	--

Lesión de bajo y alto grado (NIC I-II-III) en mujeres embarazadas

7. En mujeres embarazadas con resultados de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado (NIC I, II y III), ¿cuál es la estrategia de manejo más adecuada (escisión, ablación, observación) para prevenir la progresión a lesiones de alto grado y cáncer invasivo?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres embarazadas con resultados de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado (NIC I, II y III)	No realizar procedimientos	Procedimientos de escisión (LETZ, LEEP, conización)	Supervivencia
		Procedimientos ablativos (electrocauterización, crioterapia, vaporización, Imiquimod, 5 – fluoracilo, ácido tricloroacético)	Remisión Progresión Curación
		Observación con esquema de seguimiento con colposcopia	Persistencia
		Observación con esquema de seguimiento con citología	Calidad de vida
		Observación con esquema de seguimiento con pruebas ADN – VPH	Eventos adversos serios: dolor, infertilidad, aborto, parto prematuro, infecciones
		Observación y re-evaluación posparto	

Priorización de desenlaces

Una vez redactadas las preguntas con la estructura PICO propuestas por el GDG y socializadas públicamente, los desenlaces de cada pregunta fueron sometidos a un proceso de priorización. Se envió una encuesta a cada integrante del grupo desarrollador con los desenlaces registrados en la estructura PICO para cada pregunta, solicitándole la calificación de cada uno de ellos usando una escala Likert de nueve unidades siendo 9 de la mayor importancia para la toma de decisiones y 1 de la menor importancia de acuerdo con la metodología GRADE. En la encuesta se solicitó además proponer desenlaces adicionales si se consideraba relevante.

Para conocer la perspectiva de los pacientes sobre el peso relativo de los desenlaces, se realizó un ejercicio con un grupo heterogéneo de mujeres (candidatas a tamización, pacientes tratadas por lesiones precancerosas, pacientes con cáncer de cuello uterino y sus acompañantes) donde se explicaron las preguntas y los desenlaces en un lenguaje fácil de comprender y se registraron sus preferencias respecto a la importancia de cada uno.

Se recolectó información de 15 pacientes y de 16 expertos clínicos. Los datos fueron tabulados y combinados aritméticamente usando medias. Los desenlaces con puntajes promedio entre 7 y 9 se consideraron críticos, aquellos entre 4 y 6 se consideraron importantes mas no críticos, y aquellos entre 1 y 3 se consideraron no críticos. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla A2.1 – Resultados priorización de desenlaces

Pregunta	Desenlace	Puntaje	
		Mediana	Prioridad
Tamización	Incidencia lesiones de alto grado	8.72	Crítico
	Incidencia cáncer invasor	8.53	Crítico
	Supervivencia	7.40	Crítico
	Eventos adversos	6.91	Importante
	Sobrediagnóstico	7.45	Crítico
Inmunohistoquímica	Detección lesiones de alto grado	8.44	Crítico
	Cáncer invasor	8.06	Crítico
	Supervivencia	7.28	Crítico
	Calidad de vida	6.84	Importante
	Eventos adversos	6.09	Importante
Tamización en histerectomía por patología no maligna	Incidencia lesiones de alto grado	8.03	Crítico
	Incidencia cáncer invasor	8.025	Crítico
	Supervivencia	6.965	Importante
	Eventos adversos	6.43	Importante
Lesión intraepitelial de bajo grado	Supervivencia	7.46	Crítico
	Regresión	8.05	Crítico
	Progresión	8.365	Crítico
	Curación	8.59	Crítico
	Persistencia	8.49	Crítico

Pregunta	Desenlace	Puntaje	
		Medi a	Priorida d
	Calidad de vida	7.65	Crítico
	Eventos adversos: dolor, infertilidad, infecciones	7.935	Crítico
Lesión intraepitelial de alto grado	Curación	8.265	Crítico
	Persistencia	8.38	Crítico
	Recaída	7.9	Crítico
	Supervivencia	7.67	Crítico
	Calidad de vida	7.36	Crítico
	Eventos adversos	6.99	Importante
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	Curación	8.55	Crítico
	Persistencia	7.96	Crítico
	Regresión	7.27	Crítico
	Progresión	8.29	Crítico
	Supervivencia	7.65	Crítico
	Calidad de vida	7.835	Crítico
	Eventos adversos: dolor, infertilidad, infecciones.	7.63	Crítico
Lesión de bajo grado en mujeres post-menopáusicas	Supervivencia	7.27	Crítico
	Remisión	7.61	Crítico
	Progresión	8.085	Crítico
	Curación	8.18	Crítico
	Persistencia	8.05	Crítico
	Calidad de vida	7.34	Crítico
	Eventos adversos: dolor, infecciones	7.73	Crítico
Lesión intraepitelial en mujeres embarazadas	Supervivencia	7.135	Crítico
	Remisión	7.36	Crítico
	Progresión	7.82	Crítico
	Curación	8.30	Crítico
	Persistencia	7.975	Crítico
	Calidad de vida	7.65	Crítico
	Eventos adversos: dolor, infertilidad, aborto, parto prematuro, infecciones	8.12	Crítico

Anexo 3: Búsqueda, selección y evaluación de guías existentes

Búsqueda

En orden de responder la mayor cantidad de preguntas de la guía usando guías existentes de gran calidad se realizó una búsqueda sistemática de guías existentes que permitieran el uso más eficiente de la evidencia consignada en las mismas.

Fuentes de información

Las guías existentes se buscaron en tres fuentes: bases de datos, páginas web de grupos desarrolladores y referenciación de expertos.

Las bases de datos consultadas fueron:

- Guidelines International Network (GIN)
- TRIP database
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- MEDLINE (vía PubMed)
- EMBASE (vía Embase.com)
- LILACS (vía BVS)

Se buscó en forma manual en páginas web de los siguientes grupos reconocidos por producir guías de práctica clínica a nivel internacional y en otros sitios de interés en Iberoamérica:

- NZGG (New Zealand Guidelines Group)
- NICE (National Institute for Clinical Excellence)
- SIGN (Scottish Intercollegiate Network)
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network)
- Guía Salud (España)
- Ministerio de Salud de Chile
- CENETEC (México)
- Organización Mundial de la Salud
- Instituto Nacional de Cancerología (Colombia)

Adicionalmente, los expertos clínicos refirieron guías adicionales que hayan quedado por fuera de la búsqueda electrónica y manual.

Estrategias de búsqueda

Las estrategias de búsquedas usadas se muestran en la Tabla A3.1. El objetivo de cada búsqueda fue retribuir las guías existentes para la enfermedad, sin especificar áreas como tamización, diagnóstico o tratamiento.

Tabla A3.1 – Estrategias de búsqueda para guías existentes

Fuente	Fecha	Resultados	Estrategia	Límites
GIN	14/04/2014	1	(cervi*) AND (cancer OR neoplas* OR tumor*)	Idioma: español e inglés Año: ≥ 2012 Tipo de publicación: guías MeSH: Ninguno
GIN	14/04/2014	63	[Ninguna]	Idioma: español e inglés Año: ≥ 2012 Tipo de publicación: guías MeSH: Uterine Neoplasms (C04.588.945.418.948)
TRIP	21/04/2014	35	(title:cervi*) AND (title:cancer OR neoplas* OR tumor*) from:2001	Guías
NGC	14/04/2014	15	Guidelines by Topic: Uterine Cervical Neoplasms	Año: ≥ 2012
EMBASE + MEDLINE	27/10/2014	237	("uterine cervix cancer"/exp OR (cervi* NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumo* OR carcinom* OR adenocarcinom*)):ti,de,ab) NOT (((oral OR "head and neck" OR thyroid OR lung OR prostate OR breast OR colorectal OR gastric OR anal) NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,de) AND ("practice guideline"/exp/mj OR (guideline* OR guidance OR consensus):ti)	Idioma: español e inglés Año: ≥ 2010
LILACS	23/04/2014	5	cervi* cancer OR cervi* neoplasm* OR cervi* tumor* OR cervicouterino	Tipo de estudio: guía de práctica clínica Idioma: español

Selección

Las referencias resultantes de la búsqueda en sitios de grupos desarrolladores, bases de datos y consulta a expertos, fueron depuradas para eliminar duplicados y posteriormente seleccionadas por dos revisores independientes, con base en título y resumen, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Guía de práctica clínica
- Publicada en idioma Inglés o Español
- Tema: tamización de cáncer de cuello uterino o manejo de las lesiones precancerosas de cáncer cervical
- Fecha de publicación posterior a 2012

Se recuperaron en texto completo las referencias que cumplieron estos criterios y aquellas que no mostraron información suficiente en título y resumen para poder ser descartadas. Los textos completos recuperados fueron valorados por dos revisores independientes, y seleccionados de

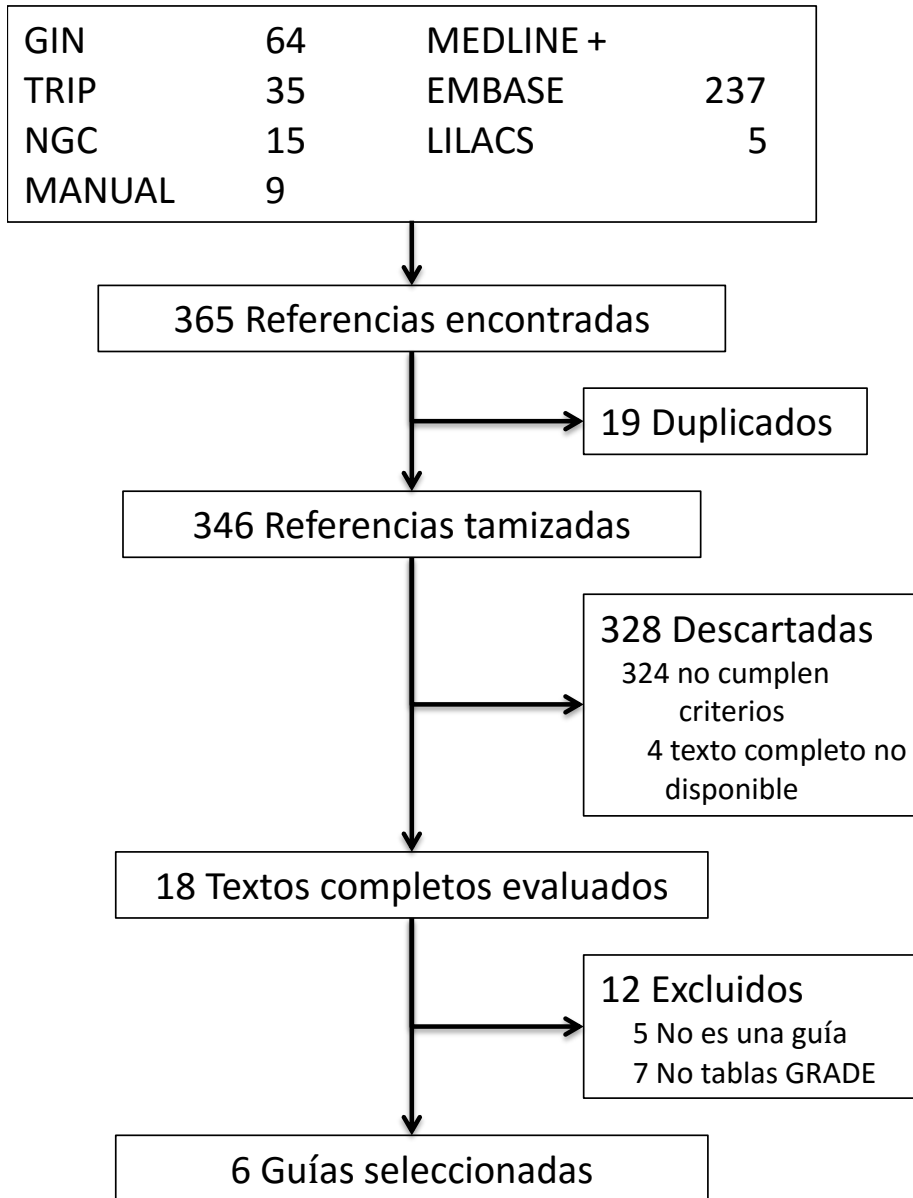
acuerdo con los siguientes criterios de exclusión:

- Referencia duplicada
- Versión antigua de una guía de práctica clínica ya incluida
- No es una guía de práctica clínica basada en la evidencia
- No contiene recomendaciones
- No reporta la estrategia de la búsqueda de literatura
- No contiene tablas de evidencia
- No está elaborada con la metodología GRADE

Tanto en la revisión por títulos y resúmenes, como para la revisión de textos completos, se resolvieron los desacuerdos mediante evaluación por un tercer evaluador.

De las 365 referencias obtenidas (356 por bases de datos y 9 adicionales por búsqueda manual), se removieron duplicados y posteriormente se revisaron los títulos y resúmenes de 346 documentos, descartando 324 referencias por no cumplir criterios de inclusión y 4 referencias por no estar disponibles para recuperación. Se revisaron 18 documentos en texto completo, de los cuales 12 fueron descartados por cumplir alguno de los criterios de exclusión. Finalmente se seleccionaron 6 guías de práctica clínica sobre detección o manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino elaboradas mediante la metodología GRADE. El proceso se detalla en la Figura A3.1.

Figura A3.1 – Flujograma de selección de guías existentes



Evaluación de la calidad

Las guías sometidas a la evaluación con la herramienta AGREE II se resumen en la Tabla A3.2. La evaluación fue hecha por cuatro evaluadores metodológicos, dos de ellos con conocimientos en el tema. Para el registro de las puntuaciones para cada uno de los seis dominios del AGREE II se diseñó una plantilla en Excel. Una vez reunidas las evaluaciones de las guías por cada uno de los evaluadores, se realizó el consolidado de la puntuación y se obtuvo para cada dominio de cada guía la puntuación estandarizada.

Tabla A3.2 – Guías evaluadas por la herramienta AGREE II

ID	Título	Organización	País	Año	Idioma	Búsqueda
1	American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical	American Cancer Society	Estados Unidos	2012	Inglés	2011

	Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer					
2	WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention	World Health Organization	Suiza	2013	Inglés	2012
3	Preventive Services for Adults	Institute for Clinical Systems Improvement	Estados Unidos	2013	Inglés	2012
4	Recommendations on screening for Cervical Cancer	Canadian Task Force on Preventive Health Care	Canadá	2013	Inglés	2011
5	Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia	World Health Organization	Suiza	2012	Inglés	2009
6	WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ	World Health Organization	Suiza	2014	Inglés	2012

Los resultados consolidados del proceso de evaluación se muestran en la Tabla A3.3. Cuatro guías obtuvieron puntajes superiores a 60% en el dominio de “Rigor en la elaboración”, y cinco guías en el dominio de “Independencia editorial”. Los puntajes más altos para todas las GPC fueron obtenidas en los dominios de “Alcance y objetivo” y en el de Claridad en la presentación”.

Tabla A3.3 – Evaluación de las guías existentes con AGREE II

Guía	DOMINIOS AGREE					
	Alcance y objetivo	Participación de los implicados	Rigor en la elaboración	Claridad en la presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial
American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer	82%	67%	58%	93%	27%	73%
WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention	97%	84%	88%	97%	70%	85%
Preventive Services for Adults	82%	58%	53%	88%	64%	60%
Recommendations on screening for cervical cancer	96%	75%	83%	96%	84%	71%
Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia	90%	83%	91%	83%	56%	94%
WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ	79%	74%	79%	85%	43%	92%

Según las indicaciones de AGREE II las GPC que deberán ser tenidas en cuenta en el proceso de la construcción de las guías de práctica clínica de lesiones precancerosas y cáncer invasivo de cuello uterino son:

- WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention

- Recommendations on screening for cervical cancer
- Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia
- WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ

Anexo 4: Construcción del conjunto de evidencia

Generalidades

Las fuentes consultadas fueron MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y CDSR. MEDLINE abarca desde 1946 hasta el día de la búsqueda (incluyendo la sección *In-Process & Other Non-Indexed Citations*), EMBASE desde 1947 hasta el día de la búsqueda y CENTRAL desde 1991 hasta el último trimestre antes de la fecha de búsqueda. CDSR no maneja un rango específico pues comprende registros de los dos primeros sumados a búsqueda manual.

Durante el proceso de búsqueda no se hicieron restricciones por fecha o idioma.

Estrategias de búsqueda

A continuación se muestran las estrategias usadas para cada pregunta o bloque de preguntas, con la sintaxis de cada base de datos utilizada.

Tamización

Este tema comprende la pregunta 1

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Buscador	Embase.com
Bases	EMBASE y MEDLINE
Fecha	10/11/2014
Filtro	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
Paso	Sintaxis
1	'uterine cervix cancer'/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR carcinom* OR adenocarcinom*)):de,ab,ti
3	((oral OR 'head and neck' OR thyroid OR lung OR prostate OR breast OR colorectal OR gastric OR anal) NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):de,ti
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	'screening'/exp
6	screening:de,ab,ti
7	#5 OR #6
8	#4 AND #7

Buscador	Cochrane Library
Bases	Cochrane Database of Systematic Reviews
Fecha	10/11/2014
Filtro	Ninguno
Paso	Sintaxis
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* near/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) near/3

	(cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*):ti,kw
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	[mh "Early Detection of Cancer"] or [mh "Mass Screening"]
6	screening:kw,ab,ti
7	#5 OR #6
8	#4 AND #7

ESTUDIOS PRIMARIOS

Únicamente fue necesario realizar búsqueda de primarios para la tecnología de pruebas ARN-VPH.

Buscador	Embase.com
Bases	EMBASE y MEDLINE
Fecha	20/10/2014
Filtro	Filtro de pruebas diagnósticas de SIGN
Paso	Sintaxis
1	'uterine cervix cancer'/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR carcinom* OR adenocarcinom*)):de,ab,ti
3	((oral OR 'head and neck' OR thyroid OR lung OR prostate OR breast OR colorectal OR gastric OR anal) NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):de,ti
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	'screening'/exp
6	screening:de,ab,ti
7	#5 OR #6
8	alphapapillomavirus/exp
9	"human papillomavirus":de,ti OR hpv:de,ti
10	#8 OR #9
11	rna/exp
12	rna:de,ti
13	#11 OR #12
14	#4 AND #7 AND #10 AND #13

Buscador	Cochrane Library
Bases	CENTRAL
Fecha	21/10/2014
Filtro	Ninguno
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* near/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) near/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,kw
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	[mh "Early Detection of Cancer"] or [mh "Mass Screening"]
6	screening:kw,ab,ti
7	#5 OR #6
8	[mh Alphapapillomavirus]
9	"human papillomavirus":kw,ti or hpv:kw,ti
10	#8 OR #9

11	[mh rna]
12	rna:kw,ti
13	#11 OR #12
14	#4 AND #7 AND #10 AND #13

Inmunohistoquímica

Este tema comprende la pregunta 2

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Buscador	Embase.com
Bases	EMBASE y MEDLINE
Fecha	29/09/2014
Filtro	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
Paso	Sintaxis
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	#1 OR #2
4	'immunohistochemistry'/exp
5	(immunohistochem* NEAR/3 (study or marker or stainings or profile or detection)):ti,de,ab
6	"biological marker"/exp OR "tumor protein"/exp
7	"immune cytochemical":ti,ab,de
8	immunostaining:ti,ab,de
9	immunocytochemistry:ti,ab,de
10	(immuno* NEAR/3 staining):ti,ab,de
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	CINtec*PLUS:ti,ab,de
13	(Ki67 OR "Ki-67" OR "Ki 67"):ti,ab,de
14	"Ki 67 antigen"/de
15	(("MIB 1" OR MIB1) NEAR/3 (antigen OR protein)):ti,ab,de
16	(p16 or p16INK4a):ti,ab,de
17	"protein p16"/de
18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#3 AND (#11 OR #18)

Buscador	Cochrane Library
Bases	Cochrane Database of Systematic Reviews
Fecha	29/09/2014
Filtro	Ninguno
Paso	Sintaxis
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	#1 OR #2
4	[mh Immunohistochemistry]
5	(immunohistochem* NEAR/3 (study or marker or stainings or profile or detection)):ti,ab,kw
6	[mh "biological marker"] OR [mh "Neoplasm Proteins"]
7	"immune cytochemical":ti,ab,kw
8	immunostaining:ti,ab,kw
9	immunocytochemistry:ti,ab,kw
10	(immuno* NEAR/3 staining):ti,ab,kw
11	{OR #4-#10}
12	CINtec*PLUS:ti,ab,kw
13	(Ki67 OR "Ki-67" OR "Ki 67"):ti,ab,kw
14	[mh ^"Ki-67 Antigen"]

15	((("MIB 1" OR MIB1) NEAR/3 (antigen OR protein)):ti,ab,kw
16	(p16 or p16INK4a):ti,ab,kw
17	[mh ^"P16 protein, human"]
18	(12-#17)
19	#3 AND (#11 OR #18)

ESTUDIOS PRIMARIOS

No fue necesario realizar búsqueda de estudios primarios para esta pregunta.

