



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LAS  
DIFERENTES ESTRATEGIAS DE  
TAMIZACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE  
LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE  
CÉRVIX**

**Leidy Bibiana Moreno Colmenares**  
**María Angélica Rodríguez Chavarría**

Universidad Nacional De Colombia  
Facultad De Medicina, Departamento De Obstetricia Y Ginecología  
Bogotá, D.C.  
2021



# SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS DE TAMIZACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE CÉRVIX

**Leidy Bibiana Moreno Colmenares**  
**María Angélica Rodríguez Chavarría**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título  
de: **Especialista en Obstetricia y Ginecología**

**Director:** Jairo Amaya Guío.

Médico, Especialista En Obstetricia Y Ginecología, Epidemiología Clínica, Profesor  
Departamento De Obstetricia Y Ginecología, Facultad De Medicina, Universidad Nacional  
De Colombia.

**Codirector:** Carlos Fernando Grillo Ardila.

Médico, Especialista En Obstetricia Y Ginecología, Epidemiología Clínica, Profesor  
Departamento De Obstetricia Y Ginecología, Facultad De Medicina, Universidad Nacional  
De Colombia.

Universidad Nacional De Colombia  
Facultad De Medicina, Departamento De Obstetricia Y Ginecología  
Bogotá, D.C. Colombia  
2021

*“Ninguno De Nosotros  
Es Tan Bueno  
Como Todos Nosotros Juntos”*

*RAY KROC*

# Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Leidy Bibiana Moreno Colmenares  
María Angelica Rodriguez Chavarría

---

Nombre

Fecha 15/12/2021

# AGRADECIMIENTOS

La posibilidad realizar esta revisión sistemática de la literatura es gracias al convenio de investigación de la Universidad Nacional de Colombia y el Instituto Nacional de Cancerología quienes nos permitieron hacer parte de su equipo de trabajo en el marco de la actualización de las guías de práctica clínica para la detección y manejo de las pacientes con lesiones preneoplásicas del cérvix.

Agradecemos al grupo desarrollador de la guía por su aporte científico y metodológico, quienes fueron parte fundamental del proceso de la elaboración de las recomendaciones, su labor fue indispensable para obtener resultados de alta calidad y sustentados en la mejor evidencia disponible.

Hacemos una mención especial a la Doctora Mariana Diosa Restrepo quien hizo parte del grupo metodológico, fue pilar fundamental en la construcción de este proyecto, gracias a su disposición para orientarnos y ser el soporte de nuestro proceso.

Un agradecimiento especial a la Universidad Nacional de Colombia, al departamento de Obstetricia y Ginecología, a nuestros profesores Jairo Amaya y Carlos Grillo, quienes con su gran conocimiento y su talento en la enseñanza lograron que la realización de este proyecto fuera una parte esencial en el proceso formativo de nuestra especialización y nuestro crecimiento personal.

Agradecemos inmensamente a nuestras familias quienes, a lo largo de estos años, con su infinito amor y paciencia, nos han dado la fortaleza para llevar a cabo nuestros proyectos y lograr culminar un peldaño más en nuestra formación profesional y quienes son nuestra principal motivación.





## RESUMEN

### Seguridad Y Efectividad De Las Diferentes Estrategias De Tamización Para La Detección De Lesiones Preneoplásicas De Cérvix

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de la efectividad y la seguridad de las diferentes estrategias de tamización para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix en mujeres mayores de 18 años que se encuentran en riesgo de presentar una lesión precursora de cáncer de cérvix.

**Métodos:** Se incluyeron ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis que evaluaban las diferentes estrategias de tamización de lesiones preneoplásicas de cérvix. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, Cochrane Library, CENTRAL y LILACS. Dos revisores evaluaron de forma independiente los ensayos para su inclusión, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo. Se resolvieron los desacuerdos por consenso. Se utilizó el enfoque GRADE para evaluar la calidad de la evidencia.

**Resultados:** Se realizó la búsqueda de la literatura disponible hasta el 08 de marzo del 2020. Se recuperaron 898 revisiones sistemáticas, de las cuales 882 fueron tamizadas posterior a la eliminación de duplicados, 36 fueron analizadas completamente, finalmente 6 cumplieron con los criterios de inclusión. En cuanto a los ensayos clínicos controlados se recuperaron 3883 estudios, después de remover duplicados 3612 referencias fueron tamizadas, 184 textos completos fueron analizados y finalmente 6 cumplieron con los criterios de inclusión.

**Conclusión:** Basados en la revisión de la literatura se concluye que la estrategia de tamización con prueba ADN-VPH y triage con citología es la más segura y efectiva para la detección de lesiones precursoras de cáncer de cérvix. Además, se plantean como alternativas la citología cérvico vaginal y la estrategia VIA VILI. Estas estrategias han mostrado impacto positivo en la disminución de la incidencia de lesiones de alto grado definido como NIC 2+, carcinoma invasor y mortalidad por cáncer de cérvix.