Tratamiento de lesiones intraepiteliales

Este tema comprende las preguntas 4 a 10.

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Buscador	Embase.com
Bases	EMBASE y MEDLINE
Fecha	05/08/2014
Filtro	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
Paso	Sintaxis
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	#1 OR #2
4	(cervi* NEXT/1 (intraepithel* or epithel*)):ti,de,ab
5	(cervi* NEAR/3 intraepithel*):ti,de,ab AND neoplas*:ti,de,ab
6	'precancer'/exp and cervi*:ti,de
7	(cervi* NEAR/8 (precancer* or premalig*)):ti,ab,de
8	(cervi* NEAR/5 "intraepithelial lesion"):ti,ab
9	("squamous intraepithelial lesion" OR SIL):ti,ab,de
10	(CIN or CIN1 or "CIN 1" or CIN1 or "CIN I" or LGSIL or LSIL):ti,de,ab
11	((CIN OR "cervical intraepithelial lesion") NEAR/3 ("Grade I" OR "Grade 1")):ti,ab,de
12	'uterine cervix dysplasia'/de
13	(("well-differentiated" or "mild dysplasia") NEAR/3 cervi*):ti,de,ab
14	"Low grade squamous intraepithelial lesion":ti,ab,de
15	("low grade" NEAR/3 SIL):ti,ab,de
16	(CIN2 or "CIN 2" or CINII or "CIN II" or CINIII or "CIN III" or CIN3 or "CIN 3"):ti,de,ab
17	("severe dysplasia" or "carcinoma in situ"):ti,de,ab
18	"uterine cervix carcinoma in situ"/de
19	"High Grade Cervical Intraepithelial":ti,ab,de
20	"CIN2+/3+":ti,ab,de
21	((CIN OR "cervical intraepithelial lesion") NEAR/3 ("Grade II/III" OR "Grade 2/3")):ti,ab,de
22	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
23	#3 AND #22

Buscador	Cochrane Library
Bases	Cochrane Database of Systematic Reviews
Fecha	05/08/2014
Filtro	Ninguno
Paso	Sintaxis

1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	#1 OR #2
4	[mh "Cervical Intraepithelial Neoplasia"]
5	(cervi* NEXT (intraepithel* or epithel*)):ti,kw,ab
6	(cervi* NEAR/3 intraepithel*):ti,kw,ab AND neoplas*:ti,kw,ab
7	[mh "Precancerous Conditions"] and cervi*:ti,kw
8	(cervi* NEAR/8 (precancer* or premalig*)):ti,ab,kw
9	(cervi* NEAR/5 "intraepithelial lesion"):ti,ab,kw
10	("squamous intraepithelial lesion" OR SIL):ti,ab,kw
11	(CIN or CIN1 or "CIN 1" or CINI or "CIN I" or LGSIL or LSIL):ti,kw,ab
12	((CIN OR "cervical intraepithelial lesion") NEAR/3 ("Grade I" OR "Grade 1")):ti,ab,kw
13	[mh ^"Uterine Cervical Dysplasia"]
14	((("well-differentiated" or "mild dysplasia") NEAR/3 cervi*)):ti,kw,ab
15	"Low grade squamous intraepithelial lesion":ti,ab,kw
16	("low grade" NEAR/3 SIL):ti,ab,kw
17	(CIN2 or "CIN 2" or CINII or "CIN II" or CINIII or "CIN III" or CIN3 or "CIN 3"):ti,kw,ab
18	("severe dysplasia" or "carcinoma in situ"):ti,kw,ab
19	"High Grade Cervical Intraepithelial":ti,ab,kw
20	"CIN2+/3+":ti,ab,kw
21	((CIN OR "cervical intraepithelial lesion") NEAR/3 ("Grade II/III" OR "Grade 2/3")):ti,ab,kw
22	{OR #4-#21}
23	#3 AND #22

ESTUDIOS PRIMARIOS

Fue necesario buscar primarios para el manejo de un LSIL persistente (pregunta 5), para el manejo del adenocarcinoma *in situ* (pregunta 8) y para el tratamiento en poblaciones especiales (preguntas 9 y 10). Las respectivas estrategias se mostrarán en las secciones a continuación.

Lesión de bajo grado persistente

Este tema comprende la pregunta 5.

ESTUDIOS PRIMARIOS

Buscador	Embase.com
Bases	EMBASE, MEDLINE
Fecha	13/11/2014
Filtro	Ninguno
Paso	Sintaxis
1	(persist* OR residual) NEAR/3 (cin1 OR 'cin 1' OR 'cin i' OR cini OR lsil OR 'low grade squamous')

Buscador	Cochrane Library
Bases	CENTRAL
Fecha	13/11/2014
Filtro	Ninguno
Paso	Sintaxis
1	(persist* OR residual) NEAR/3 (cin1 OR "cin 1" OR "cin I" OR cini OR lsil OR "low grade squamous")

Adenocarcinoma in situ

Este tema comprende la pregunta 8.

ESTUDIOS PRIMARIOS

Buscador	Embase.com
Bases	EMBASE, MEDLINE
Fecha	07/11/2014
Filtro	Ninguno
Paso	Sintaxis
1	'uterine cervix carcinoma in situ'/exp AND adenocarcinoma:de,ab,ti
2	(cervi* NEAR/5 adeno*):de,ab,ti AND 'in situ':de,ab,ti
3	((ais OR acis) NEAR/5 cervi*):de,ab,ti
4	((adeno* OR glandular) NEAR/3 carcinoma):de,ab,ti AND 'in situ':de,ab,ti AND cervi*
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	'hysterectomy'/exp
7	Hysterecto*:ti,de,ab
8	((uterus or uteri) NEXT/1 (excision or resection or removal or surgery)):ti,de,ab
9	Trachelectom*:ti,de,ab
10	"Fertility Sparing Surgery":ti,de,ab
11	"fertility preservation"/exp and surgery:lnk
12	(Fertility NEAR/2 (sparing or conservation or preservation) AND (surgery OR surgical)):ti,de,ab
13	trachelectom*:ti,de,ab
14	'uterine cervix conization'/de
15	coni?ation:ti,de,ab
16	("cone biopsy" or "cone-shaped" or "top hat"):ti,de,ab
17	"Cold Knife":ti,de,ab
18	LEEP:ti,de,ab
19	("Loop electro-excisional procedure" or "loop electrosurgical excision procedure"):ti,de,ab
20	LLETZ:ti,de,ab
21	("loop excision" NEAR/5 cervi*):ti,de,ab
22	"ablation therapy"/de
23	(ablat* NEAR/5 (therap* OR surger*)):ti,de,ab
24	"brachytherapy"/exp
25	("interstitial radiation" or brachytherapy):ti,de,ab
26	((radioisotope or isotope or radium) NEAR/3 (treatment or therapy or radiotherapy or irradiation)):ti,ab,de
27	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
28	#5 AND #27

Buscador	Biblioteca Cochrane
Bases	CENTRAL
Fecha	07/11/2014
Filtro	Ninguno
Paso	Sintaxis
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"] AND adenocarcinoma
2	(cervi* near/8 adeno* near/8 "in situ"):ti,ab,kw
3	(ais or acis) near/8 cervi*
4	((adeno* or glandular) near/8 carcinoma near/8 "in situ") and cervi*

5	(cervi* near/10 "adenocarcinoma in situ"):ti,ab,kw
6	[mh adenocarcinoma] and cervi* and "in situ"
7	{or #1-#6}

Poblaciones especiales

Este tema comprende las preguntas 9 y 10.

ESTUDIOS PRIMARIOS

Buscador	Embase.com
Bases	EMBASE y MEDLINE
Fecha	22/10/2014
Filtro	Filtro de ensayos clínicos de SIGN o filtro de estudios observacionales de SIGN
Paso	Sintaxis
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	#1 OR #2
4	(cervi* NEXT/1 (intraepithel* or epithel*)):ti,de,ab
5	(cervi* NEAR/3 intraepithel*):ti,de,ab AND neoplas*:ti,de,ab
6	'precancer'/exp and cervi*:ti,de
7	(cervi* NEAR/8 (precancer* or premalig*)):ti,ab,de
8	(cervi* NEAR/5 "intraepithelial lesion"):ti,ab
9	("squamous intraepithelial lesion" OR SIL):ti,ab,de
10	(CIN or CIN1 or "CIN 1" or CINI or "CIN I" or LGSIL or LSIL):ti,de,ab
11	((CIN OR "cervical intraepithelial lesion") NEAR/3 ("Grade I" OR "Grade 1")):ti,ab,de
12	'uterine cervix dysplasia'/de
13	((("well-differentiated" or "mild dysplasia") NEAR/3 cervi*)):ti,de,ab
14	"Low grade squamous intraepithelial lesion":ti,ab,de
15	("low grade" NEAR/3 SIL):ti,ab,de
16	(CIN2 or "CIN 2" or CINII or "CIN II" or CINIII or "CIN III" or CIN3 or "CIN 3"):ti,de,ab
17	("severe dysplasia" or "carcinoma in situ"):ti,de,ab
18	"uterine cervix carcinoma in situ"/de
19	"High Grade Cervical Intraepithelial":ti,ab,de
20	"CIN2+/3+":ti,ab,de
21	((CIN OR "cervical intraepithelial lesion") NEAR/3 ("Grade II/III" OR "Grade 2/3")):ti,ab,de
22	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
23	#3 AND #22
24	"pregnant woman"/exp
25	pregnancy/mj/exp
26	(gesta* or gravid* or pregnan*):ti,ab
27	"menopause and climacterium"/mj/exp
28	(climacte* or menopau* or postmenopau*):ti,ab
29	(after NEXT/3 menopause):ti,ab
30	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29
31	#23 AND #30

Buscador	Cochrane Library
Bases	CENTRAL
Fecha	22/10/2014
Filtro	Ninguno

Paso	Sintaxis
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	#1 OR #2
4	[mh "Cervical Intraepithelial Neoplasia"]
5	(cervi* NEXT (intraepithel* or epithel*)):ti,kw,ab
6	(cervi* NEAR/3 intraepithel*):ti,kw,ab AND neoplas*:ti,kw,ab
7	[mh "Precancerous Conditions"] and cervi*:ti,kw
8	(cervi* NEAR/8 (precancer* or premalig*)):ti,ab,kw
9	(cervi* NEAR/5 "intraepithelial lesion"):ti,ab,kw
10	("squamous intraepithelial lesion" OR SIL):ti,ab,kw
11	(CIN or CIN1 or "CIN 1" or CIN1 or "CIN I" or LGSIL or LSIL):ti,kw,ab
12	((CIN OR "cervical intraepithelial lesion") NEAR/3 ("Grade I" OR "Grade 1")):ti,ab,kw
13	[mh ^"Uterine Cervical Dysplasia"]
14	((("well-differentiated" or "mild dysplasia") NEAR/3 cervi*)):ti,kw,ab
15	"Low grade squamous intraepithelial lesion":ti,ab,kw
16	("low grade" NEAR/3 SIL):ti,ab,kw
17	(CIN2 or "CIN 2" or CINII or "CIN II" or CINIII or "CIN III" or CIN3 or "CIN 3"):ti,kw,ab
18	("severe dysplasia" or "carcinoma in situ"):ti,kw,ab
19	"High Grade Cervical Intraepithelial":ti,ab,kw
20	"CIN2+/3+":ti,ab,kw
21	((CIN OR "cervical intraepithelial lesion") NEAR/3 ("Grade II/III" OR "Grade 2/3")):ti,ab,kw
22	{OR #4-#21}
23	#3 AND #22
24	[mh "pregnant women"]
25	[mh pregnancy [mj]]
26	(gesta* or gravid* or pregnan*):ti,ab
27	[mh menopause [mj]]
28	(climacte* or menopau* or postmenopau*):ti,ab
29	(after NEXT/3 menopause):ti,ab
30	(43-#29)
31	#23 AND #30

Criterios de selección

Los criterios de selección para cada una de las preguntas se basaron en la estructura PICO correspondiente (Ver Anexo 2). Durante la revisión de textos completos se incluyeron artículos escritos en idiomas español e inglés únicamente, debido a limitaciones del grupo elaborador.

Tamización

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Estudios en población general, con o sin un programa instaurado de tamización	Cualquiera de las tecnologías para tamización y triage contemplada en las preguntas PICO	Ninguno	En orden de prioridad: Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte

Inmunohistoquímica

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Estudios en muestras histológicas Exclusión: estudios en muestras citológicas	Uso de los marcadores p16 o Ki67 para confirmación diagnóstica Uso de los marcadores p16 o Ki67 para triage de tamización	Ninguno	En orden de prioridad: Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos Revisiones sistemáticas de estudios observacionales Estudios de pruebas diagnósticas

Tratamiento de lesiones intraepiteliales

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Estudios en mujeres con diagnóstico de lesión intraepitelial de cualquier grado	Cualquiera de las tecnologías para manejo de las lesiones intraepiteliales contemplada en las preguntas PICO	Ninguno	En orden de prioridad: Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos Revisiones sistemáticas de estudios observacionales Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Otros estudios analíticos Series de tratadas Otros estudios descriptivos

Lesión de bajo grado persistente

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Estudios en mujeres con hallazgo de LSIL luego del seguimiento o tratamiento de un LSIL previo como resultado de la tamización.	Cualquiera de las tecnologías para manejo de las lesiones intraepiteliales contemplada en la pregunta PICO	Ninguno	En orden de prioridad: Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Otros estudios analíticos Series de tratadas Otros estudios descriptivos

Adenocarcinoma in situ

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Estudios en mujeres con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma <i>in situ</i> , o estudios en mujeres con cualquier lesión precancerosa que tuviesen análisis de subgrupo en adenocarcinoma <i>in situ</i> .	Cualquiera de las tecnologías para manejo de las lesiones intraepiteliales contemplada en la pregunta PICO	Ninguno	En orden de prioridad: Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Otros estudios analíticos Series de tratadas Otros estudios descriptivos

Poblaciones especiales

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Estudios en mujeres embarazadas o postmenopáusicas, o estudios en población general que tuviesen un análisis de subgrupo de embarazadas o postmenopáusicas	Cualquiera de las tecnologías para manejo de las lesiones intraepiteliales contemplada en la pregunta PICO	Ninguno	En orden de prioridad: Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Otros estudios analíticos Series de tratadas Otros estudios descriptivos

Anexo 5 Flujogramas de selección de artículos

Tamización

Figura A5.1 - Guías de práctica clínica

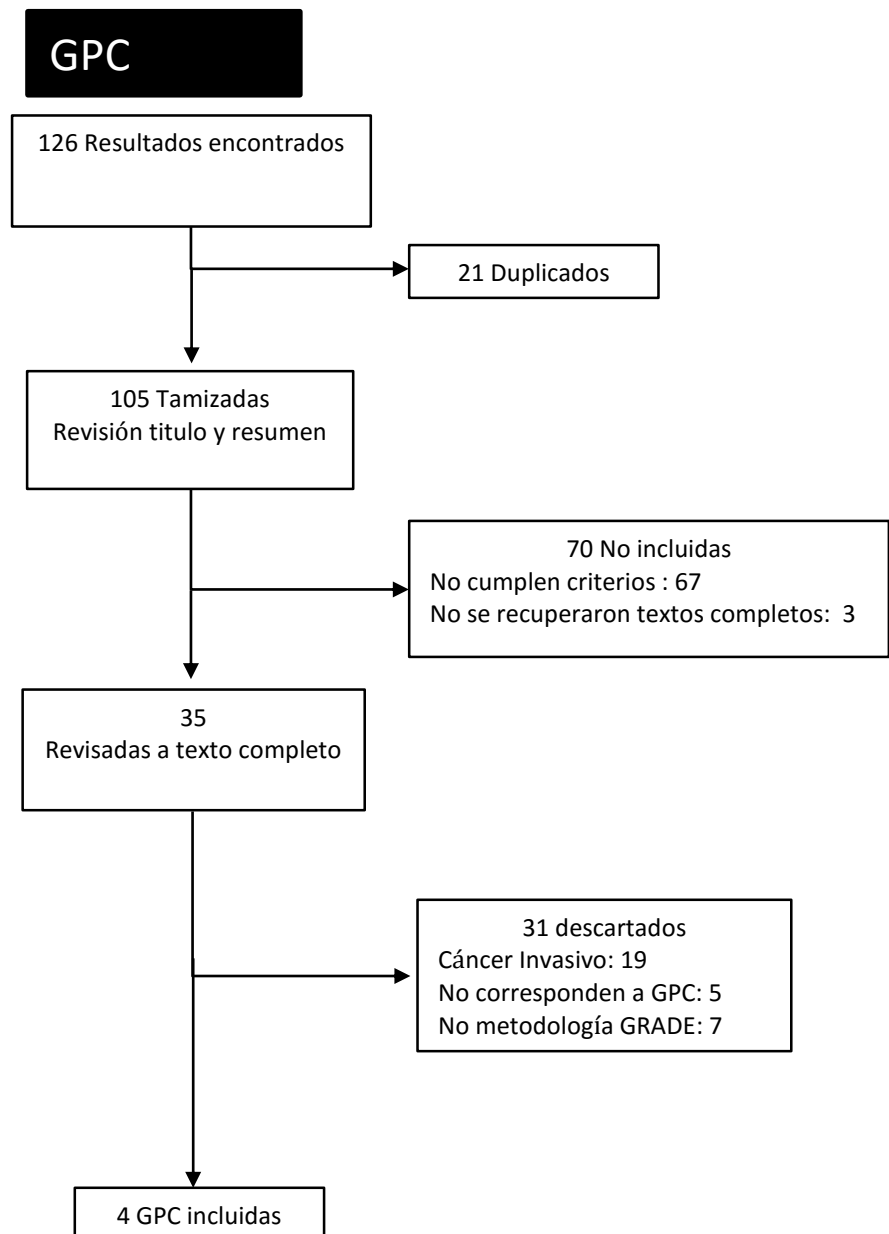


Figura A5.2 - Revisiones sistemáticas

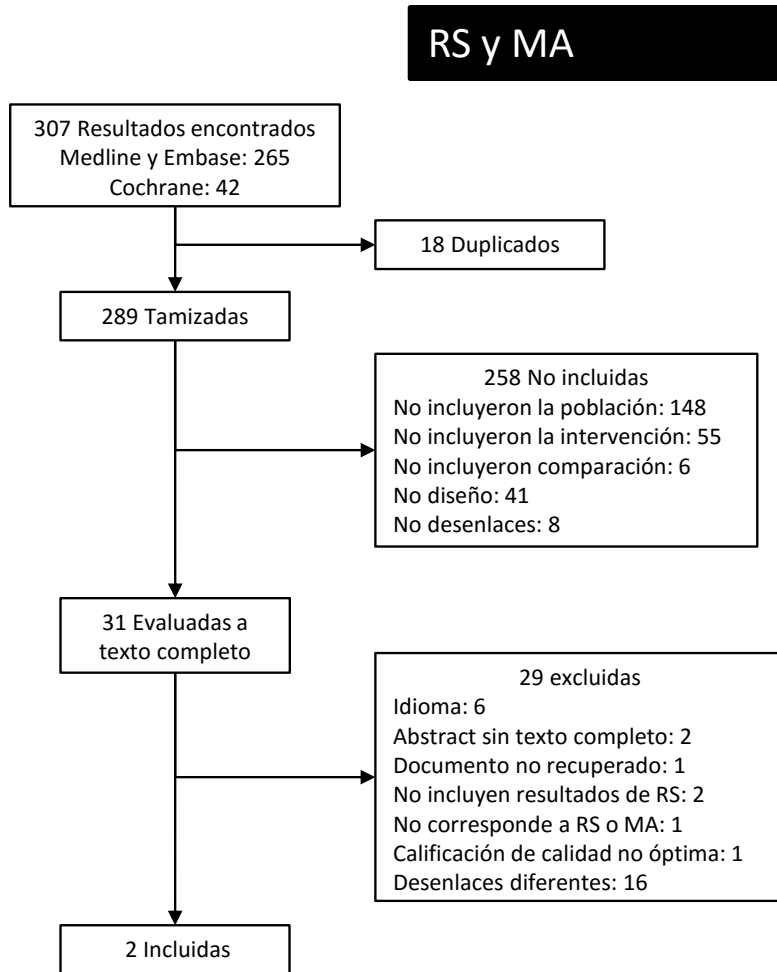


Figura A5.3 - Estudios primarios para ARN-VPH Vs ADN-VPH

ESTUDIOS PRIMARIOS

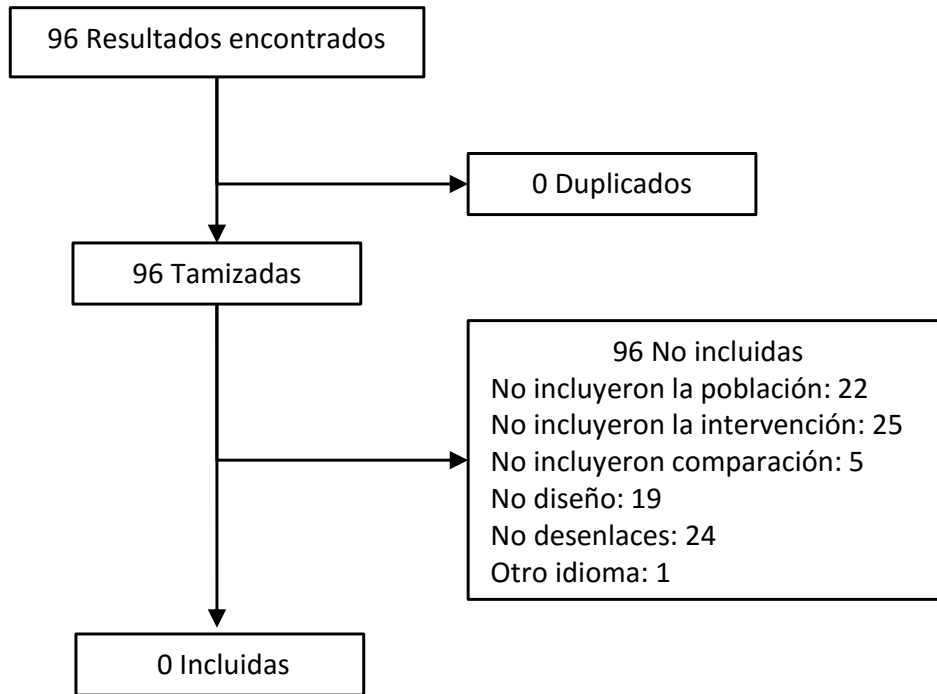
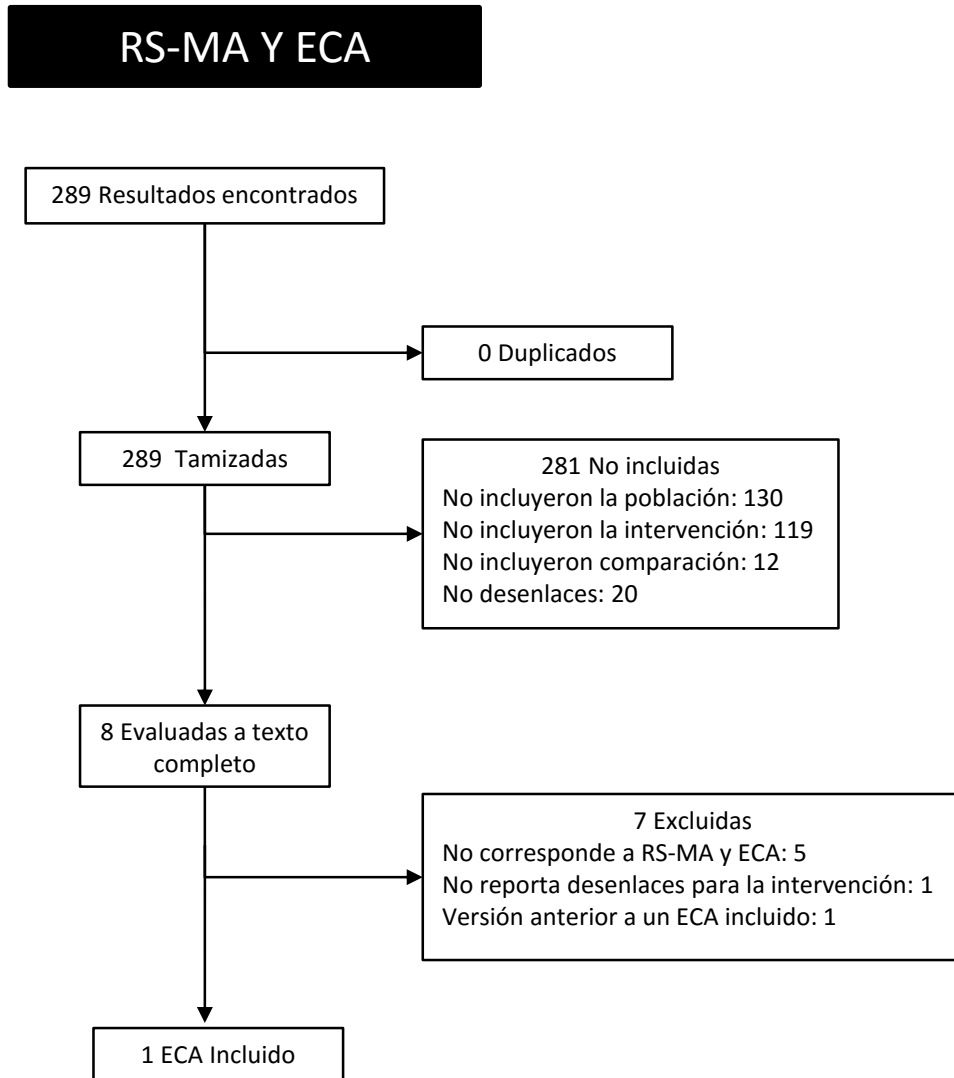
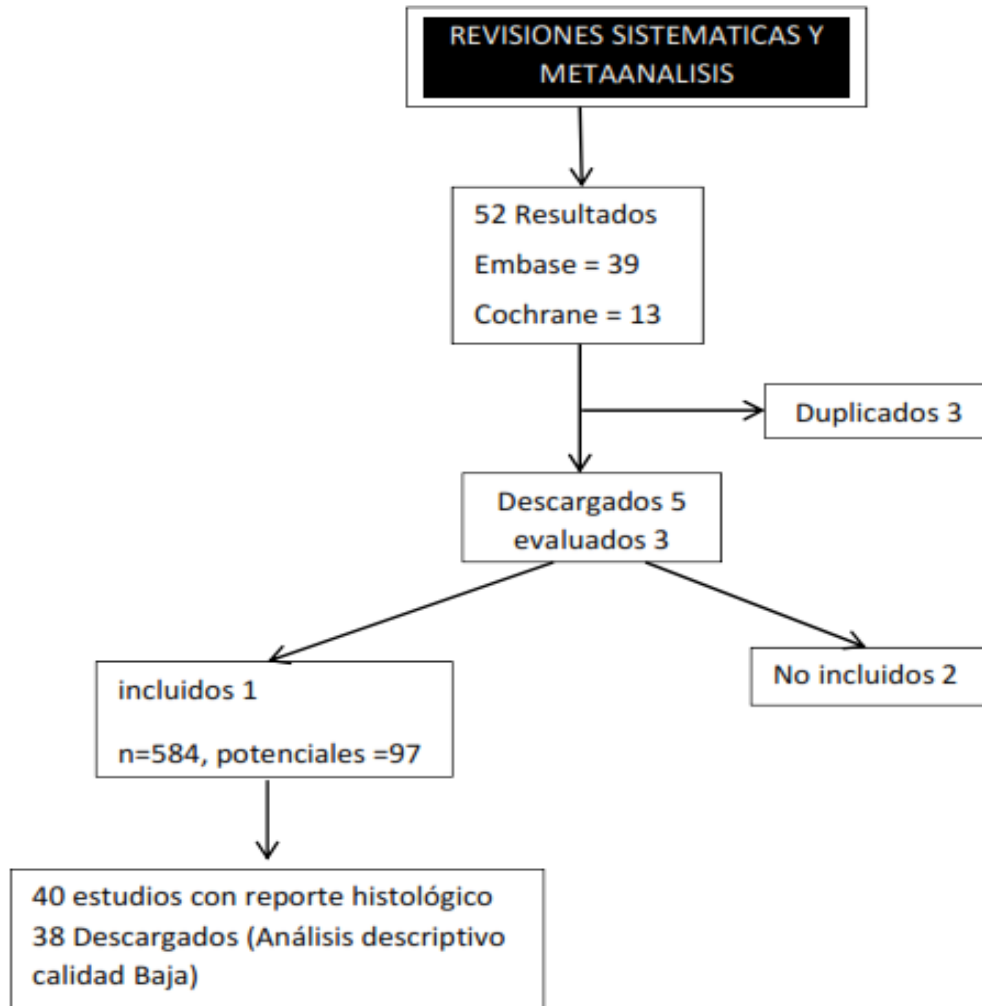


Figura A5.4 – Revisiones sistemáticas y Estudios primarios para TRIAGE



Inmunohistoquímica

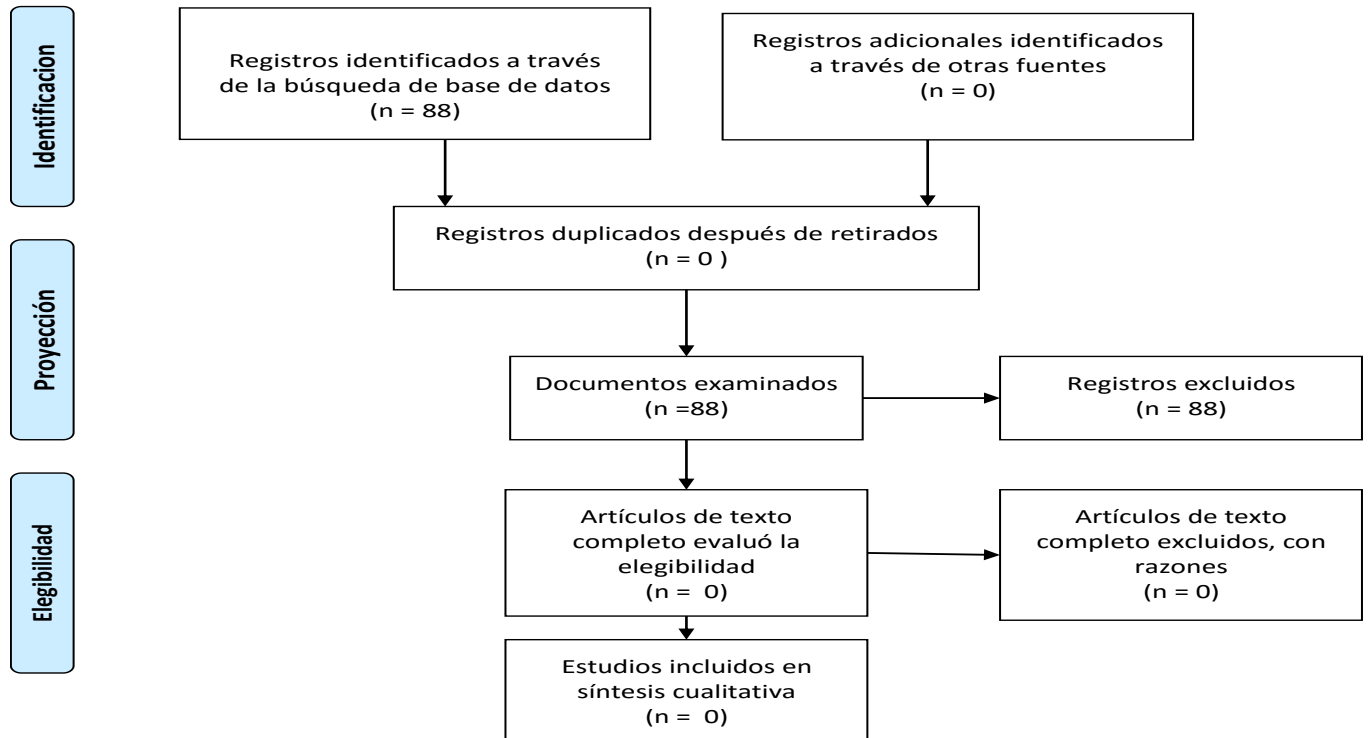
Figura A5.5 - Revisiones sistemáticas



Estudio evaluado	Inclusión / Razón de exclusión	AMSTAR
1. P16INK4a immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: A systematic review and meta-analysis	Excluido: parte de muestras citológicas	AMSTAR 10/11
2. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis	Incluido: Se ajusta a la pregunta de interés diagnóstico	AMSTAR 7/11
3. Prognostic Significance of Overexpressed p16 INK4a in Patients with Cervical Cancer: A Meta- Analysis INK4a	Excluido: No responde la pregunta de interés	AMSTAR 11/11