**Palabras clave:** Neoplasia intraepitelial cervical, neoplasias cervicales uterinas, tamización masiva, prueba de Papanicolaou, pruebas de ADN del virus del papiloma humano.

**ABSTRACT****Safety and effectiveness of the different screening strategies for the detection of preneoplastic lesions of the cervix**

**Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of the different screening strategies for the detection of preneoplastic lesions of the cervix in women over 18 years of age who are at risk of presenting a precursor lesion of cervical cancer.

**Methods:** Controlled clinical trials and systematic reviews of the literature with meta-analyzes evaluating the different screening strategies for preneoplastic cervical lesions were included. MEDLINE, Embase, Cochrane Library, CENTRAL and LILACS were searched. Two review authors independently assessed trials for inclusion, extracted data and assessed risk of bias. Disagreements were resolved by consensus. The GRADE approach was used to assess the quality of the evidence.

**Results:** The literature available until March 8, 2020 was searched. 898 systematic reviews were retrieved, of which 882 were screened after elimination of duplicates, 36 were fully analyzed, and finally 6 met the inclusion criteria . Regarding the controlled clinical trials, 3883 studies were retrieved, after removing duplicates, 3612 references were screened, 184 full texts were analyzed and finally 6 met the inclusion criteria.

**Conclusion:** Based on the review of the literature, it is concluded that the DNA-HPV test is the safest and most effective screening strategy for the detection of precursor lesions of cervical cancer, in addition, vaginal cervical cytology is proposed as alternative strategies in sites where is not accessible and the VIA VILI strategy in remote places or places with difficult access to health services, all these strategies have a positive impact at the level of reducing the Incidence of high-grade lesions defined as CIN 2+, Incidence of invasive carcinoma and mortality from cervical cancer.

**Key words:** Cervical Intraepithelial Neoplasia, Uterine Cervical Neoplasms, Mass Screening, Papanicolaou Test, Human Papillomavirus DNA Tests.

## Contenido

INTRODUCCIÓN .....	1
1. JUSTIFICACIÓN .....	2
2. ALCANCE .....	1
3. OBJETIVOS .....	1
4. METODOLOGÍA .....	2
5.1. CRITERIOS DE INCLUSION DE ESTUDIOS .....	2
5.1.1. Tipos de estudio .....	2
Se incluyeron ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis que evaluaran las diferentes estrategias de tamización de lesiones preneoplásicas de cérvix en mujeres mayores de 18 años. ....	2
5.1.2. Tipo de participantes .....	2
5.1.3. Tipo de intervenciones .....	2
5.1.4. Tipos de desenlaces .....	2
5.1.5. Métodos de búsqueda para identificación de estudios .....	3
5.1.6. Análisis y recolección de datos .....	3
RESULTADOS .....	2
Estrategia de tamizar y tratar a base de VPH o inspección visual con ácido acético: seguimiento a 12 meses .....	3
Estrategia de tamizar y tratar a base de inspección visual con ácido acético: seguimiento de 1 a 6 años .....	1
Tamización con virus del papiloma humano, inspección visual con ácido acético o citología: seguimiento a 8 años .....	3
Tamización con inspección visual con ácido acético (VIA) acompañada de educación: seguimiento a 12 años .....	1
Efectividad de la tamización cervical: citología convencional frente a no intervención ...	1
Efectividad de la tamización cervical con citología convencional o prueba de VPH: seguimiento a 8 años .....	1
Efectividad de la tamización con VPH comparado con citología: seguimiento 3 a 8 años 2	
Tamización cervical con Cotest comparado con citología: seguimiento 6 a 8 años .....	1
Tamización con ADN-VPH en muestras autorecolectadas por mujeres inasistentes a tamización regular .....	2

Tamización primaria con VPH más triage con citología comparada con Citología más triage con VPH, seguimiento a 48 meses .....	1
5. DISCUSIÓN .....	1
Test ADN VPH como estrategia de tamización para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix .....	1
Citología como estrategia de tamización para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix .....	1
VIA-VILI como estrategia de tamizaje para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix.....	1
ADN-VPH por autotoma como estrategia de tamizaje para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix. ....	1
Citología como estrategia de clasificación diagnóstica (triage) en mujeres con prueba de tamización primaria positiva, para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix. ....	1
6. CONCLUSIÓN .....	1
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	2
9. ANEXOS.....	2





## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino fue el cuarto cáncer más común en mujeres, después del cáncer de mama. La incidencia estandarizada por edad estimada del cáncer de cuello uterino fue de 13,3 por 100 000 mujeres en todo el mundo y varió ampliamente entre los países, con tasas que oscilan entre menos de 2 y 75 por 100 000 mujeres(1). El cáncer de cérvix representa la quinta causa de muerte por cáncer en el país y una incidencia de 18,4 casos nuevos por cada 100 000 mujeres. Sin embargo, el cáncer de cérvix es más mortal que el cáncer de mama pues de las mujeres que lo padecen el 16,8 % mueren mientras que el 9,41 % de las mujeres con cáncer de mama mueren (2).