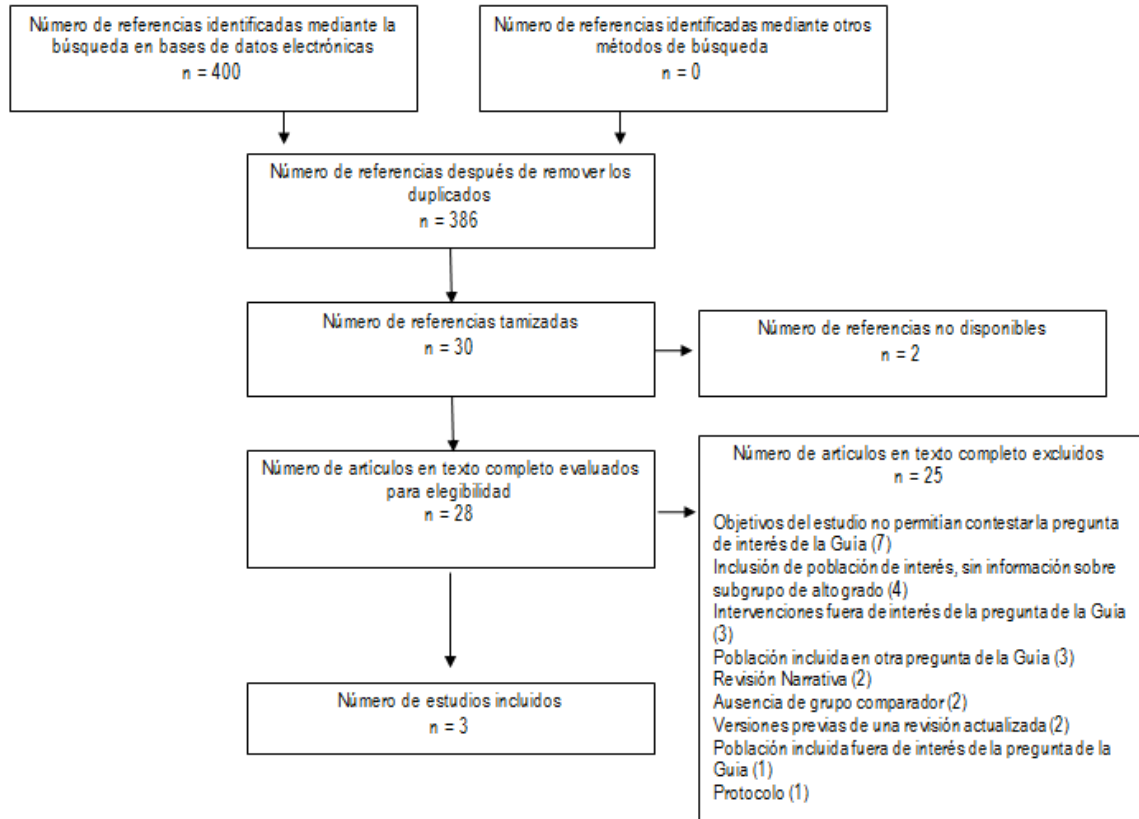
Tratamiento de lesiones de bajo grado

Figura A5.6 - Revisiones sistemáticas



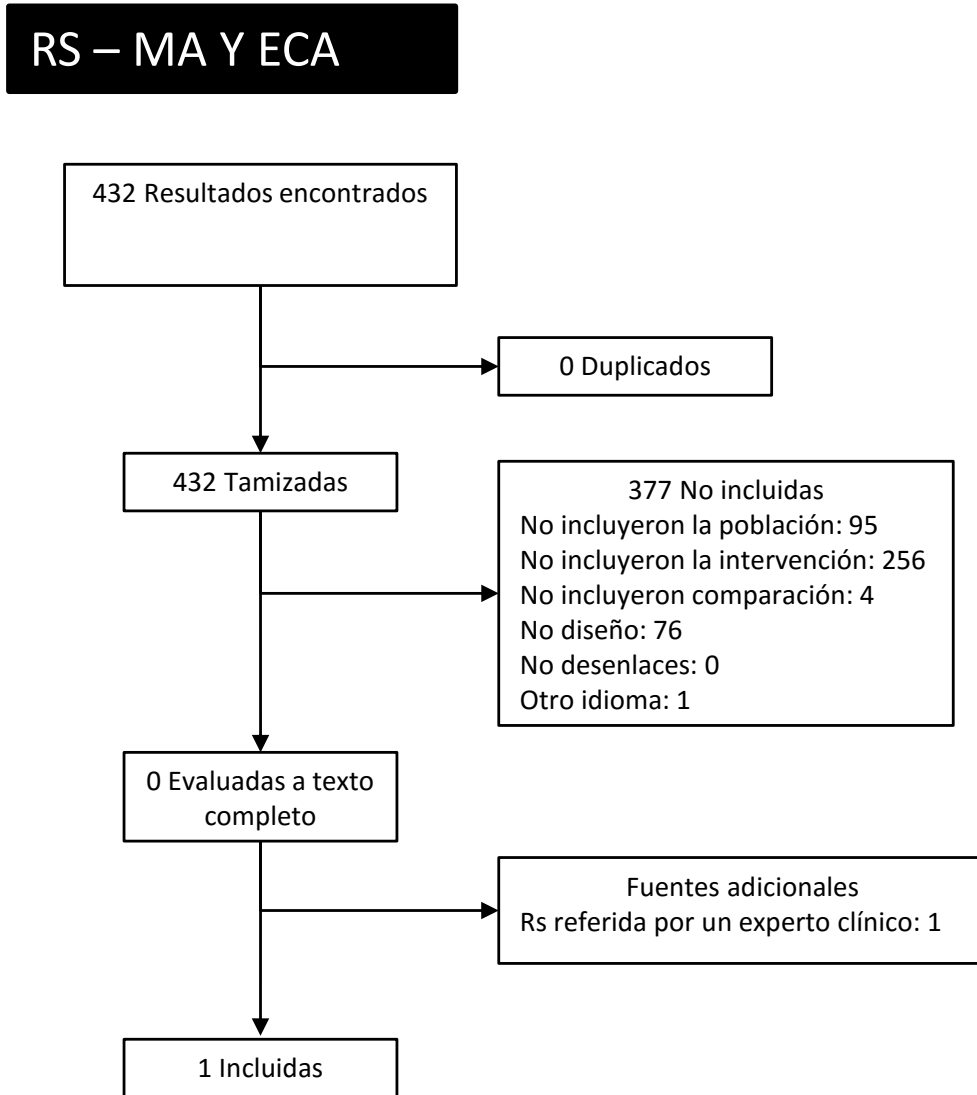
Tratamiento de lesiones de alto grado

Figura A5.7 - Revisiones sistemáticas



Adenocarcinoma

Figura A5.8 - Revisiones sistemáticas



Tratamiento de lesiones de bajo/alto grado en poblaciones especiales

Figura A5.9 - Búsqueda de estudios primarios

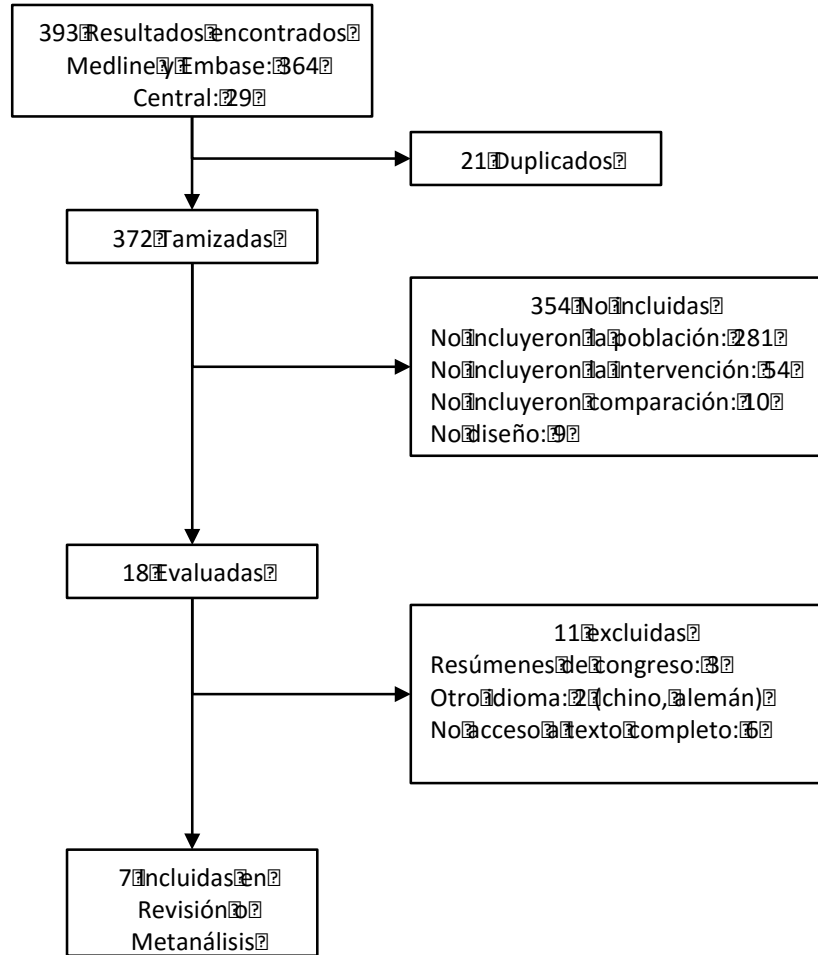
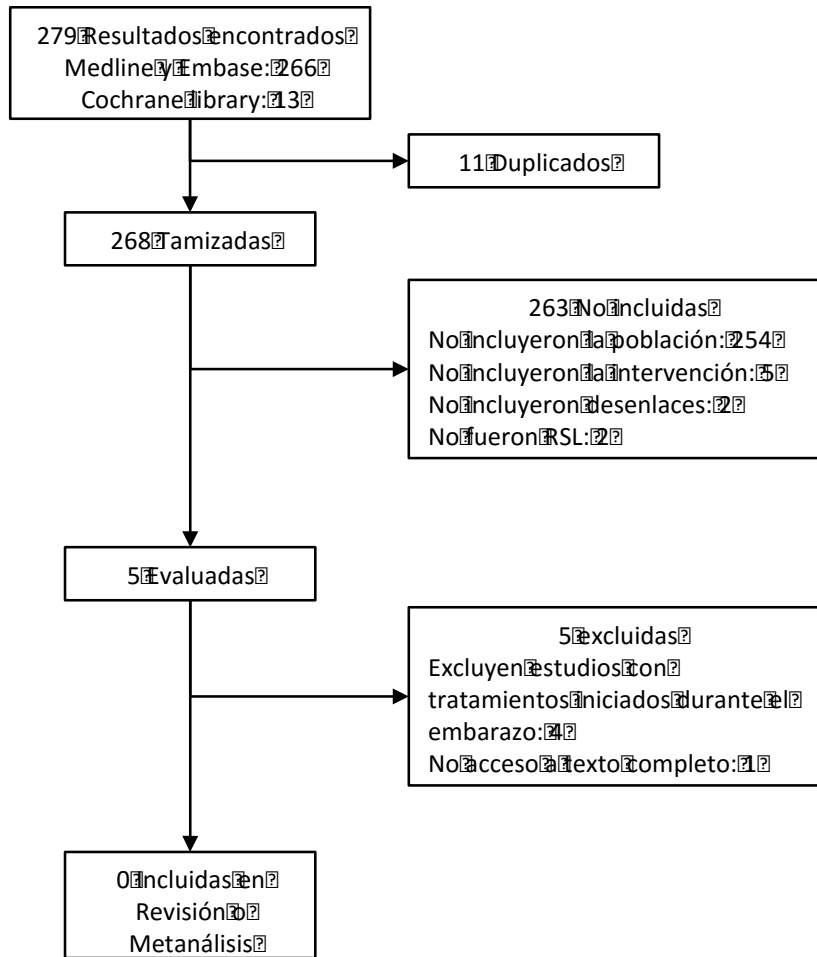


Figura A5.10- Búsqueda de estudios integrativos



Anexo 6: Evaluación de calidad de estudios para selección

Calificaciones AMSTAR

Tamización

Article name: Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, et al. Recommendations on screening for cervical cancer. Cmaj. 2013;185(1):35-45.

1. Was an ‘a priori’ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
 The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
 For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?
 An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?
 Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Article name: WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2013.; 2013

1. Was an ‘a priori’ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

‘A priori’ methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Article name: Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(5):443-52

1. Was an ‘a priori’ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

‘A priori’ methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Article name: Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2014;135(1):166-77.

1. Was an ‘a priori’ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

‘A priori’ methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Inmunohistoquímica

Article name: p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix:
A systematic review and meta-analysis

1. Was an ‘a priori’ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
 The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
 For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?
 An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?
 Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Tratamiento de lesiones intraepiteliales

Article name: Are treatments for cervical precancerous lesions in less-developed countries safe enough to promote scaling-up of cervical screening programs? A systematic review

1. Was an ‘a priori’ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
 The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
 For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?
 An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?
 Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Article name: Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Review)

1. Was an ‘a priori’ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

‘A priori’ methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Article name: High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: A systematic review

1. Was an ‘a priori’ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

‘A priori’ methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Adenocarcinoma in situ

Article name: Baalbergen A, Helmerhorst TJM. Adenocarcinoma in Situ of the Uterine Cervix—A Systematic Review. International Journal of Gynecological Cancer. 2014;24(9):1543-8 10.097/IGC.0000000000000260.

1. Was an 'a priori' design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input checked="" type="checkbox"/>

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

11. Was the conflict of interest stated?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't answer	<input type="checkbox"/>
Not applicable	<input type="checkbox"/>

Evaluaciones de riesgo de sesgo (herramienta Cochrane)

Tamización

Sankaranarayanan R, Esmly PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. Lancet. 2007;370(9585):398-406.		
Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Inicialmente, a los conglomerados les fueron asignados números y un estadístico no involucrado en el proyecto, asignó estos números de manera aleatoria en dos grupos utilizando números aleatorios generados por un computador.	Bajo riesgo de sesgo
Ocultamiento de la asignación	No existe información al respecto. Probablemente no realizado.	Alto riesgo de sesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	El enmascaramiento de los participantes y de los proveedores en cuanto a la asignación del grupo en el estudio no es posible en los estudios de tamización poblacional, por lo que no se realizó, sin embargo dado a que los conglomerados aleatorizados eran distritos diferentes, el riesgo de contaminación es bajo.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	Se realizó evaluación cegada de los resultados sin que los evaluadores supieran a qué grupo pertenecían las mujeres.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	En este estudio no hubo pérdidas en el seguimiento ni exclusiones en el análisis.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	Aunque el protocolo del estudio no está disponible, todos los resultados esperados del estudio están incluidos	Bajo riesgo de sesgo
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	No se consideran otras fuentes potenciales de sesgo	Bajo riesgo de sesgo

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. The New England journal of medicine. 2009;360(14):1385-94.		
Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Un estadístico de la IARC, que no participó en el estudio, asignó aleatoriamente 52 conglomerados en 4 grupos de 13 conglomerados cada uno. Los grupos fueron aleatoriamente asignados para recibir Prueba VPH, Citología, VIA o cuidado estandar (no tamización).	Bajo riesgo de sesgo
Ocultamiento de la asignación	No existe información al respecto. Probablemente no realizado.	Alto riesgo de sesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	Dada la asignación por conglomerados, la prueba de tamización a realizar era conocida por las mujeres, sin embargo dado a que los conglomerados correspondieron a diferentes distritos, se minimiza la posibilidad de contaminación en la intervención asignada	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	La valoración del desenlace fue realizada de manera ciega por un staff de miembros de personal del distrito de Osmanabad. Miembros del registro de cáncer, que no tenían conocimiento del grupo de estudio asignado, recogieron datos sobre la fecha de diagnóstico, el estadio, el tratamiento y el seguimiento de los sujetos con cáncer de cuello uterino, mediante un métodos de detección de casos activos. Información sobre todas las muertes entre los sujetos se recogió de las oficinas de registro muerte del distrito, registros hospitalarios y visitas anuales en las casas.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	Ningun conglomerado fue perdido en el seguimiento. 99,9% de los datos estuvieron disponibles para el análisis.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	Los resultados para todos los grupos de estudio son reportados para la totalidad de los desenlaces	Bajo riesgo de sesgo
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	No se consideran otras fuentes potenciales de sesgo	Bajo riesgo de sesgo

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2010;11(3):249-57		
Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Las mujeres fueron asignadas al azar a la citología o a la prueba de VPH más citología (o prueba de VPH sola en la segunda fase) en una proporción de 1:1, por medio de dos computadoras centrales que proporcionaron la asignación al azar después de la firma del consentimiento.	Bajo riesgo de sesgo
Ocultamiento de la asignación	Sobres cerrados numerados que contenían la asignación al azar fueron preparados por el centro local de coordinación, contados, y provistos a cada unidad. Los sobres se abrieron de acuerdo a la secuencia provista centralmente, y la asignación fue comunicada a cada mujer.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	La asignación fue comunicada a las mujeres y los clínicos, ya que se esperaba baja adherencia a los seguimientos y dado que el desenlace era detectar lesiones asintomáticas, que no varían subjetivamente.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	La histología fue leída inicialmente por los patólogos locales, que no estaban cegados frente a los resultados de las pruebas de tamización, pero todas las biopsias leídas localmente, con resultado de NIC, fueron revisadas de forma independiente y cegada. Además el 76% de los especímenes fueron revisados por un patólogo de uno de los nueve centros, aleatoriamente asignado.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	Al final de la segunda ronda de la segunda fase, se vinculó la base de datos de mujeres participantes a las bases de datos de los registros de cáncer (que abarca todos los centros excepto Viterbo) y de las unidades de patología en las zonas de captación de NTCC. En los centros participantes, la cobertura del registro de base poblacional se consideró alta para CIN3 y cáncer cervical invasivo y adecuada para CIN2. Las unidades de patología registraron todos los resultados para histología cervical. La migración fuera de las zonas de captación para los procedimientos de diagnóstico o de tratamiento de NIC fue muy limitada. Se considero poco probable perder datos sobre el desenlace.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de	Los resultados para las dos rondas de tamización y de cada fase del estudio se reportan de igual manera para ambos grupos. Se evaluó además la heterogeneidad entre grupos por rondas de tamización, por fases del estudio, por grupos de	Bajo riesgo de sesgo

resultado)	edad y por centros de tamización, sin encontrar evidencia de la misma.	
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	No se consideran otras fuentes potenciales de sesgo	Bajo riesgo de sesgo

Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. <i>BMJ</i> . 2010;340:c1804.		
Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Del registro de una base de tamización poblacional para cáncer de cuello uterino del sur de Finlandia (8 municipalidades y 2 laboratorios de tamización), las mujeres fueron individualmente aleatorizadas (1:1) a recibir una invitación para tamización primaria con pruebas de ADN-VPH y triage con citología, o para citología convencional. No se especifica método de aleatorización.	Riesgo de sesgo poco claro
Ocultamiento de la asignación	Las invitaciones fueron enviadas a las mujeres de acuerdo a los resultados de la aleatorización, sin informar el brazo al que había sido aleatorizada cada mujer para no interferir en su participación asistencia.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	La asignación fue comunicada a las mujeres una vez fueron recibidas en la consulta para las pruebas dada la necesidad del consentimiento para la realización de una u otra prueba. Las enfermeras que tomaron las muestras también debían conocer la asignación para realizar la respectiva toma.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	El técnico de análisis de la citología y los médicos de la fase clínica estaban al tanto del resultado de la prueba de ADN del VPH. Los mismos técnicos evaluaron tanto las citologías de triage como las del brazo de citología convencional. Las colposcopias de ambos brazos se realizaron en los mismos centros de cada municipalidad respectivamente. Los resultados de las pruebas de VPH eran conocidas por parte del personal de laboratorio y del hospital, sin embargo los desenlaces fueron evaluados como parte del programa nacional en cada uno de los centros sin diferenciar respecto a las mujeres en estudio.	Alto riesgo de sesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	Debido a que los desenlaces son extraídos directamente de los registros de la base de tamización o de los registros de los laboratorios, y a la base de cáncer nacional no hubo pérdidas en el seguimiento.	Bajo riesgo de sesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados. Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)	Los mismos resultados fueron reportados para ambos grupos.	Bajo riesgo de sesgo
Otros sesgos		

Otras fuentes de sesgo	No se consideran otras fuentes potenciales de sesgo	Bajo riesgo de sesgo
------------------------	---	----------------------

Evaluaciones de riesgo de sesgo (herramienta SIGN)

Inmunohistoquímica

Autores y año	Dominio 1 – Selección de Pacientes				Dominio 2 - Prueba Índice			Dominio 3 – Estándar de Referencia			Dominio 4 - Tiempo			Val. Global e indirectness	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Keatin 2001	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	NO	Acceptable (+)	Some indirectness
Klaes 2001	NO	NO	NO	NO	No se puede responder	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	Acceptable (+)	Some indirectness
Sano 2002	No se puede responder	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Agoff 2003	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	NO	Acceptable (+)	Some indirectness
Branca 2004	SI	No se puede responder	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	No se puede responder	Acceptable (+)	Some indirectness
Volgareva 2004	No se puede responder	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Wang JL 2004	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Wang 2004	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Yoshida 2004	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	No se puede responder	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Aoyama 2005	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness

Autores y año	Dominio 1 – Selección de Pacientes				Dominio 2 - Prueba Índice			Dominio 3 – Estándar de Referencia			Dominio 4 - Tiempo			Val. Global e indirectness	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Dray 2005	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Guimaraes 2005	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Hu 2005	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Kalof 2005	No se puede responder	SI	No se puede responder	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Lorenzato 2005	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	No aplica	No se puede responder	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Andersson 2006	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Ishikawa 2006	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Queiroz 2006	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	No se puede responder	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Eleuterio 2007	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	Acceptable (+)	Some indirectness
Focchi 2007	No se puede responder	No se puede responder	No se puede responder	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Inaceptable (-)	Some indirectness

Autores y año	Dominio 1 – Selección de Pacientes				Dominio 2 - Prueba Índice			Dominio 3 – Estándar de Referencia			Dominio 4 - Tiempo			Val. Global e indirectness	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Hariri 2007	No se puede responder	No se puede responder	No se puede responder	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	NO	Inaceptable (-)	Some indirectness
Omori 2007	SI	SI	SI	NO	No se puede responder	SI	SI	SI	SI	SI	No se puede responder	SI	SI	Aceptable (+)	Some indirectness

Anexo 7: Perfiles de evidencia GRADE

Tamización

Tabla A7.1 - Tabla GRADE tomada de la GPC de la Canadian Task Force on Preventive Health Care – CTFPHC. Tamización con ADN-VPH comparado con citología

Table 19: GRADE Evidence Profile Table for Effect of Screening with HPV Testing Compared to Screening with Cytology

Quality Assessment							No. of Participants		Effect		Quality	Importance
No. of Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Screening with HPV Testing	Screening with Cytology	Relative (95% CI)	Absolute per Million (Range)		
Cervical Cancer Mortality (invited to screening with HPV testing versus invited to screening with cytology; Follow-up 8 years; Assessed with: district death registrations, hospital records, annual house visits)												
1 ¹	randomized trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency ³	serious ⁴	no serious imprecision ⁵	none ⁶	34/34,126 (0.0996%) ⁷	54/32,058 (0.1684%) ⁷	RR 0.5915 (0.3852 to 0.9082) ⁸	688 fewer (from 155 fewer to 1,036 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Incidence of Invasive Cervical Cancer (invited to HPV testing versus invited to screening with cytology; Follow-up 3 to 8 years; Assessed with: cancer registry data)												
2 ⁹	randomized trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision ⁵	none ⁶	133/63,163 (0.2106%) ⁷	160/61,097 (0.2619%) ⁷	RR 0.7832 (0.6226 to 0.9853) ⁸	568 fewer (from 38 fewer to 988 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Incidence of Stage II or Higher Cervical Cancer (invited to HPV testing versus invited to screening with cytology; Follow-up 8 years; Assessed with: cancer registry data)												
1 ¹	randomized trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency ³	serious ⁴	no serious imprecision ⁵	none ⁶	39/34,126 (0.1143%) ⁷	58/32,058 (0.1809%) ⁷	RR 0.6317 (0.4211 to 0.9476) ⁸	666 fewer (from 95 fewer to 1,047 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

¹ Sankaranarayanan⁷²

² Random sequence generation unclear and allocation concealment not described, however study limitations were not downgraded for these risks/uncertainties.

³ Single study, therefore inconsistency not applicable.

⁴ Directness downgraded due to concerns in the Sankaranarayanan⁷² study regarding population characteristics (rural women living in a low income country) and intervention characteristics [one-time opportunistic screening; short duration (3 months) of training received by lab technicians responsible for processing and reading the samples].

⁵ The number of events is small (<300, a threshold rule of thumb value for dichotomous outcomes), however considering the specific outcome the evidence is not downgraded.

⁶ Insufficient number of studies to assess publication bias.

⁷ Rates were adjusted for age by Sankaranarayanan⁷²

⁸ Study authors do not provide a Hazard Ratio for the HPV testing group versus the cytology group. Using sample and event data we computed a Relative Risk.

⁹ Sankaranarayanan⁷²; Anttila⁷⁸

Tabla A7.2 - Efecto de la tamización con Citología comparado No tamizar en Incidencia y mortalidad

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Citología	No tamización	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Incidencia de cáncer cervical todos los estadios (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	152/250523 (0.1%)	118/247895 (0.0%)	HR 1.34 (0.99 to 1.82)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical estadio II+ (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	58/250523 (0.0%)	82/247895 (0.0%)	HR 0.75 (0.51 to 1.1)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical (follow up: 8 years; assessed with: Registro)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	54/251144 (0.0%)	64/248175 (0.0%)	HR 0.89 (0.62 to 1.27)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Tabla A7.3 - Efecto de la tamización con ADN-VPH comparado con Citología en Incidencia

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADN-VPH	Citología	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Incidencia de NIC2+ (assessed with: Detección relativa)												
7	randomised trials	not serious ¹	very serious ²	not serious	not serious	none	1801/171512 (1.1%)	1075/157027 (0.7%)	RR 1.45 (1.05 to 2)	3 more per 1000 (from 0 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Incidencia de NIC3+ (assessed with: Detección Relativa)												
5	randomised trials	not serious ¹	very serious ²	not serious	not serious	none	700/139225 (0.5%)	377/126419 (0.3%)	RR 1.48 (1.02 to 2.13)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical en segunda ronda de tamización (todas las edades) (follow up: median 1277 days; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/32998 (0.0%)	9/33851 (0.0%)	not estimable	not estimable	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical en segunda ronda de tamización (25 a 34 años) (follow up: 1277 days; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/6602 (0.0%)	2/5808 (0.0%)	not estimable	not estimable	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical en segunda ronda de tamización (35 a 60 años) (follow up: 1277 days; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/16706 (0.0%)	7/16658 (0.0%)	not estimable	not estimable	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Detección relativa NIC2-3 o AIS (25 a 34 años) (follow up: 1277 days; assessed with: DR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	98/17724 (0.6%)	46/17747 (0.3%)	RR 2.13 (1.5 to 3.03)	3 more per 1000 (from 1 more to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Detección relativa NIC2-3 o AIS (35 a 60 años) (follow up: 1277 days; assessed with: DR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	115/6937 (1.7%)	25/6788 (0.4%)	RR 4.5 (2.92 to 6.93)	13 more per 1000 (from 7 more to 22 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

1. La mayoría de los estudios incluidos no realizaron enmascaramiento de las pacientes, y se desconoce si los evaluadores de los desenlaces estaban enmascarados.
2. Muy alta heterogeneidad; intervalos de confianza que no se superponen, e I² por encima de 90%, el cual persiste después de explorar las posibles causas.