La génesis del cáncer de cuello uterino depende esencialmente de una infección con el virus del papiloma humano (VPH), la infección con tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo (arHPV) como 16 y 18. Estas infecciones son comunes y ocurren en la mayoría de las mujeres sexualmente activas a lo largo de su vida. Si bien la mayoría de las infecciones se resuelven sin consecuencias clínicas durante un período de varios años, las infecciones persistentes pueden provocar lesiones cervicales precancerosas de alto grado (como neoplasia intraepitelial cervical [NIC] grados 2 y 3) que pueden progresar a cáncer de cuello uterino(3).

Las estrategias de tamización dependen del acceso a las diferentes pruebas, la prueba primaria de VPH se realiza sola, sin citología cervical; el intervalo de detección es cada cinco años. La prueba de citología sola se realiza para evaluar anomalías celulares; el intervalo de detección para la prueba es cada tres años. La prueba conjunta o Cotesting, se recopilan tanto una prueba de citología como una prueba de VPH, los resultados se proporcionan simultáneamente; el intervalo de detección para la prueba conjunta es cada cinco años(4). La inspección visual se puede realizar con ácido acético (VIA) o yodo de Lugol (VILI). El uso de la VIA-VILI seguida de tratamiento reduce la tasa de cáncer de cuello uterino en

comparación con ningún examen usada en entornos con limitaciones de acceso. Para las pacientes que no tienen acceso a un examen con espéculo o que son reacias a someterse a un examen pélvico, las muestras vaginales auto recolectadas pueden usarse para la prueba del VPH. Prueba triage la prueba refleja del VPH se realiza cuando un resultado de citología cervical da positivo para células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); la prueba de VPH se realiza automáticamente en la muestra que se tomó para la citología cervical.

Desde la construcción de la guía en el 2014 (5), el contexto colombiano ha cambiado, adicionalmente existe un volumen considerable de nuevas tecnologías no incluidas en la versión publicada. En la actualidad se cuenta con nueva evidencia que permite caracterizar y direccionar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes con lesiones preneoplásicas del cérvix. Esta revisión sistemática se realizó con el objeto de brindar la mejor evidencia en cuanto a efectividad y seguridad de las diferentes estrategias de tamización y se utilizó como soporte para la actualización en el año 2020 de la guía de tamización de lesiones preneoplásicas a cargo del instituto Nacional de Cancerología y el Ministerio de Salud y protección.

## 1. JUSTIFICACIÓN

En Colombia, la incidencia del cáncer de cérvix a lo largo del tiempo ha ido en disminución, en el momento es la cuarta causa de cáncer en mujeres y la cuarta causas de mortalidad. El tratamiento de los precursores y la enfermedad en etapa temprana puede prevenir el desarrollo de cáncer cervical invasivo y reducir la mortalidad por cáncer cervical. La infección con cepas de VPH de alto riesgo y la persistencia de la infección por VPH son los determinantes más importantes de la progresión al cáncer cervical.

La guía de práctica clínica nacional actual está basada en articular los programas de prevención primaria (vacunación) y secundaria (tamización)(5), sin embargo, debe ser actualizada a la par de las sociedades internacionales enfocadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las lesiones precursoras, buscando evitar

los riesgos potenciales de falsos positivos, procedimientos innecesarios y otros daños. Con el desarrollo de esta revisión sistemática buscamos actualizar la evidencia frente a las estrategias de tamización de lesiones preneoplásicas de cérvix y generar recomendaciones en pro de aplicar el mejor método de cribado para el contexto colombiano que logre la reducción absoluta de la enfermedad.

## **2. ALCANCE**

Esta revisión sistemática se realizó para aportar la mejor evidencia derivada de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que evalúen la efectividad y la seguridad de las diferentes estrategias de tamización para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix de mujeres mayores de 18 años que se encuentran en riesgo de presentar una lesión precursora de cáncer de cérvix. Específicamente, aportó evidencia para generar las recomendaciones de las preguntas 1 y 2 de la actualización de la GPC de lesiones preneoplásicas del 2014 (5), que lleva a cabo el Instituto Nacional de Cancerología y la Universidad Nacional de Colombia.