Tabla A7.4 - Edad de inicio de tamización e intervalos. Tamización con ADN-VPH comparado con Citología

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADN-VPH	Citología	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Edad de inicio de tamización (= o > 30 años) para NIC 2+ (assessed with: Detección relativa)												
7	randomised trials	not serious ¹	very serious ²	not serious	not serious	none			RR 1.35 (1.04 to 1.75)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
Edad de inicio de tamización (= o > 30 años) para NIC 3+ (assessed with: Detección relativa)												
5	randomised trials	not serious ¹	very serious ³	not serious	not serious	none			RR 1.37 (1.05 to 1.77)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
Edad de inicio de tamización (<35 años) para NIC 2+ (assessed with: Detección relativa)												
3	randomised trials	not serious ¹	very serious ⁴	not serious	not serious	none			RR 2.14 (1 to 4.58)	2 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
Edad de inicio de tamización (<35 años) para NIC 3+ (assessed with: Detección relativa)												
3	randomised trials	not serious ¹	very serious ⁵	not serious	not serious	none			RR 2.04 (0.81 to 5.11)	2 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
Intervalo de tamización 3 años para NIC2+ (assessed with: Detección relativa)												
3	randomised trials	not serious ¹	very serious ⁶	not serious	not serious	none			RR 1.65 (0.85 to 3.22)	2 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
Intervalo de tamización 5 años para NIC2+ (assessed with: Detección relativa)												
2	randomised trials	not serious ¹	very serious ⁷	not serious	not serious	none			RR 1.55 (1.04 to 2.3)	2 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL

1. La mayoría de los estudios incluidos no realizaron enmascaramiento de las pacientes, y se desconoce si los evaluadores de los desenlaces estaban enmascarados.
2. Para este desenlace se realizó análisis de sensibilidad, y aunque la heterogeneidad fue alta (I²=86,2%), el resultado continuo siendo estadísticamente significativo
3. Para este desenlace se realizó análisis de sensibilidad, la heterogeneidad fue moderada (I²=64%), y el resultado continuo siendo estadísticamente significativo

4. Para este desenlace se realizó análisis de sensibilidad, la heterogeneidad fue alta ($I^2=94.9\%$), y el resultado continuo sin significancia estadística
5. Para este desenlace se realizó análisis de sensibilidad, la heterogeneidad fue alta ($I^2=90.8\%$), y el resultado continuo sin significancia estadística
6. Para este desenlace se realizó análisis de sensibilidad, la heterogeneidad fue alta ($I^2=94.8\%$), y el resultado sin significancia estadística
7. Para este desenlace se realizó análisis de sensibilidad, y aunque la heterogeneidad fue alta ($I^2=90.9\%$), el resultado continuo siendo estadísticamente significativo

No se muestran los resultados por grupo porque la revisión original no las incluye o porque provienen de análisis de regresión

Tabla A7.5 - Efecto de la tamización con ADN-VPH comparado con No tamizar en Incidencia y mortalidad

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADN-VPH	No tamización	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Incidencia cáncer cervical todos los estadios (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	127/268185 (0.0%)	118/247895 (0.0%)	HR 1.05 (0.77 to 1.43)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia cáncer cervical estadios II+ (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	39/268185 (0.0%)	82/247895 (0.0%)	HR 0.47 (0.32 to 0.69)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical (follow up: 8 years; assessed with: Registro)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	34/268674 (0.0%)	64/248175 (0.0%)	HR 0.52 (0.33 to 0.83)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Tabla A7.6 - Efecto de la tamización con VIA comparado con ADN-VPH en Incidencia y mortalidad

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	VIA	ADN-VPH	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Incidencia de cáncer cervical todos los estadios (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	157/34074 (0.5%)	127/34126 (0.4%)	RR 1.24 (0.98 to 1.56)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical estadio II+ (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	86/34074 (0.3%)	39/34126 (0.1%)	RR 2.21 (1.51 to 3.22)	1 more per 1000 (from 1 more to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical (follow up: 8 years; assessed with: Registro)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	56/34074 (0.2%)	34/34126 (0.1%)	RR 1.65 (1.08 to 2.53)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Tabla A7.7 - Efecto de la tamización con VIA comparado con citología en Incidencia y mortalidad

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	VIA	Citología	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Incidencia de cáncer cervical todos los estadios (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	157/34074 (0.5%)	152/32058 (0.5%)	RR 0.97 (0.78 to 1.21)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical estadio II+ (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	86/34074 (0.3%)	58/32058 (0.2%)	RR 1.4 (1 to 1.95)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical (follow up: 8 years; assessed with: Registro)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	56/34074 (0.2%)	54/32058 (0.2%)	RR 0.98 (0.67 to 1.42)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Tabla A7.8 - Efecto de la tamización con VIA comparado con No tamizar en Incidencia y mortalidad

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	VIA	No tamización	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Incidencia de cáncer cervical todos los estadios (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	157/267326 (0.1%)	118/247895 (0.0%)	HR 1.3 (0.95 to 1.78)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical estadio II+ (follow up: 8 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	86/267326 (0.0%)	82/247895 (0.0%)	HR 1.04 (0.72 to 1.49)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical (follow up: 8 years; assessed with: Registro)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	56/267917 (0.0%)	64/248175 (0.0%)	HR 0.86 (0.6 to 1.25)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical todos los estadios (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	167/274023 (0.1%)	158/178394 (0.1%)	HR 0.75 (0.59 to 0.95)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical estadio II+ (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	105/274023 (0.0%)	98/178394 (0.1%)	HR 0.76 (0.57 to 1.02)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical (follow up: mean 6 years; assessed with: Registro)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	83/274430 (0.0%)	92/178781 (0.1%)	HR 0.65 (0.47 to 0.89)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical todos los estadios en mujeres de 30-39 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.62 (0.4 to 0.96)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

No se muestran los resultados por grupo porque la revisión original no las incluye o porque provienen de análisis de regresión

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	VIA	No tamización	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Incidencia de cáncer cervical estadio II+ en mujeres de 30-39 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.51 (0.29 to 0.92)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical en mujeres de 30-39 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.34 (0.18 to 0.66)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical todos los estadios en mujeres de 40-49 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.82 (0.55 to 1.24)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical estadio II+ en mujeres de 40-49 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.85 (0.52 to 1.4)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical en mujeres de 40-49 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.55 (0.31 to 1)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical todos los estadios en mujeres de 50-59 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.76 (0.5 to 1.16)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Incidencia de cáncer cervical estadio II+ en mujeres de 50-59 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.86 (0.52 to 1.41)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad por cáncer cervical en mujeres de 50-59 años (follow up: mean 6 years; assessed with: Histología)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.99 (0.58 to 1.66)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

No se muestran los resultados por grupo porque la revisión original no las incluye o porque provienen de análisis de regresión

Tabla A7.9 - Efecto de la tamización basada en pruebas ADN-VPH y triage con citología versus citología sola en incidencia

Quality assessment							Ne of patients		Effect		Quality	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pruebas de ADN-VPH y triage con citología convencional	Citología convencional	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Incidencia de NIC3+ (cáncer cervical, adenocarcinoma In situ y NIC3) entre el total de mujeres invitadas a tamización (follow up: 5 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	76/29037 (0.3%)	53/29039 (0.2%)	RR 1.44 (1.01 to 2.05)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Incidencia de NIC3+ (cáncer cervical, adenocarcinoma In situ y NIC3) entre el total de mujeres tamizadas (follow up: 5 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	59/29037 (0.2%)	33/29039 (0.1%)	RR 1.77 (1.16 to 2.74)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Incidencia de NIC3+ (cáncer cervical, adenocarcinoma In situ y NIC3) entre las mujeres con resultados de tamización positivos (follow up: 5 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	57/29037 (0.2%)	26/29039 (0.1%)	RR 2.17 (1.38 to 3.51)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Incidencia de NIC3+ (cáncer cervical, adenocarcinoma In situ y NIC3) entre las mujeres VPH+ (NIC inmediato a la tamización) (follow up: 5 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	30/29037 (0.1%)	16/29039 (0.1%)	RR 1.86 (1.03 to 3.49)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Incidencia de NIC3+ (cáncer cervical, adenocarcinoma In situ y NIC3) entre las mujeres VPH+ (NIC luego de nuevas pruebas de tamización) (follow up: 5 years; assessed with: Biopsia)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	27/29037 (0.1%)	10/29039 (0.0%)	RR 2.67 (1.34 to 5.8)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Incidencia de NIC3+ (cáncer cervical, adenocarcinoma In situ y NIC3) entre las mujeres con resultados de tamización negativos												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	2/29037 (0.0%)	7/29039 (0.0%)	RR 0.28 (0.04 to 1.17)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

1. No se reporta información sobre el método de aleatorización y ningún participante estuvo cegado frente a la asignación de las participantes.

Tratamiento de lesiones intraepiteliales

Tabla A7.10 - NIC 1: Láser versus crioterapia

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LASER	CRIOterapiA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Persistencia												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ₁	none	9/37 (24.3%)	1/36 (2.8%)	RR 2.75 (0.68 to 11.11)	49 more per 1000 (from 9 fewer to 281 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

RR – relative risk

- Intervalo de confianza muy amplio, tamaño de muestra (subpoblación NIC I) muy pequeño, alta sospecha de desbalance pronóstico.

Tabla A7.11 - NIC 1: LEEP versus no tratamiento

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LEEP	No tratamiento	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Evento adverso: parto prematuro antes de 32/34 semanas												
8	observational studies	not serious	not serious	serious ¹	not serious	none	159/11337 (1.4%)	7830/860883 (0.9%)	RR 1.98 (1.31 to 2.98)	2 fewer per 1000 (from 1.96 fewer to - fewer)	⊕○○○○ VERY LOW	CRITICAL
Evento adverso: parto prematuro extremo 28 semanas												
5	observational studies	not serious	not serious	serious ¹	not serious	none	97/9611 (1.0%)	1559/618382 (0.3%)	RR 2.33 (1.84 to 2.94)	3 more per 1000 (from 2 more to 5 more)	⊕○○○○ VERY LOW	CRITICAL
Evento adverso: prematura ruptura de membranas												
5	observational studies	not serious	not serious	serious ¹	not serious	none	126/2837 (4.4%)	7899/313094 (2.5%)	RR 1.88 (1.54 to 2.29)	2 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○○ VERY LOW	CRITICAL

- Población diferente a la evaluada por la pregunta: estudios incluyeron tratamiento de NIC de cualquier grado o cáncer de cuello uterino.

Tabla A7.12 - NIC 2-3: Láser versus crioterapia

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Laser	Crioterapia	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Persistencia (assessed with: OR)												
5	observational studies	not serious	not serious ¹	not serious	not serious	none	17/191 (8.9%)	13/196 (6.6%)	OR 3.33 (1.1 to 10.11)	125 more per 1000 (from 6 more to 352 more)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. No se presenta el numero de pacientes intervenidas por cada tecnica

Tabla A7.13 - NIC 2- 3: Conización con láser comparada con Conización con bisturí

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Conización con Laser	Conización con cuchillo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Evento adverso Hemorragia secundaria												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	9/152 (5.9%)	17/207 (8.2%)	RR 0.91 (0.34 to 2.4)	1 fewer per 100 (from 5 fewer to 11 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Colposcopia inadecuada en el seguimiento												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	26/79 (32.9%)	47/81 (58%)	RR 0.57 (0.39 to 0.81)	142 fewer per 1000 (201 fewer to 63 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	NOT IMPORTANT
Hemorragia Primaria												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	7/120 (5.8%)	10/186 (5.4%)	RR 0.53 (0.18 to 1.54)	25 fewer per 1000 (from 29 more to 44 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Estenosis Cervical												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	22/361 (6.1%)	81/616 (13.1%)	RR 0.38 (0.19 to 0.76)	82 fewer per 1000 (from 32 fewer to 107 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

MD – mean difference, RR – relative risk

1. El intervalo de confianza presenta una amplitud que incluye todos los escenarios de decisión

Tabla A7.14 - NIC 2-3: Conización con láser versus ablación con láser

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Conizacion con Laser	Ablasion con Laser	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Persistencia												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ₁	none	4/48 (8.3%)	5/45 (11.1%)	RR 0.75 (0.21 to 2.26)	28 fewer per 1000 (from 88 fewer to 140 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Presencia de Sangrado severo peri operatorio												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ₁	none	6/50 (12.0%)	4/50 (8.0%)	RR 1.5 (0.45 to 4.99)	40 more per 1000 (from 44 fewer to 319 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Evento adverso de Hemorragia secundaria (assessed with: Por comentarios de la paciente)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ₁	none	10/50 (20.0%)	5/50 (10.0%)	RR 2 (0.74 to 5.43)	100 more per 1000 (from 26 fewer to 443 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

MD – mean difference, RR – relative risk

1. El intervalo de confianza presenta una amplitud que incluye el escenario de decisión

Tabla A7.15 - NIC 2-3: Conización con láser versus escisión con asa

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Conización con Láser	Escisión con asa	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Persistencia												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ₁	none	35/438 (8.0%)	29/451 (6.4%)	RR 1.24 (0.77 to 1.99)	15 more per 1000 (from 15 fewer to 64 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Presencia de dolor severo (peri operatorio)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ₁	none	10/295 (3.4%)	1/200 (0.5%)	RR 4.34 (0.25 to 75.67)	17 more per 1000 (from 4 fewer to 373 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Evento adverso Hemorragia secundaria												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	50/438 (11.4%)	15/451 (3.3%)	RR 1.41 (0.72 to 2.76)	14 more per 1000 (from 9 fewer to 59 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Estenosis Cervical												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ₁	none	21/274 (7.7%)	17/286 (5.9%)	RR 1.21 (0.57 to 2.57)	12 more per 1000 (from 26 fewer to 93 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Presencia de flujo vaginal												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	34/106 (32.1%)	37/116 (31.9%)	not estimable	not estimable	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

MD – mean difference, RR – relative risk

1. El intervalo de confianza presenta una amplitud que incluye el escenario de decisión

Tabla A7.16 - NIC 2-3: ablación con láser versus to escisión con asa

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ablasion con Laser	Escision con Asa	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Persistencia												
3	randomised trials	not serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	42/434 (9.7%)	42/477 (8.8%)	not estimable	not estimable	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
Dolor severo peri operatorio												
1	randomised trials	not serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	0/96 (0.0%)	2/185 (1.1%)	RR 0.38 (0.02 to 7.91)	7 fewer per 1000 (from 11 fewer to 75 more)	⊕⊕○ ○ LOW	IMPORTANT
Presencia de hemorragia primaria												
2	randomised trials	not serious ⁵	not serious	not serious	very serious ⁴	none	0/235 (0.0%)	3/325 (0.9%)	RR 0.35 (0.04 to 3.14)	6 fewer per 1000 (from 9 fewer to 20 more)	⊕⊕○ ○ LOW	IMPORTANT
Presencia de hemorragia secundaria												
2	randomised trials	not serious ⁵	not serious	not serious	very serious ⁴	none	3/235 (1.3%)	6/325 (1.8%)	RR 0.54 (0.14 to 2.1)	8 fewer per 1000 (from 16 fewer to 20 more)	⊕⊕○ ○ LOW	IMPORTANT

MD – mean difference, RR – relative risk

- 2 de los 3 estudios referidos presentaron sesgo de resultados (no presentaron los resultados de forma completa)
- El intervalo de confianza presenta una amplitud que incluye el escenario de decisión
- El estudio presento sesgo de publicacion de resultados
- El intervalo de confianza presenta una amplitud que incluye los 2 escenarios de decisión
- Los 2 estudios referidos presentaron sesgo de reporte selectivo de resultados

Tabla A7.17 - NIC 2-3: Conización bisturí versus escisión con asa

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Conización cuchillo	escisión con asa	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Persistencia												
3	randomised trials	not serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	8/142 (5.6%)	16/137 (11.7%)	RR 0.47 (0.2 to 1.08)	62 fewer per 1000 (from 9 more to 93 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Evento adverso: Hemorragia Primaria												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	11/158 (7.0%)	10/148 (6.8%)	RR 1.04 (0.45 to 2.37)	3 more per 1000 (from 37 fewer to 93 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Estenosis Cervical												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	9/129 (7.0%)	8/122 (6.6%)	RR 1.12 (0.44 to 2.84)	8 more per 1000 (from 37 fewer to 121 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

MD – mean difference, RR – relative risk

1. El estudio presenta sesgo de publicación de resultados
2. El intervalo de confianza presenta una amplitud que incluye el escenario de decisión

Tabla A7.18 - NIC 2-3: Conización láser versus conización con bisturí frío

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Laser	Conización	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Persistencia												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	5/96 (5.2%)	8/98 (8.2%)	RR 0.64 (0.22 to 1.9)	29 fewer per 1000 (from 64 fewer to 73 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Evento adverso de hemorragia primaria												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	7/120 (5.8%)	20/186 (10.8%)	RR 0.64 (0.22 to 1.9)	39 fewer per 1000 (from 84 fewer to 97 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Evento adverso de Hemorragia Secundaria												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	9/152 (5.9%)	17/207 (8.2%)	RR 0.91 (0.34 to 2.4)	7 fewer per 1000 (from 54 fewer to 115 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Colposcopia inadecuada												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	26/79 (32.9%)	47/81 (58.0%)	RR 0.57 (0.39 to 0.81)	250 fewer per 1000 (from 110 fewer to 354 fewer)	⊕⊕○○ LOW	NOT IMPORTANT
Estenosis Cervical												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	22/391 (5.6%)	81/616 (13.1%)	RR 0.38 (0.19 to 0.76)	82 fewer per 1000 (from 32 fewer to 107 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

MD – mean difference, RR – relative risk

1. El intervalo de confianza presenta una amplitud que incluye todos los escenarios de decisión

Tabla A7.19 - NIC 2-3: LEEP versus crioterapia

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LEEP	Crioterapia	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Persistencia a los 6 meses												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	7/168 (4.2%)	12/159 (7.5%)	RR 0.55 (0.22 to 1.33)	34 fewer per 1000 (from 25 more to 59 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Persistencia a los 12 meses												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	6/168 (3.6%)	18/161 (11.2%)	RR 0.32 (0.13 to 0.78)	76 fewer per 1000 (from 25 fewer to 97 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Evento adverso: Hemorragia primaria												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ₁	none	4/200 (2.0%)	1/200 (0.5%)	RR 4 (0.45 to 35.47)	15 more per 1000 (from 3 fewer to 172 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Evento adverso: hemorragia secundaria												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	147/186 (79.0%)	68/170 (40.0%)	RR 1.98 (1.62 to 2.41)	392 more per 1000 (from 248 more to 564 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Evento adverso Offensive discharge.												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	147/186 (79.0%)	116/170 (68.2%)	RR 1.16 (1.02 to 1.31)	109 more per 1000 (from 14 more to 212 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Evento adverso Watery discharge.												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	147/186 (79.0%)	157/170 (92.4%)	RR 0.86 (0.79 to 0.93)	129 fewer per 1000 (from 65 fewer to 194 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

MD – mean difference, RR – relative risk

1. El intervalo de confianza presenta una amplitud que incluye el escenario de decisión

Adenocarcinoma in situ

Tabla A7.20 – LEEP versus conización con bisturí

Evidence profile 7: Should LEEP or CKC be used in women with histologically confirmed AIS?

Quality assessment							Summary of findings				
Participants (studies)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Quality of evidence by outcome (confidence in the estimate)	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects <i>Time frame is 12 months</i>	
							With CKC	With LEEP		Risk with CKC	Risk difference with LEEP (95% CI)
Recurrence/residual AIS											
394 (7 non-randomized studies) 30–82 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW¹ due to imprecision	14/257 (5.4%)	9/137 (6.6%)	RR 1.56 (0.64 to 3.52)	54 recurrences per 1000	31 more recurrences per 1000 (from 20 fewer to 137 more)
Invasive adenocarcinoma											
264 (3 non-randomized studies) 30–82 months	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW^{1,2} due to imprecision	6/174 (3.4%)	2/90 (2.2%)	RR 2.43 (0.52 to 9.18)	34 cancers per 1000	49 more cancers per 1000 (from 17 fewer to 282 more)
Preterm delivery											
49 (1 non-randomized study) 51 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW¹ due to imprecision	2/39 (5.1%)	0/10 (0%)	OR 0.71 (0.03 to 16.06)	51 preterm deliveries per 1000	14 fewer preterm deliveries per 1000 (from 50 fewer to 413 more)
Spontaneous abortions per pregnancy											
49 (1 non-randomized study) 51 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW¹ due to imprecision	6/39 (15.4%)	2/10 (20%)	OR 1.38 (0.23 to 8.13)	154 abortions per 1000 pregnancies	47 more abortions per 1000 pregnancies (from 114 fewer to 443 more)

Footnotes:

- 1 Very few events and participants, resulting in wide confidence intervals including both reduction or increase in events with LEEP.
- 2 Not all studies reported whether invasive cancer had occurred or not.

Tabla tomada de la guía “WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ” desarrollada por la OMS.

Tabla A7.21 – LLETZ versus conización con bisturí

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Conization	LLETZ	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Positive margins (assessed with: Histologic evaluation)												
16	observational studies	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	201/666 (30.2%)	247/493 (50.1%)	OR 0.42 (0.32 to 0.55)	204 fewer per 1000 (from 145 fewer to 258 fewer)	⊕○ ○ VERY LOW	NOT IMPORTANT

1. No hubo control de la confusión

Tabla A7.22 – Inmunohistoquímica con p16 para el diagnóstico de NIC I y NIC II

Referencia: Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Malamou-Mitsi V, Paraskevaidis E. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009 May;35(3):210-20.

Sensibilidad agrupada	0.68 (95% CI: 0.44 a 0.92) ⁴
Especificidad agrupada	0.98 ⁵

Prevalencias	0.9% ⁶
--------------	-------------------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia					probabilidad pre-test de 0.9%	Precisión del prueba diagnóstica / Calidad de la evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
verdaderos positivos (pacientes con NIC 2)	14 Estudios 2342 Pacientes	estudios observacionales	no es serio	serio ¹	serio ²	serio ³	no es serio	6 (4 a 8)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener NIC 2)								3 (5 a 1)	
Verdaderos negativos (pacientes sin NIC 2)	23 Estudios 3428 Pacientes	estudios observacionales	no es serio	serio ¹	serio ²	serio ³	no es serio	614 (466 a 763)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como NIC 2)								377(525 a 228)	

- Los autores de la revisión indican que no hubo información sobre la población seleccionada. Es posible que no corresponda de manera directa con la población objeto de la pregunta de la guía.
- De acuerdo a la información presentada en el forestplot, los datos son altamente heterogeneos por no cruce de valores e intervalos de confianza.
- Por evaluación gráfica, se considera un amplio intervalo de cofianza
- Valor reportado por el estudio para porcentaje de P16 en pacientes con N1C2: 68% (IC95% 44–92%)
- Especificidad obtenida como 100- porcentaje de P16 positivo en el grupo de bajo grado (Porcentaje de P16 positivo en N1C1: 38% (IC95% 23–53%))
- Datos de prevalencia basados en estudio colombiano (Mendoza T Luis Alfonso, Pedroza P Marly Julieta, Micolta C Paul Hernando, Ramirez R Andrés, Cáceres G Christian Ramiro, López S Darling Viviam et al . Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2012 ; 77(2): 129-136.)

Tabla A7.23 – Inmunohistoquímica con p16 para el diagnóstico de NIC I y NIC III

Referencia: Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Malamou-Mitsi V, Paraskeva E. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009 May;35(3):210-20.

Sensibilidad agrupada	0.82 (95% CI: 0.72 a 0.92) ⁴
Especificidad agrupada	0.62 ⁵

Prevalencias	0.9% ⁶
--------------	-------------------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia					probabilidad pre-test de 0.9%	Precisión del prueba diagnóstica / Calidad de la evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
verdaderos positivos (pacientes con NIC 3)	13 Estudios 2170 Pacientes	estudios observacionales	no es serio	serio ¹	serio ²	serio ³	no es serio	7 (6 a 8)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener NIC 3)								2 (3 a 1)	
Verdaderos negativos (pacientes sin NIC 3)	23 Estudios 3428 Pacientes	estudios observacionales	no es serio	serio ¹	serio ²	serio ³	no es serio	614 (466 a 763)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como NIC 3)								377(525 a 228)	

1. Los autores de la revisión indican que no hubo información sobre la población seleccionada. Es posible que no corresponda de manera directa con la población objeto de la pregunta de la guía.
2. De acuerdo a la información presentada en el forestplot, los datos son altamente heterogeneos por no cruce de valores e intervalos de confianza.
3. Por evaluación gráfica, se considera un amplio intervalo de cofianza
4. Valor reportado por el estudio para porcentaje de P16 en pacientes con N1C3: 82% (IC95% 72–92%)
5. Especificidad obtenida como 100- porcentaje de P16 positivo en el grupo de bajo grado (Porcentaje de P16 positivo en N1C1: 38% (IC95% 23–53%))

6. Datos de prevalencia basados en estudio colombiano (Mendoza T Luis Alfonso, Pedroza P Marly Julieta, Micolta C Paul Hernando, Ramirez R Andrés, Cáceres G Christian Ramiro, López S Darling Viviam et al . Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana. Rev. chil. obstet. ginecol. 2012 ; 77(2): 129-136.

Anexo 8 Grupo focal con pacientes

Presentación

El grupo focal objeto del presente informe, fue realizado en el marco del proceso de elaboración de la guía para mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino, este ejercicio permitió explorar de forma abierta las necesidades de las mujeres en relación con la información referente a la tamización, la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de lesiones precancerosas.

Grupo desarrollador del grupo focal

Para el desarrollo de la guía de pacientes y del grupo focal se conformó un equipo de cuatro enfermeras con diferentes especialidades para la realización y el análisis de la información obtenida en el grupo focal.

Tabla A8.1. Grupo desarrollador del grupo focal

Rol primario	Nombre	Formación	Afiliación Institucional
Líder	Joanna Bedoya Delgado	Enfermera, Magister en Salud Pública (C)	INC - UNAL
Coordinador general	Carolina Ávila Pinto	Enfermera, Magister en Salud Pública (C)	INC
Coordinadora metodológica	Carolina Manosalva Roa	Enfermera, Magister en Historia	INC - UNAL
Coordinadora operativa	Diana Carolina Vargas Franco	Enfermera	INC

Objetivos

Objetivo general

Indagar acerca de la experiencia y expectativas de los procesos de tamización, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, en mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino, mediante la aplicación una entrevista grupal semiestructurada, a partir de la cual se obtenga información que oriente la elaboración de la guía para pacientes.

Objetivos específicos

- Conocer la experiencia de las mujeres frente a los programas de tamización para cáncer de cuello uterino.
- Identificar las necesidades de información de mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino.
- Establecer los desenlaces esperados por las mujeres a quienes les han diagnosticado lesiones pre cancerosas en el cuello uterino.
- Adquirir información para elaborar la Guía para Pacientes con Lesiones Precancerosas de Cuello Uterino.

Selección de participantes

Para el proceso de selección se definió como criterio de inclusión que las participantes fueran mujeres con diagnóstico de lesiones precancerosas de cuello uterino. El desarrollo de este proceso se describe en los siguientes apartados.

Fase 1 - Convocatoria:

Se realizó una invitación a diferentes IPS para que desde estas instituciones fuera entregada la información a las pacientes que cumplieran el criterio de inclusión, o para obtener datos de contacto con los que el equipo de trabajo llevara a cabo esta gestión. A continuación se presenta la invitación realizada.

La presente tiene como fin solicitar el apoyo en la convocatoria de 1, máximo 2 pacientes de su IPS, con el fin de invitarlas a participar en un grupo focal para discutir y compartir la experiencia frente al resultado positivo de la citología cervico uterina.

Nosotros correríamos con los gastos del transporte de la o las pacientes.

A continuación envío la invitación.

El Instituto Nacional de Cancerología tiene el gusto de invitarla a un encuentro de mujeres que han presentado en su citología cervico uterina algún tipo de lesión o alteración (citología positiva), con el fin de conversar y compartir acerca de su experiencia.

Con esta actividad esperamos adquirir información para construir la Guía para Pacientes con Lesiones Precancerosas de Cuello Uterino.

Lugar: Instituto Nacional de Cancerología – Séptimo Piso

Fecha: Diciembre 6 de 2014

Hora: 8 a.m. - 10:00 a.m.

En dicho proceso fue enviada la información a diez instituciones de salud de índole privada y pública (Tabla No. A8.2). De esta convocatoria se logró contacto efectivo con tres de ellas, las cuales brindaron su apoyo haciendo entrega de un listado de mujeres con sus datos de contacto.

Tabla A8.2. Contactos Institucionales

Institución	Nombre	Telefono de contacto	Contacto efectivo
INC	Enfermera gestora Servicio de Ginecología Oncológica	3341111 Ext. 5408	SI
SALUDCOOP	Luis Jairo Bonilla Osma Médico Cirujano Especialista Obstetricia y Ginecología Asociación colombiana de patología cervical y colposcopia	3174292128	SI
SDS	Cristina Robayo Referente de CCU	3649090 Ext. 9886	NO
Hospital de Usaquén	Angelica Viracacha Referente Programa de crónicos	3013849746	NO

Institución	Nombre	Telefono de contacto	Contacto efectivo
Hospital San Blas	Gina Lorena Enfermera Referente Programa de crónicos	3112836305	NO
Hospital San Cristóbal	Rosalba Rivera Referente promoción y Prevención	3114684612	NO
Hospital del Sur	Maryore Suazo Coordinadora de Territorios	3016611947	NO
Hospital de Usme	Noris Arteaga Referente CCU	3208669364	NO
Hospital La Victoria	Rosalba Ruiz Coordinadora consulta Externa	3125240950	NO
Gobernación de Cundinamarca	Jenny Yepes Referente promoción y Prevención	3014603867	SI

Fase 2 – Contacto e invitación:

Como resultado de dicha convocatoria se obtuvo información de 190 mujeres con diagnóstico de lesiones precancerosas de cuello uterino, quienes fueron contactadas vía telefónica y se les realizó la invitación a participar en el grupo focal (Tabla. A8.3).

Tabla A8.3. Relación de mujeres contactas vs asistentes.

Diagnóstico	Contactos	Llamadas efectivas	Confirmadas	Asistentes
Mujeres con lesiones de cuello uterino	190	150	15	5

Acerca del grupo focal

A continuación se relaciona la identificación sociodemográfica de las mujeres que participaron en el grupo focal.

Tabla A8.4. Identificación sociodemográfica de las mujeres participantes en el grupo focal de lesiones preneoplásicas

Edad	Lugar de residencia	Nivel educativo	Ocupación
47	Bogotá	Bachillerato	Hogar
36	Bogotá	Técnico	Auxiliar de enfermería
24	Bogotá	Técnico	Ejecutiva de cobro
39	Bogotá	Postgrado	Administradora de empresas
63	Bogotá	Sin escolaridad	Independiente

La jornada se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología, el día 6 de diciembre del 2014, con una duración aproximada de hora y media.

Metodología

Entiéndase por grupo focal, una técnica de recolección de datos mediante una entrevista grupal semiestructurada, la cual gira alrededor de una temática propuesta por el investigador (1). Esta sección contiene una descripción general de cómo fue llevado a cabo el proceso de indagación y obtención de información que posteriormente va a permitir la elaboración de la guía para pacientes.

Elaboración de preguntas

En un primer momento, los líderes de la Guía de Práctica Clínica de Lesiones Precancerosas de Cuello Uterino, entregaron al equipo de elaboración del grupo focal, diez preguntas que orientaron la realización de dicha guía, éstas fueron revisadas y tenidas en cuenta a la hora de construir las preguntas orientadoras del grupo focal.

Luego, el equipo de trabajo de la guía de pacientes analizó las preguntas recibidas, las cuales fueron modificadas para el grupo focal. A partir de este proceso se obtuvo un listado preliminar de diez preguntas.

Posteriormente, el equipo de trabajo evaluó de nuevo las preguntas, con el fin de definir los aspectos prioritarios de consulta a las mujeres, teniendo en cuenta el tiempo con el que se contaba para llevar a cabo el grupo focal. De esta manera el listado se redujo a cuatro preguntas orientadoras, las cuales fueron elaboradas en un lenguaje comprensible para las mujeres.

Preguntas orientadoras

1. ¿Cómo fue su experiencia en las siguientes situaciones: examen (tamizaje), notificación, tratamiento y seguimiento?
2. ¿Cómo considera que deberían ser estos momentos: examen (tamizaje), notificación, tratamiento y seguimiento?
3. De acuerdo a su experiencia, ¿qué información considera necesaria para comprender y enfrentar un diagnóstico de lesión precancerosa?
4. ¿De qué manera le gustaría recibir esta información?

Plan de trabajo – Grupo Focal



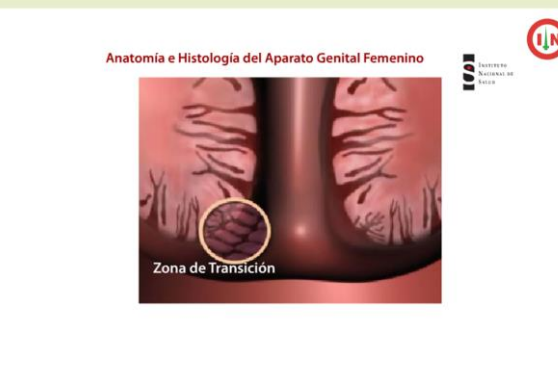
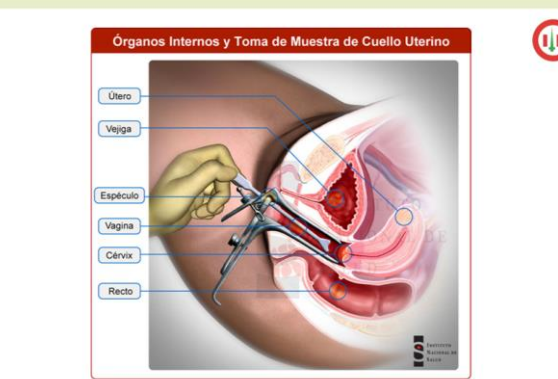
El plan de trabajo (Tabla. A8.6), permitió tener la bitácora del desarrollo del grupo focal. Se incluyó la realización de una presentación inicial (Figura. A8.1) con la cual se dio a conocer a las mujeres la información más relevante en relación con la definición, diagnóstico y tratamiento de lesiones precancerosas de cuello uterino.

Tabla A8.5. Plan de trabajo y desarrollo del grupo focal No. 1

DESCRIPCIÓN ACTIVIDAD	RESPONSABLE	TIEMPO
Bienvenida a las mujeres Se realizó la presentación del equipo de trabajo y de manera muy clara se informó el objetivo del grupo focal. Se dio un espacio para que cada una de las mujeres asistentes al grupo focal se presenten (nombre, expectativas)	Carolina Ávila	5 minutos
Explicación de la metodología de trabajo Se explicó cada una de las fases o momentos que se desarrolla el grupo focal.	Carolina Manosalva	5 Minutos
Presentación de conceptos básicos (Anexo 2) Ubicación anatómica del cuello uterino Definición de precáncer Clasificación de las lesiones precancerosas VPH (historia natural de la enfermedad)	Carolina Ávila	10 minutos

Pruebas diagnosticas Tratamientos disponibles		
Preguntas Se presentaron a las mujeres las preguntas orientadoras para dar lugar al proceso de discusión grupal.	Carolina Manosalva	5 Minutos
Discusión grupal Se enunciaron las preguntas y se permitió a las mujeres hablar de sus experiencias, aportes y sugerencias.	Carolina Manosalva	1 hora y 15 min
Cierre	Carolina Manosalva	5 minutos

FIGURA A8.1 Presentación realizada a las participantes

<p>Diapositiva No. 1</p> 	<p>Diapositiva No. 2</p> 
<p>Diapositiva No. 3</p> 	<p>Diapositiva No. 4</p> 
<p>Diapositiva No 5</p>	<p>Diapositiva No 6</p>

Prueba de ADN-VPH



PRE - CÁNCER



Cambios en las células de las capas más superficiales o superiores del cuello uterino.



El proceso de desarrollo del cáncer de cuello uterino dura entre 10 a 20 años.

Fuente: <http://www.institutooncologia.com/2011/08/14/>

Preguntas orientadoras mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino

Pregunta 1. Mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino

¿Cómo fue su experiencia en las siguientes situaciones: examen (tamizaje), notificación, tratamiento y seguimiento?