La revisión no abarcó el tema de prevención primaria ni engloba los aspectos clínicos relacionados con la tamización de mujeres con riesgo diferente al promedio (v.g. pacientes inmunocomprometidas, expuestas a dietilestilbestrol), tampoco aborda el manejo de las pacientes con lesiones invasoras del cérvix.

## **3. OBJETIVOS**

Realizar una revisión sistemática de la efectividad y la seguridad de las diferentes estrategias de tamización para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix en mujeres mayores de 18 años que se encuentran en riesgo de presentar una lesión precursora de cáncer de cérvix para los desarrolladores de la actualización de la GPC de lesiones preneoplásicas del año 2014 (5).

## 4. METODOLOGÍA

### 5.1. CRITERIOS DE INCLUSION DE ESTUDIOS

#### 5.1.1. Tipos de estudio

Se incluyeron ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis que evaluaran las diferentes estrategias de tamización de lesiones preneoplásicas de cérvix en mujeres mayores de 18 años.

#### 5.1.2. Tipo de participantes

Estudios que incluyeron mujeres mayores de 18 años con riesgo de presentar una lesión precursora de cáncer de cérvix.

#### 5.1.3. Tipo de intervenciones

Tamización primaria de mujeres con lesiones precursoras de cáncer de cérvix basada

- Prueba de ADN de VPH
- citología
- Cotest (Citología más prueba de VPH)
- VIA-VILI

Triaje de mujeres positivas en la tamización primaria con

- Citología
- Prueba de genotipificación de ADN de VPH
- Pruebas de RNA de VPH.

#### 5.1.4. Tipos de desenlaces

Desenlaces primarios

- Incidencia de lesiones de alto grado definido como NIC 2+.
- Incidencia de carcinoma invasor
- Mortalidad específica por cáncer

#### Desenlaces secundarios

- Eventos adversos (infección, sangrado, dolor pélvico)
- Ansiedad o estrés psicológico
- Sobrediagnóstico y sobretratamiento.

#### 5.1.5. Métodos de búsqueda para identificación de estudios

Con el objeto de identificar, evaluar y sintetizar la evidencia disponible, se inició un proceso de búsqueda sistemática de la literatura, siguiendo las directrices propuestas por el Manual Metodológico (6) y la Colaboración Cochrane (7). Para ello, se contó con el apoyo de un experto en búsquedas de la información entrenado por el grupo revisor Cochrane STI de la Universidad Nacional de Colombia, quien, en conjunto con los autores, identificó los términos en lenguaje libre y controlado (6) que reflejaban los componentes claves de la pregunta de investigación(7). Posteriormente, utilizando operadores booleanos, truncadores, conectores y filtros altamente sensibles, el experto de información diseñó la estrategia para la pesquisa, la cual fue validada de apariencia por los autores de la revisión(6), para finalmente, ser ejecutada en MEDLINE, Embase, Cochrane Library, CENTRAL y LILACS.

La búsqueda se actualizó al 08 de marzo del 2020 y no se restringió por idioma o fecha (6). La búsqueda también se extendió a otras fuentes de información, como la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, la Revista Colombiana de Cancerología, la revisión y lectura en “bola de nieve” de las referencias incluidas. También se contactó expertos nacionales e internacionales y se realizó búsqueda en resúmenes de conferencia de la Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG) y del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) con el objeto de identificar estudios relevantes no publicados(8). Para responder la pregunta formulada, se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas con metaanálisis y en caso de ser necesario, se identificaron y recuperaron estudios primarios (6). El resultado de la pesquisa fue depurado utilizando el programa EndNote, eliminando referencias duplicadas (8), obteniendo en consecuencia el listado de referencias a tamizar.

#### 5.1.6. Análisis y recolección de datos

##### ***Selección y extracción de datos***

La selección de los estudios a incluir contó con la participación de Leidy Bibiana Moreno y María Angelica Rodríguez, quienes apegados a los criterios de inclusión y de exclusión

(características de la población diana, intervención y tipo de estudio) realizaron de forma independiente la lectura de los títulos y resúmenes. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso y siempre que fue necesario, se revisó el texto completo del documento para minimizar la posibilidad de que estudios relevantes fueran excluidos. Anexo al presente documento, se encuentra el diagrama de flujo de la pregunta de investigación, en donde se registró el número de referencias identificadas, excluidas (acompañadas de su respectiva razón), tamizadas en texto completo y finalmente, la cantidad de artículos seleccionados para evaluación y síntesis.

### ***Evaluación de riesgos de sesgos***

Los autores de la revisión (LBM y MAR) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo para cada ensayo incluido utilizando los criterios escritos en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (7). Resolvimos cualquier desacuerdo por consenso o consultando a un tercer autor de la revisión (JA). Los autores de revisión que evaluaron el riesgo de sesgo en los estudios incluidos fueron temáticos y expertos en metodología.

Para las revisiones sistemáticas objeto de análisis, se utilizó la herramienta AMSTAR-2 (9) como instrumento de evaluación crítica el cual permite evaluar la confiabilidad de la revisión acorde al resultado global emitido por la evaluación individual de 16 dominios (9). Por otra parte, cuando se trató de estudios primarios, los ensayos clínicos controlados fueron evaluados implementado el instrumento de riesgo de sesgos sugerido por el Grupo Cochrane y denominado "Risk of Bias Tool 2" (10), en tanto que los estudios no aleatorios fueron analizados implementado el instrumento ROBINS I (10), que evalúa los dominios sesgo debido a confusión, sesgo en la selección de los participantes, sesgo en la clasificación de la intervención, sesgo debido a la desviación de la intervención, sesgo debido a datos incompletos, sesgo debido a la medición del efecto y sesgo por reporte selectivo (10).

### ***Evaluación de la heterogeneidad***

Se evaluó la heterogeneidad estadística en cada metaanálisis mediante el estadístico I<sup>2</sup> y los valores de prueba Chi<sup>2</sup>, considerando heterogeneidad sustancial como la presencia de un estadístico I<sup>2</sup> mayor del 40% o la presencia de un valor de P en la prueba de hipótesis menor a 0.10 (prueba de heterogeneidad Chi<sup>2</sup>) (7).

***Evaluación calidad de la evidencia***

La síntesis de la evidencia se realizó utilizando el programa GRADEpro GDT (11) a través del cual se generaron los respectivos perfiles de evidencia y se estableció la confianza en el efecto, acorde a la calidad global de la evidencia. El sistema GRADE establece cuatro niveles de evidencia (12).

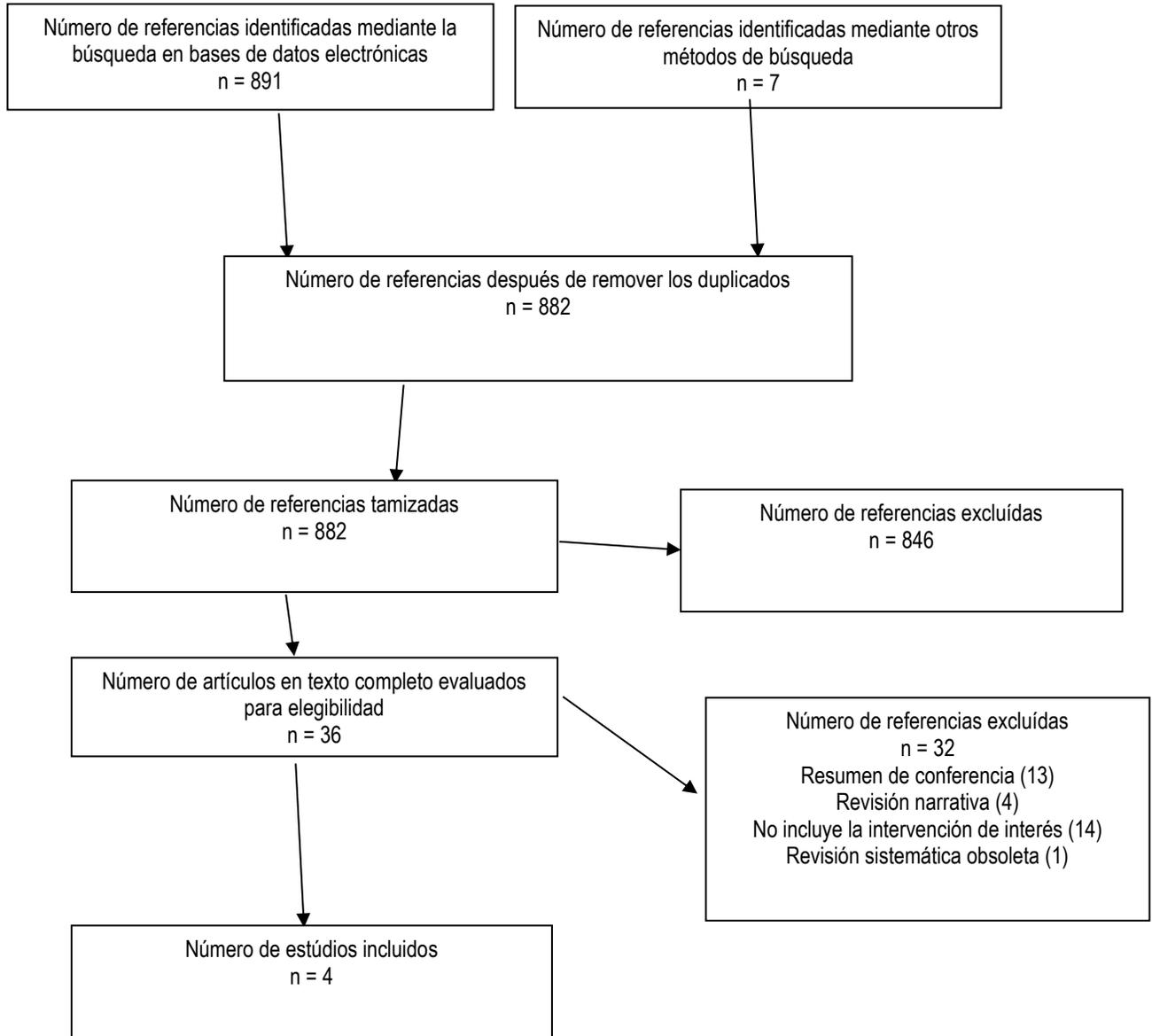
- Alta ⊕⊕⊕⊕ Muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
- Moderada ⊕⊕⊕○ Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado.
- Baja ⊕⊕○○ Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
- Muy baja ⊕○○○ Cualquier resultado estimado es muy incierto (12).