Población	Respuestas	Categorías sobresalientes
Mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino	TAMIZACIÓN	
	<i>Tengo una duda no se si tengo que hacerme la citología cada año o cada seis meses</i>	Demoras en la atención Barreras en el acceso a exámenes de tamización Desconocimiento de otras pruebas Desconocimiento en relación con la frecuencia con la que se debe realizar la tamización
	<i>He sido muy juiciosa con el tema de la citología, me la realizo cada año, pero el año pasado salió algo extraño... Y me preocupé porque igual , o por todas que muy juiciosos nos hacemos el examen por la salud de uno, fue sorpresa porque siempre salía normal y el año pasado me salió una cosa extraña y que tocaba repetir</i>	
	<i>Saco la cita, y preciso estoy menstruando, tengo que aplazar y aplazar.</i>	
	<i>Hay demoras en los exámenes, le reprograman a uno las citas, le cancelan, y uno sigue con esta preocupación, yo he perdido como dos citas</i>	
	<i>En mi EPS hay que llamar para pedir cita para la citología, sólo las asignan en horas de la mañana, a esa hora uno trabaja, terminan impidiéndole los exámenes.</i>	
	NOTIFICACIÓN	
	<i>Yo me hice la citología, a los 20 días me llamaron y me dijeron que tenían que verme pronto, porque tenían que leer la citología lo antes posible</i>	Diferencias en los medios de notificación (Llamada, alertas, cartas) En la notificación falta de información a las pacientes en relación con lo que sucede y el proceso que se va a continuar
	<i>A mi primeramente me notificaron por carta, me dijeron que tenía unas células anormales y que tenía que volver a hacerme la citología y lo primero que hice fue buscar por internet, y en internet uno se llena de una cantidad de información</i>	
	<i>A los 30 años con una citología, ahorita tengo 36, me salen las células anormales ASCUS, fue atemorizante porque mi me llamaron, yo tengo EPS compensar y me llaman y me dice que tiene que ir a Profamilia directamente con la psicóloga yo pensé que era gravísimo porque si me manejo la psicóloga, allá la psicóloga me dijo que la citología me había salido con unos cambios</i>	
	TRATAMIENTO	
	<i>La doctora me dijo que el cuello estaba bien, pero que tenía una bacteria que estaba generando, que demandaba un examen para ver si era el virus de papiloma humano</i>	Falta de claridad con el tratamiento efectuado Demoras en el tratamiento Tiempos demasiado extensos entre consultas con los especialistas
	<i>Me mandaron con el ginecólogo, él me miró, no me dio una respuesta clara</i>	
	<i>Yo duré esperando seis meses para que me dieran un dictamen... El cáncer es un tema delicado, no puede esperarse meses hasta que la EPS autorice</i>	
<i>Uno llama para que le agilicen la cita para el tratamiento y le</i>		

Población	Respuestas	Categorías sobresalientes
	<i>dicen que toca esperar, a ver si cancela otra mujer</i>	Falta de atención
	<i>Llegué cinco minutos tarde, por lo que sabemos aquí en Bogotá y le rogué porque es una cita con el especialista, me dijo que toca esperar y me remitió a diciembre</i>	A las mujeres no le ofrecen opciones de tratamiento, este lo define directamente el especialista
	<i>Me lo volvieron hacer y salió mal ahora me hicieron colposcopia y biopsia, hicieron el examen sin anestesia me dolió mucho, con el resultado, a mi me queda la duda, yo no entiendo que es el virus del papiloma humano y se puede quedar ahí quieto</i>	
	<i>¿Existe alguna vitamina alguna alimentación que le ayude a prevenir?...</i>	
INFORMACIÓN		
	<i>Es como si cada médico recibiera una educación diferente, unos explican una cosa y otros explican otra, los conocimientos no son iguales, el médico dice una cosa y otro médico dice otra cosa diferente... Esto es como si no fueran médicos ... Un médico le dice X y otro le dice Y</i>	Falta de claridad Desinformación Educación en salud nula Búsqueda de información por otros medios (amigas, familias, internet)
	<i>Llámesse médico, enfermera y especialistas, llámesse profesionales de la salud en esos están fallando, no son muy precisos, uno pregunta y no dan una respuesta clara a las preguntas o no responden.</i>	
	<i>Mucha desinformación, no hay claridad entre los médicos, ni en el los profesionales de salud</i>	Falta de claridad
	<i>A mi me dieron un folleto sobre el de VPH, pero no decía nada lesiones, lo que decía era de las vacunas</i>	Desinformación
	<i>Información especificada. Uno se encuentra con un montón de cosas y se llena la cabeza un montón de cosas.</i>	Educación en salud nula
	<i>Hay mucha desinformación en los centros de salud y clínicas, siempre queda uno muy vacío, puede estar los folletos y uno como no entiende, a veces uno lo interpreta diferente</i>	Búsqueda de información por otros medios (amigas, familias, internet)
SENSACIONES		
	<i>Yo en la casa no me quejo yo me voy todos los días a las seis de la mañana trabajo, con mi familia, yo no me quejo, yo no le he hecho mucha cabeza, porque si yo de hecho mucha cabeza me estoy matando.</i>	Temor Angustia Dudas Desconocimiento
	<i>El temor permanece, a pesar de que me hicieron algún tratamiento, que no se bien que fue, el temor y el miedo al cáncer permanece</i>	

Pregunta 2. Mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino

¿Cómo considera que deberían ser estos momentos examen (tamizaje), notificación, tratamiento y seguimiento?

Población	Respuestas	Categorías sobresalientes
-----------	------------	---------------------------

Población	Respuestas	Categorías sobresalientes
Mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino	<i>Debería ser más de parte el profesional de la salud para informar completamente los pacientes.</i>	Educación a las mujeres Información adecuada y acompañada Tiempos para informar adecuadamente
	<i>Uno debe saber lo que tiene, porque uno puede buscar y tratamientos... Una desinformación absoluto un mundo por hacer nada.</i>	
	<i>A mi la información me la suministró una enfermera, me explicó lo que tenía con calma, logré entender lo que me pasaba.</i>	
	<i>No es suficiente un folleto, la información es necesario una explicación de un profesional de la salud, porque los folletos pueden decir muchas cosas, pero de pronto no le aplican para el caso de uno. Uno se cuestiona mucho a quien le pregunto quién me da respuestas, los profesionales lo pasan a uno de un lado a otro y ninguno le da respuesta</i>	
	<i>En internet se encuentra de todo, la información es terrible, uno se mete a buscar información y todo es muerte uno se muere, el diagnóstico peor es conocer a morir, es ofrecer al paciente un poquito más de tiempo, que se tomen el tiempo explicarle uno, un poco más detallado, no tan técnico, lo que va a pasar.</i>	

Pregunta 3. Mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino

De acuerdo a su experiencia, ¿qué información considera necesaria para comprender y enfrentar un diagnóstico de lesión precancerosa?

Población	Respuestas	Categorías sobresalientes
Mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino	<i>Los médicos con sus pacientes deberían tener la consideración de hablar en un lenguaje claro, las enfermeras también</i>	Información sobre conceptos claros (NIC I, NIC II) Invertir en salud (tiempos de consulta e información) Educación sobre la enfermedad Términos claros. Informar sobre la enfermedad, tratamiento y soluciones. Educación individualizada, no basta con folletos o documentos, es necesario la explicación por un profesional de cada cosa particular
	<i>En la salud hay que invertir mucho, es necesario tener tres o cuatro folletos los más principales,, que la información venga más específica, con fotografías y todo, que diga que es esto, y adicional que el profesional o la enfermera le diga a uno que le está pasando esto, le vamos hacer esto, que uno puede decir que entiendo, no pensar solamente en la enfermedad, sino la solución, la información debe tener lo que uno tiene y las posibles soluciones.</i>	
	<i>Es importante que los profesionales de la salud se tomen tiempo para explicarle a una, y hacerle un dibujo, decirle esto es así, esto a pasar así se va realizar esto, explicarle a uno con calma, realizarle a un nuevo esquema de lo que está pasando, pero yo sí creo que es muy importante, la cita médica no se limita a los nueve minutos de consulta</i>	
	<i>Yo pienso que un folleto es una buena herramienta, pero debe tener la información completa, tener resultados anormales de la</i>	

	<i>citología y que los expliquen bien, y tener un lenguaje claro, debe ir acompañado de una explicación del profesional de la salud</i>	
--	---	--

Pregunta 4. Mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino

¿De qué manera le gustaría recibir esta información?

Población	Respuestas	Categorías sobresalientes
Mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino	Que la información que se ha tenido es insuficiente e inadecuada, que la información esté completa y que sea acompañada de una explicación por un profesional, donde le explique a un específicamente dónde está y cual es el paso a seguir es decir que personalice la información que se encuentra en los folletos, no solamente el escrito de estar acompañada una orientación	<p>Información global (Tamizaje, notificación, tratamiento y seguimiento)</p> <p>Lenguaje claro para las mujeres</p> <p>Explicación individual, según el caso.</p>

Conclusiones generales

- Invertir en educación para la salud y la enfermedad. En reiteradas ocasiones las mujeres se quejan de la falta de claridad de los profesionales en relación con la información suministrada.
- Humanizar el tamizaje, notificación y tratamiento, al respecto las mujeres señalan que la información sobre su salud se da de manera general, *“para los médicos es una lesión más, para nosotras es un posible cáncer”*.
- La información se debe plasmar en algún medio educativo (folletos, guías para pacientes, propagandas) pero debe ir acompañada siempre de una explicación por el profesional en salud, que se enfoque en el diagnóstico individual, no solo enfocándose en la lesión, sino en las opciones de solución (tratamiento o seguimiento).

Bibliografía

1. Escobar Jazmine; Bonilla-Jiménez Ivonne. Grupos focales: una guía conceptual y metodológica. Cuadernos Hispanoamericanos de Psicología. 2010; 9 (1): 51-67

Anexo 9. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas para la estimación de las características operativas de la pruebas de tamización (herramienta AMSTAR).

Criterio	Arbyn, 2008	Arbyn, 2012	Arbyn, 2014	Pileggi, 2014	Whitlock, 2012
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: § La pregunta de investigación. § Los criterios de inclusión.	Si	Si	Si	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: § Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. § Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	No	Si	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: § La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. § El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). § Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. § Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: § Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. § Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	Si	No	No	Si	si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No	Si	Si	No	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: § Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. § Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	No	Si	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:	Si	No	Si	Si	

<p>§ Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión).</p> <p>§ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</p>					si
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:</p> <p>§ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</p>	Si	No	Si	Si	si
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?:</p> <p>§ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²).</p> <p>§ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</p>	Si	Si	Si	Si	si
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?:</p> <p>§ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</p>	No	No	Si	Si	si
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?:</p> <p>§ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</p>	Si	Si	Si	No	si
<p>Calidad global †</p>	9/11 Alta	6/11 Media	10/11 Alta	9/11 Alta	10/11 Alta

Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas para la estimación de las características operativas de las pruebas de tamización.

Criterio	Arbyn, 2008
Tipo de revisión	Revisión sistemática con meta-análisis
Población	Estudios de pruebas diagnósticas: Diseño de pruebas concomitantes o de dos cohortes Ensayos clínicos controlados
Subgrupos	Contexto clínico Gold estándar usado Diseño de estudios Muestra separada/Directo al frasco
Comparaciones	Las pruebas de Papanicolaou convencionales Vs citología en base líquida
Desenlaces	Sensibilidad de las pruebas Especificidad de las pruebas OR Diagnóstico
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	9 estudios (7 Pruebas concomitantes, un estudio de dos cohortes y 1 ensayo clínico controlado)
Bases de datos consultadas	Pubmed - Embase
Fuentes de literatura gris	No se consultaron
Fecha de búsqueda	No se reporta
Rango de fecha de búsqueda	Enero 1991-Mayo 2007
Restricciones de lenguaje	No se aplicó
Otros límites empleados	No se reportan
Calidad de los estudios primarios	No se reporta
Fuentes de financiación	No se reportan
Conclusiones	La citología cervical base líquida no es ni más sensible, ni más específica para la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado para neoplasia cervical en comparación con la prueba de Papanicolaou convencional.

Criterio	Arbyn, 2012
Tipo de revisión	Revisión sistemática
Población	Ensayos clínicos Cohortes transversales

Subgrupos	No
Comparaciones	VPH-citología
Desenlaces	Sensibilidad Especificidad
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	Triaje ASCUS= 39 Triaje LSIL= 24 Seguimiento después de tratamiento de NIC=15 Screening]= 30
Bases de datos consultadas	Pubmed Embase
Fuentes de literatura gris	No
Fecha de búsqueda	31-Dic-2011
Rango de fecha de búsqueda	No reporta
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites empleados	No
Fuentes de financiación	No reporta
Conclusiones	Existe una importante base de evidencia para apoyar que la prueba del VPH es ventajoso tanto para el triaje de mujeres con citología anormal equívoca, en la vigilancia después del tratamiento de las lesiones de NIC y en el cribado primario de mujeres de 30 años o más. Sin embargo, las posibles ventajas que ofrece el cribado basado en VPH requieren un programa bien organizado con un buen cumplimiento de las políticas de selección y triaje.

Criterio	Arbyn, 2014
Tipo de revisión	Revisión sistemática
Población	Estudios de precisión diagnóstica
Subgrupos	Test Dispositivo de recolección de la auto muestra Países desarrollados y no desarrollados Verificación completa o parcial
Comparaciones	pruebas VPHar en un auto-muestra VS Prueba hrHPV sobre una muestra clínica y Citología sobre una muestra clínica
Desenlaces	Sensibilidad absoluta y especificidad para la detección de CIN2 + o CIN3 + de la prueba del índice y de las dos pruebas de comparación. Sensibilidad relativa y especificidad para CIN2 + y CIN3 + de: - Pruebas VPHar en una auto-muestra frente a las pruebas VPHar en una muestra clínica - Pruebas VPHar en una auto-muestra frente a la citología en un clínico-muestra
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	34

Bases de datos consultadas	PubMed, Embase, y CENTRAL.
Fuentes de literatura gris	Se realizaron búsquedas de informes no publicados en los resúmenes de libros de las tres más recientes conferencias internacionales de la Sociedad de Papillomavirus.
Fecha de búsqueda	No se reporta
Rango de fecha de búsqueda	Enero 1, 1990, and Junio 3, 2013.
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites empleados	No
Fuentes de financiación	No se reporta
Conclusiones	La prueba del VPH en un auto-muestra puede ser sugerida como una estrategia adicional para llegar a las mujeres que no participan en el programa de cribado regular. Algunas pruebas de VPH basadas en PCR podrían ser considerados para la detección de rutina después de una cuidadosa evaluación de la viabilidad de pilotaje, la logística, el cumplimiento de la población, y los costos.

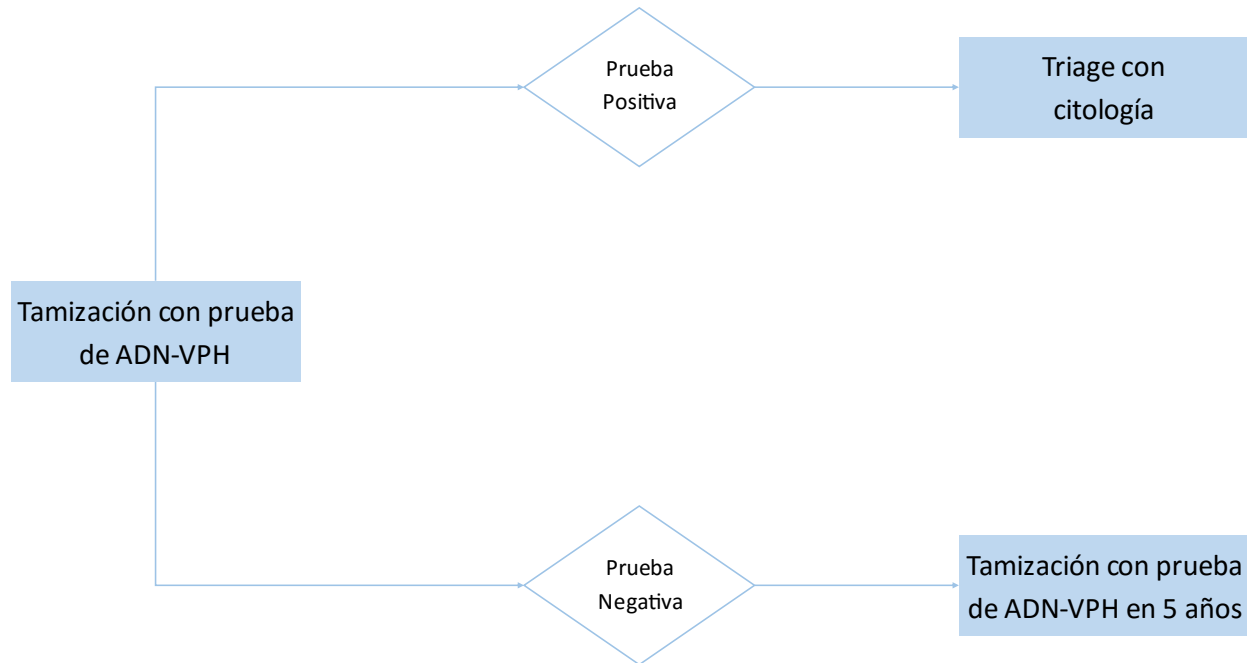
Criterio	Pileggi, 2014
Tipo de revisión	Revisión sistemática
Población	Ensayos clínicos aleatorizados
Subgrupos	Edad Calidad de los ensayos Criterios para colposcopia Control de tamización Intervalo del screening Gestión de la prueba de ADN del VPH positivo ²
Comparaciones	Pruebas DNA – VPH Vs citología convencional o citología en base líquida
Desenlaces	Detección relativa. Especificidad relativa Valor relativo predictivo positivo (VPP)
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	Ocho estudios
Bases de datos consultadas	Pubmed - Embase
Fuentes de literatura gris	No
Fecha de búsqueda	No se reporta
Rango de fecha de búsqueda	Límite inferior no reportado- hasta 2014
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites empleados	No
Fuentes de financiación	No se reporta
Conclusiones	La detección primaria del cáncer cervical mediante pruebas de ADN del VPH parece ofrecer el equilibrio adecuado entre la detección máxima de CIN2+ y especificidad adecuada, si se

	realiza en el grupo de edad \geq 30 años.
--	---

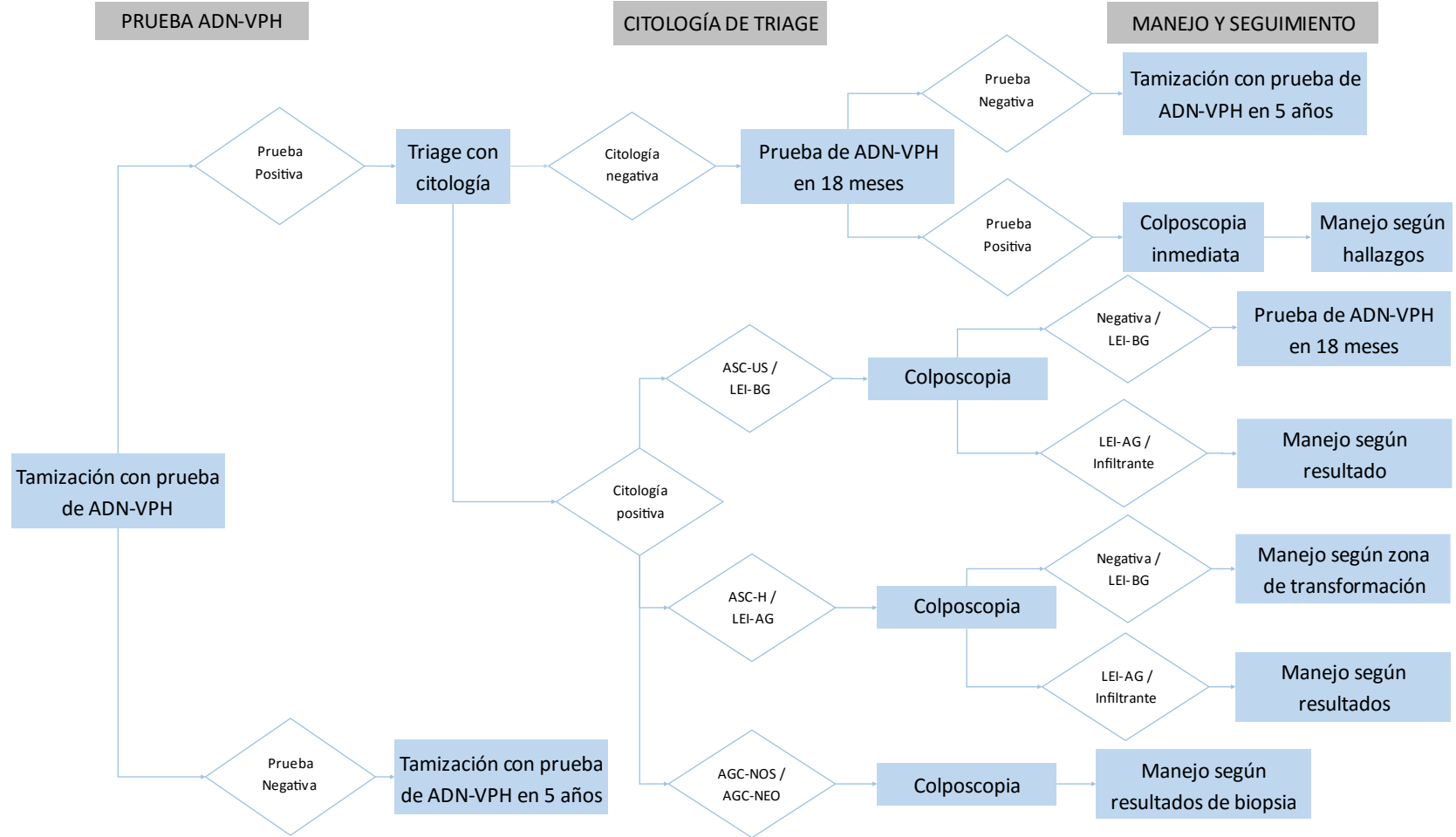
Criterio	
Tipo de revisión	revisiones sistemáticas,
Población	Revisiones sistemáticas, meta análisis, Estudios primarios y directrices basadas en la evidencia sobre el cáncer de cuello de útero
Comparaciones	LBC-Citología convencional
Desenlaces	Sensibilidad, la especificidad, el rendimiento diagnóstico, referencias de colposcopia y el cumplimiento de la colposcopia.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	35
Bases de datos consultadas	Pubmed - Health Technology Assessment Database – Cochrane - Resúmenes de Revisiones de Efectos -MEDLINE, , y PsycINFO.
Fuentes de literatura gris	Si
Fecha de búsqueda	Una búsqueda actualizada limitada se llevó a cabo en agosto de
Rango de fecha de búsqueda	Se realizaron búsquedas de enero 2000 a septiembre de 2010 para los estudios publicados en inglés. 2011.
Restricciones de lenguaje	Ingles
Otros límites empleados	No
Calidad de los estudios primarios	QUADAS - Criterios de calidad específicas del diseño de los métodos de US Preventive Services Task Force
Fuentes de financiación	No reportan
Conclusiones	La evidencia apoya el uso de LBC o citología convencional para la detección del cáncer de cuello de útero, pero se necesitan pruebas más completa antes del cribado primario de VPH mejorada ampliamente adoptado para las mujeres mayores de 30 años o más.