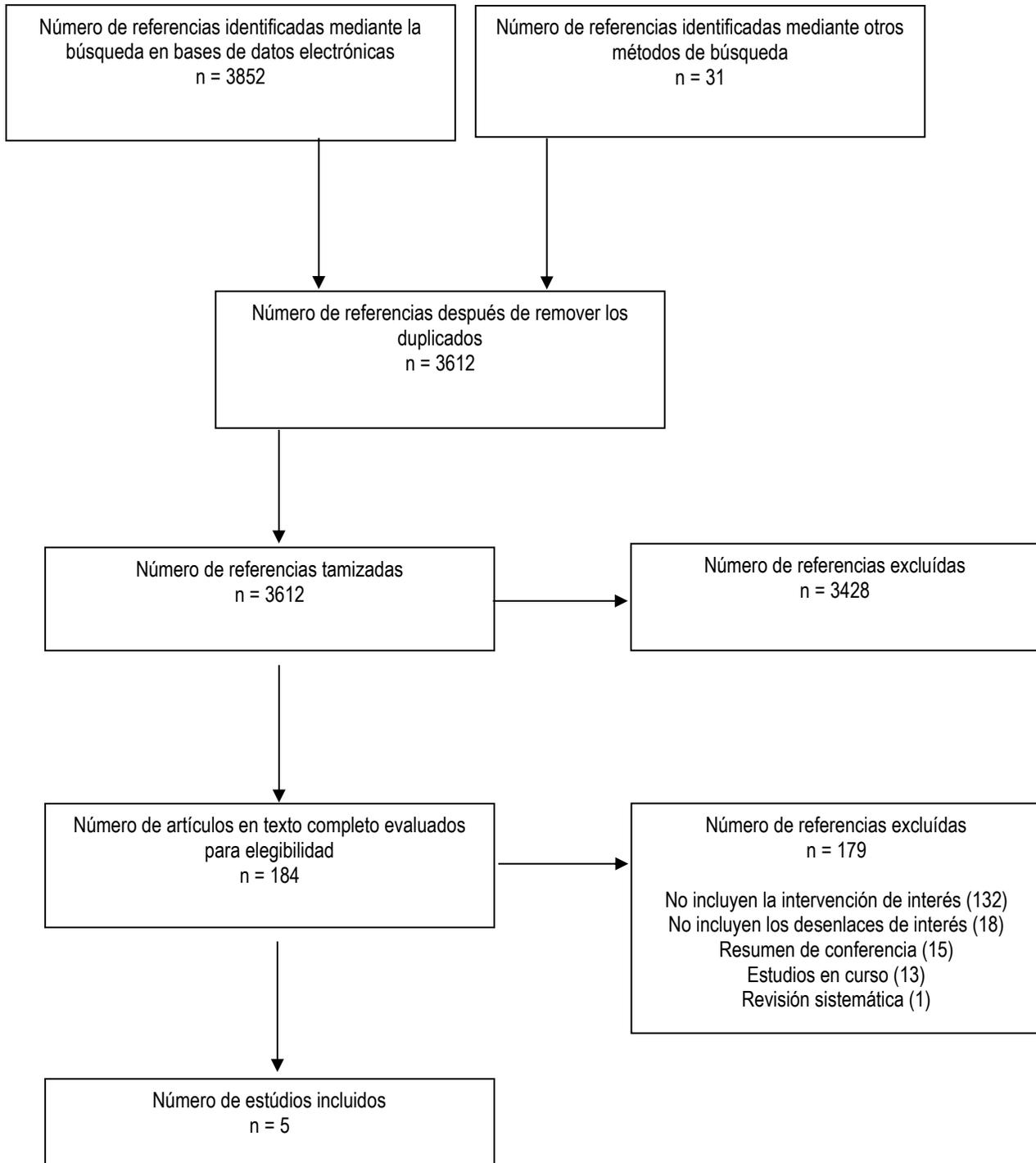
Para la metodología GRADE (13), los ensayos clínicos controlados representan en principio, evidencia de alta calidad; no obstante, la confianza en el efecto (calidad) se puede afectar por la presencia de serias o muy serias limitaciones en el diseño o la conducción del estudio (riesgo de sesgos); serias o muy serias limitaciones en la consistencia en los resultados; serias o muy serias limitaciones al momento de analizar la aplicabilidad de la evidencia o al evaluar la precisión de los resultados; y finalmente, cuando se sospecha fuertemente la presencia de sesgo de publicación (7). Ahora bien, a pesar de que los estudios controlados no aleatorios (v.g. estudios de cohorte) inician siendo catalogados como evidencia de “Baja calidad” al interior de esta metodología, la confianza en el efecto se puede acrecentar (llegando incluso a ser evidencia de “alta calidad”) si se observa gradiente dosis respuesta; si la magnitud del efecto es fuerte o muy fuerte (en términos de la magnitud de la medida de asociación) o bien, si todos los sesgos plausibles podrían haber disminuido la magnitud del efecto (7),(12)