Anexo 11. Algoritmos de atención

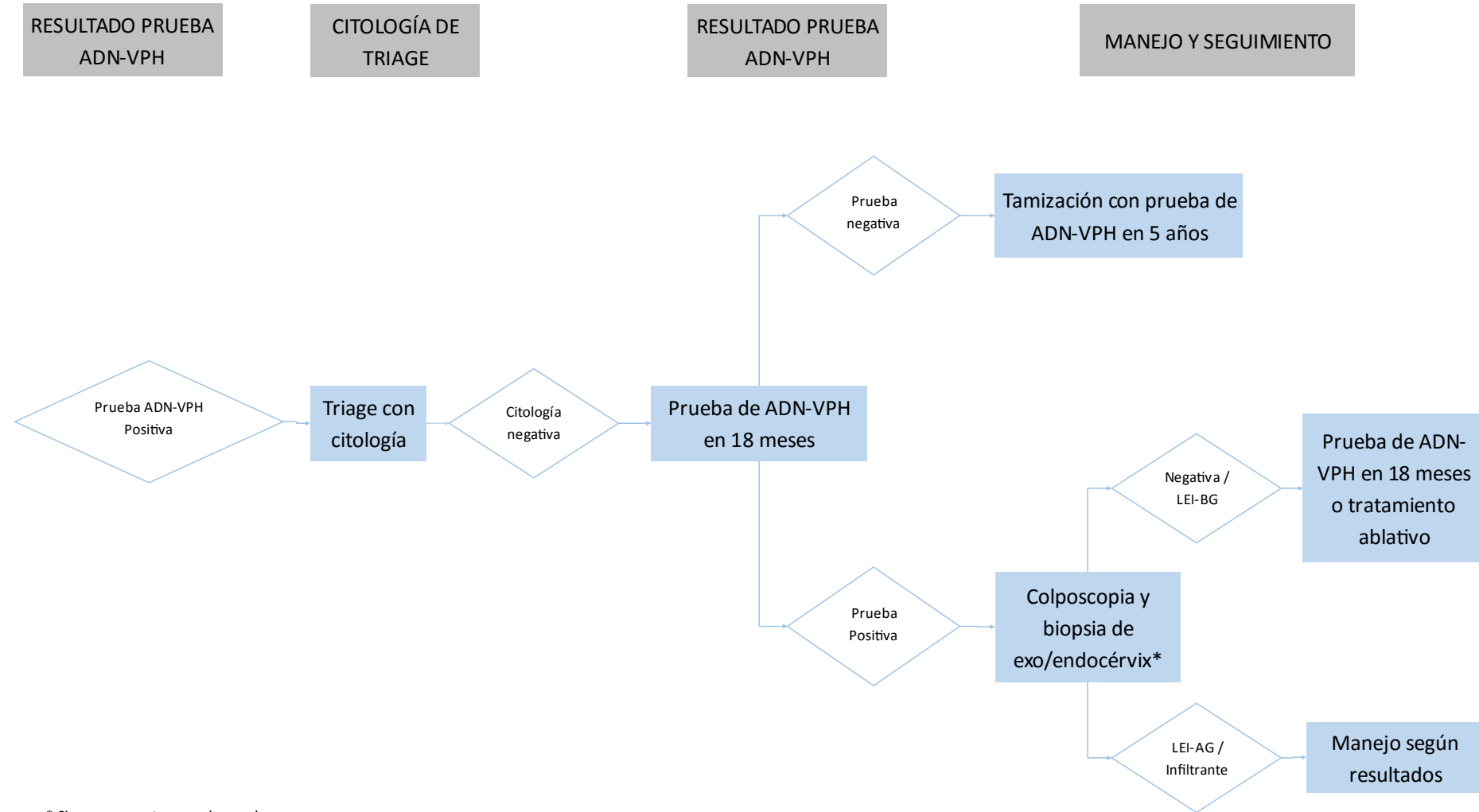
Algoritmo 1. Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH



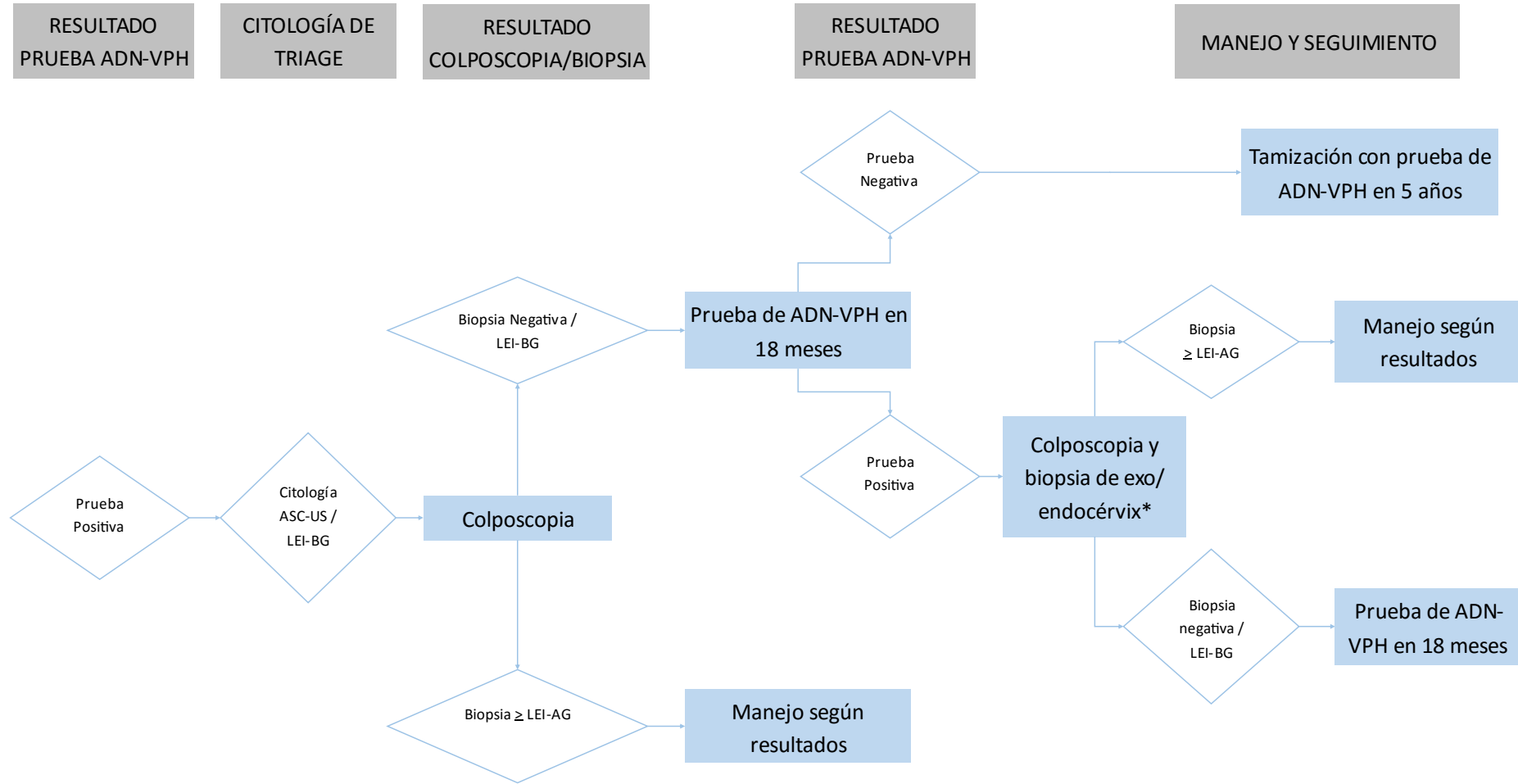
Algoritmo 2 Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH



Algoritmo 3 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage negativa

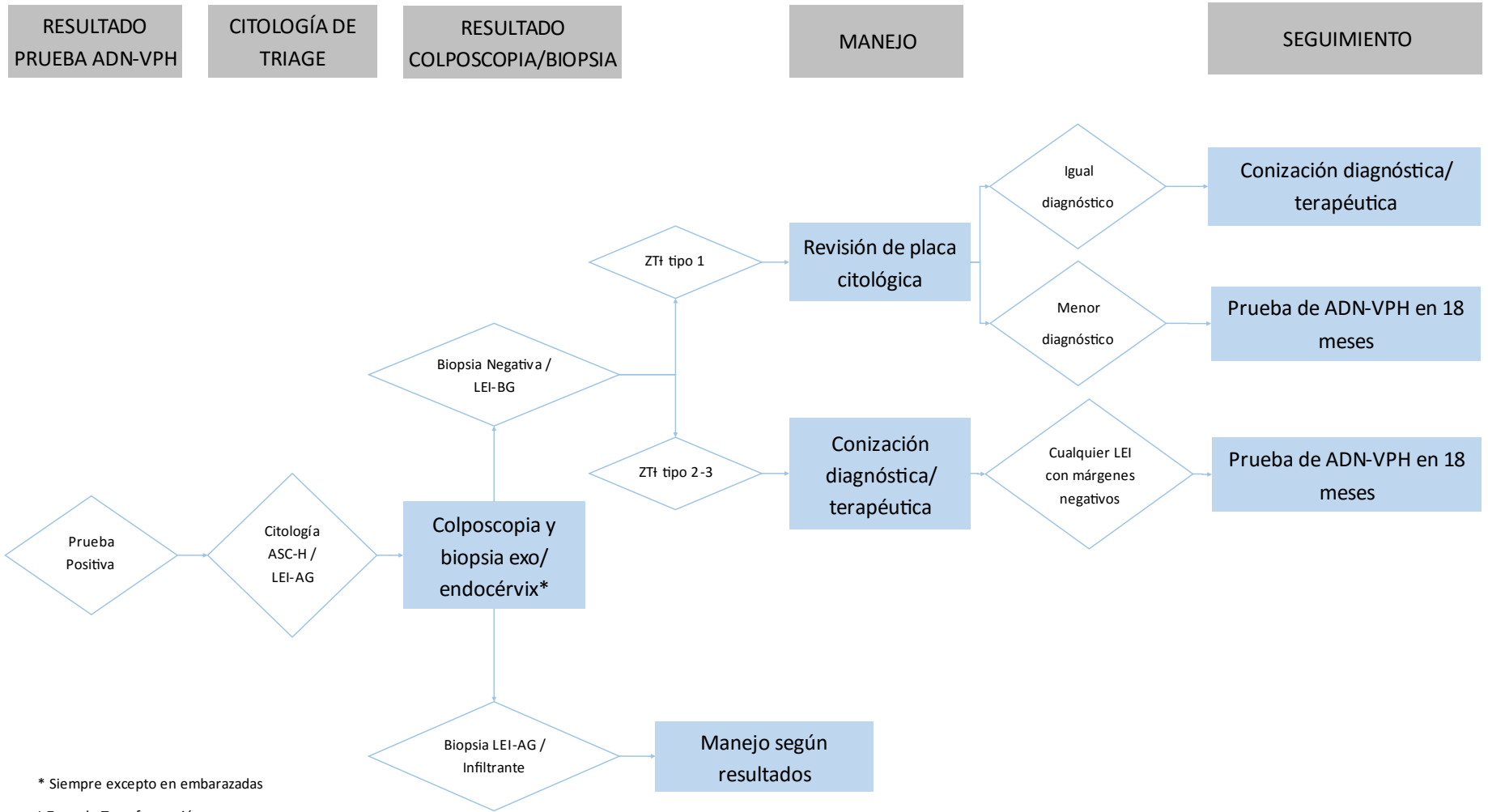


Algoritmo 4 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage ASC-US o LEI-BG

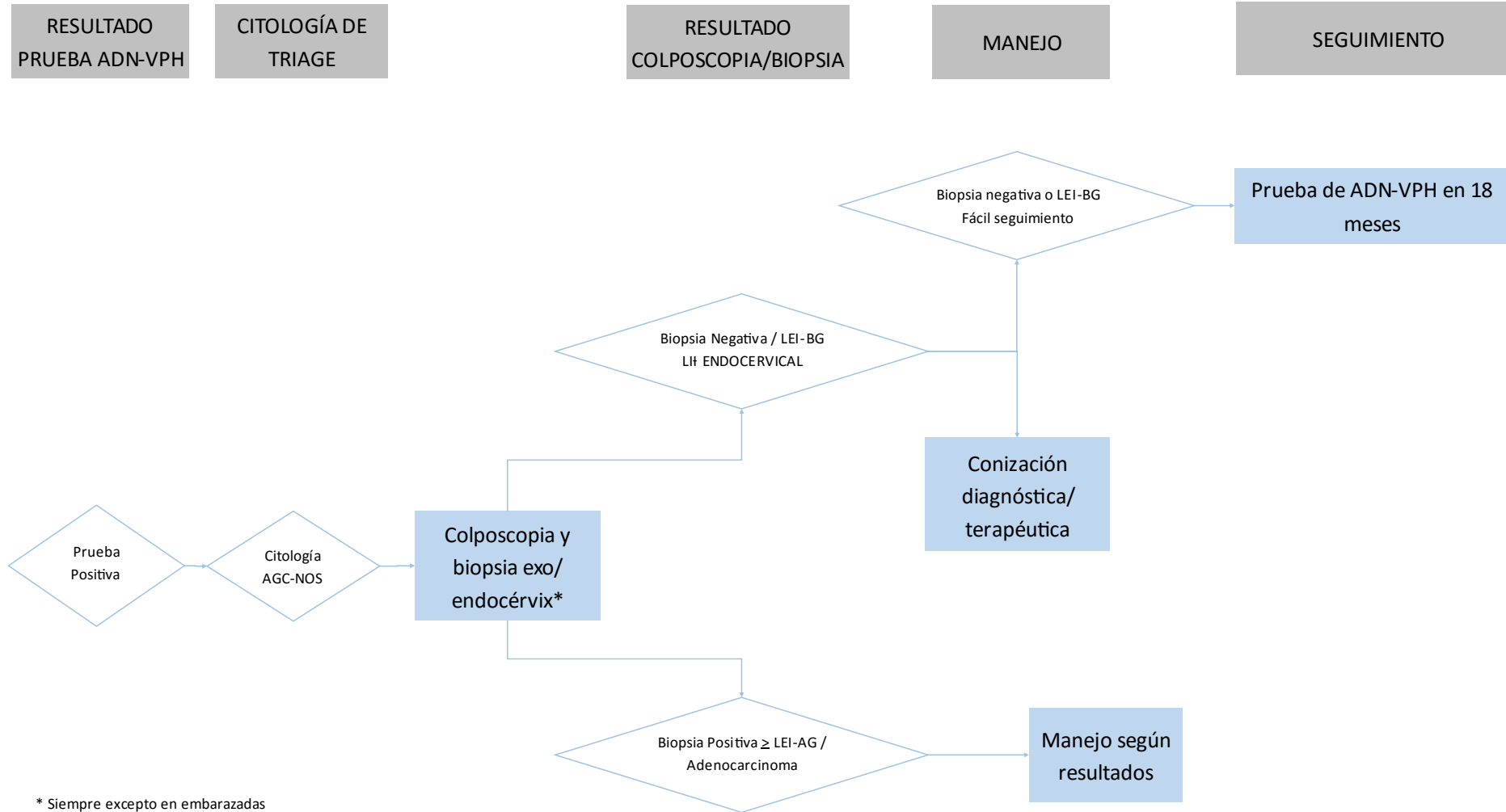


* Siempre excepto en embarazadas

Algoritmo 5 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage ASC-H o LEI-AG



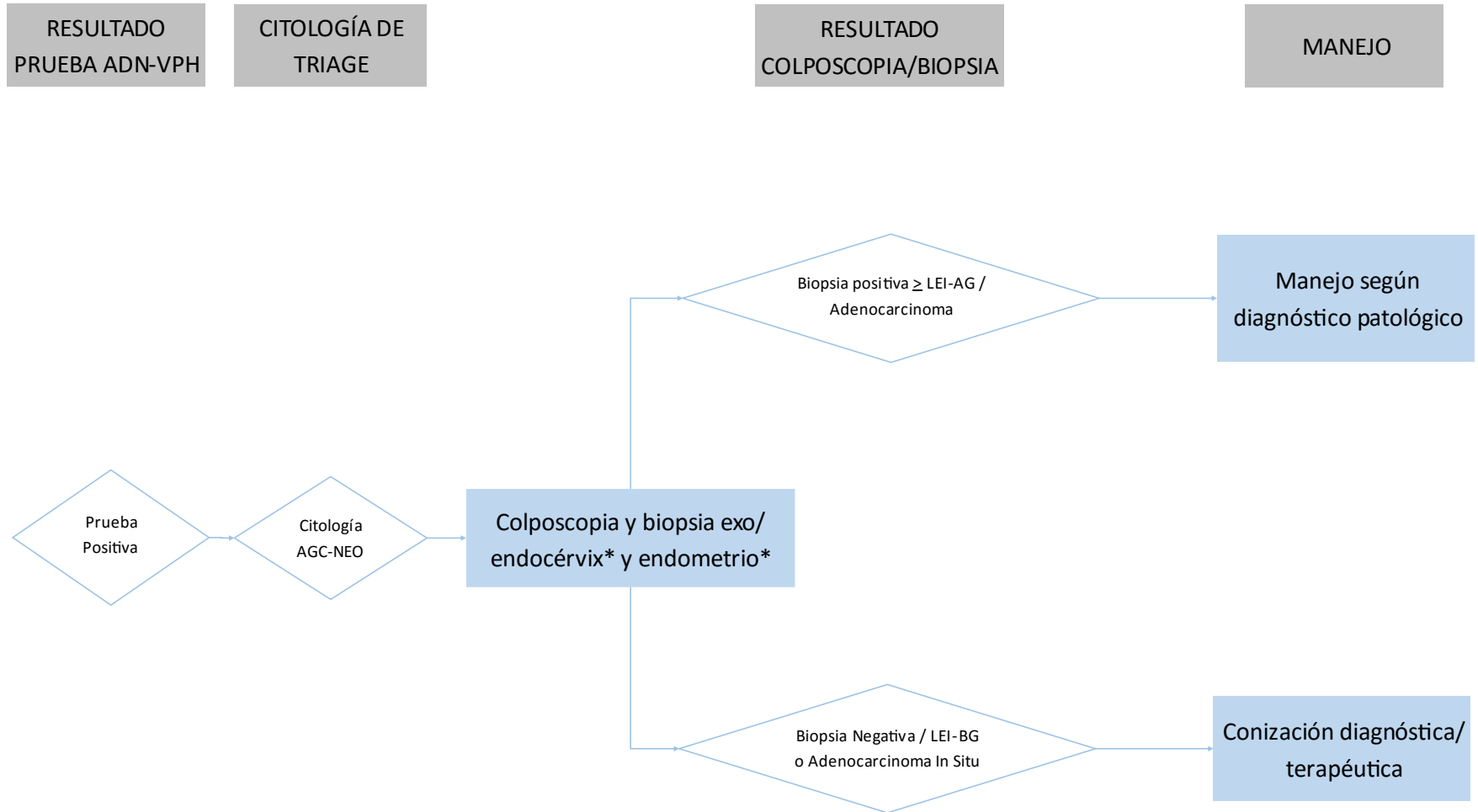
Algoritmo 6 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage AGC-NOS



* Siempre excepto en embarazadas

† Lesión Intraepitelial

Algoritmo 7 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage AGC-NEO



* Siempre excepto en embarazadas

Algoritmo 8 Prueba ADN-VPH positiva en mujeres post menopáusicas