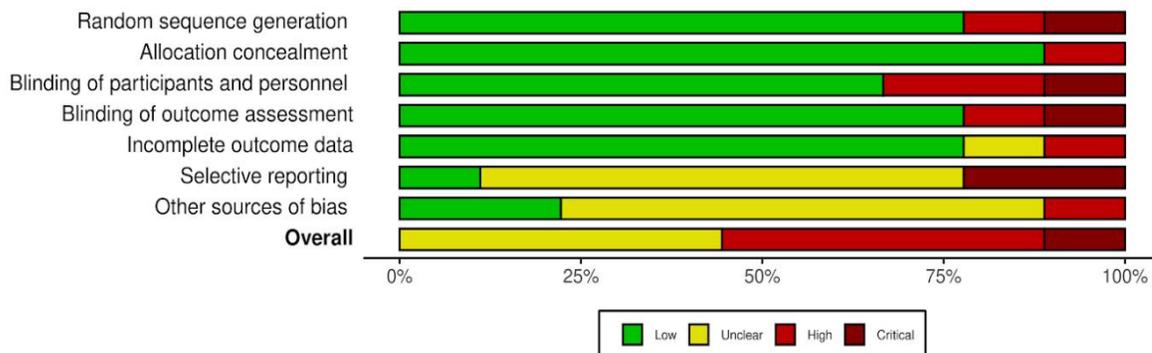
## RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de la literatura disponible hasta el 08 de marzo del 2020. Se recuperaron 898 revisiones sistemáticas, de las cuales 882 fueron tamizadas posterior a la eliminación de duplicados, 36 fueron analizadas completamente, finalmente 6 cumplieron con los criterios de inclusión, en la figura 1 (prisma de revisiones sistemáticas) se observan el proceso de selección de las revisiones. En cuanto a los ensayos clínicos controlados se recuperaron 3883 estudios, después de remover duplicados 3612 referencias fueron tamizadas, 184 textos completos fueron analizados y finalmente 6 cumplieron con los criterios de inclusión, en la figura 2 (primas ensayos clínicos), se describe el proceso de selección de los ensayos clínicos. El principal riesgo de sesgo documentado durante el análisis de los diferentes estudios clínicos incluidos fue el sesgo de notificación a causa de una notificación selectiva incompleta de los datos (figura 3).

**Figura 1. Prisma: Revisiones sistemáticas**



**Figura 2. Prisma: ensayos clínicos**

**Figura 3. Riesgos de sesgo.**

### **Estrategia de tamizar y tratar a base de VPH o inspección visual con ácido acético: seguimiento a 12 meses**

Un ensayo clínico controlado (14) (4.392 participantes; Calidad evidencia baja: serias limitaciones en el riesgo de sesgo y en la precisión de los resultados evaluó la seguridad y la efectividad de implementar un programa de ver y tratar basado en prueba de VPH o inspección visual con ácido acético, como estrategia de detección y manejo para las pacientes con lesiones preneoplásicas del cérvix. El programa de cribado se implementó en Khayelitsha, Sudáfrica (incidencia de cáncer cervical de 46.18 por cada 100.000 personas) y reclutó mujeres no gestantes, nunca tamizadas, con edad comprendida entre los 35 a 65 años. El estudio excluyó participantes con sospecha de cáncer, lesiones acetoblancas extensas (70% en el cérvix) o con extensión al canal endocervical. También se excluyeron pacientes en quienes no fue posible realizar crioterapia a causa de atrofia severa, pólipos, cérvix distorsionado o no visualizado correctamente.

Una enfermera entrenada, realizó la especuloscopia y la inspección visual (ácido acético 5%) obteniendo la muestra para VPH de alto riesgo (captura Híbrida 2) y considerando como positivo, el reporte de uno o más serotipos de VPH alto riesgo o la presencia de cualquier lesión acetoblanca en el cérvix. Todas las mujeres con



resultados positivos en la fase de cribado fueron remitidas a crioterapia, la cual fue administrada con óxido nitroso, implementando dos ciclos de tres minutos (22% de las participantes requirieron crioterapia). En cuanto al seguimiento, el primer punto de observación (seis meses) fue realizado por un médico colposcopista enmascarado a la asignación y a la información clínica de la paciente. A toda lesión acetoblanca se le realizó biopsia y todas las participantes, independientemente de si se observó una lesión o no, se sometieron a un legrado endocervical. Las mujeres con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado o cáncer (NIC2+) fueron tratadas de forma apropiada en una institución de mayor nivel de complejidad. La evaluación y el tratamiento de las mujeres que quedaron embarazadas durante el estudio se pospuso hasta 3 meses postparto. Todas las participantes fueron programadas para una segunda colposcopia a los 12 meses (segundo periodo de evaluación). Las biopsias fueron procesadas en la Universidad de Columbia y evaluadas por un patólogo enmascarado a la asignación de las pacientes.

Evidencia de baja calidad sugiere que, cuando se compara frente al grupo control, implementar un programa de ver y tratar basado en prueba de VPH o inspección visual con ácido acético quizás reduce la incidencia de lesiones de alto grado a los seis (Razón de Riesgos (RR) 0.23 IC 95 0.13 a 0.40 y RR 0.63 IC 95 0.43 a 0.93 para VPH y VIA respectivamente) y doce meses (RR 0.37 IC 95 0.18 a 0.76 y RR 0.39 IC 95 0.19 a 0.79 para VPH y VIA respectivamente). Las pacientes asignadas al brazo de tratamiento experimentaron una mayor frecuencia de descarga vaginal (RR 1.40 IC 95 1.28 a 1.54 y RR 1.38 IC 95 1.26 a 1.51 para VPH y VIA respectivamente), sin diferencias aparentes entre los grupos, en términos de la frecuencia de hospitalización (RR 1.00 IC 95 0.25 a 3.99 y RR 1.22 IC 95 0.33 a 4.52 para VPH y VIA respectivamente), dolor abdominal (RR 1.05 IC 95 0.94 a 1.18 y RR 1.04 IC 95 0.93 a 1.16 para VPH y VIA respectivamente) o de perturbación de la vida sexual (RR 0.94 IC 95 0.90 a 1.00 y RR 0.97 IC 95 0.93 a 1.02 para VPH y VIA respectivamente). No se presentaron casos de carcinoma invasor al interior del estudio; no obstante, este aspecto debe ser interpretado con cautela, dado el periodo de observación (12 meses).



**Estrategia de tamizar y tratar a base de inspección visual con ácido acético: seguimiento de 1 a 6 años**

Un ensayo clínico controlado (15) (80.269 participantes; Calidad evidencia baja: muy serias limitaciones en la precisión de los resultados) evaluó la efectividad de implementar un programa de ver y tratar basado en inspección visual con ácido acético, como estrategia de detección y manejo para las pacientes con lesiones preneoplásicas del cérvix. El programa de cribado se implementó en Dindigul, India (tasa de incidencia de cáncer cervical de 88.6 por cada 100.000 personas -año y tasa de mortalidad específica de 51.5 por cada 100.000 personas-año) y reclutó mujeres no gestantes, aparentemente sanas de 30 a 59 años con un útero intacto, sin antecedentes de cáncer cervical.

Para este estudio, la intervención consistió en una ronda de detección con VIA. Ocho enfermeras registradas fueron capacitadas en un curso de tres semanas (utilizando manuales de IARC) para desarrollar habilidades relacionadas con la inspección visual con ácido acético, colposcopia, crioterapia, biopsias dirigidas, discutir resultados, brindar tratamiento, realizar seguimiento y referir mujeres con sospecha de lesiones precancerosas no aptas para crioterapia o en caso de carcinoma invasor. Tres médicos fueron capacitados para supervisar a las enfermeras y realizar el procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa (LEEP). Las enfermeras examinaron el cuello uterino a simple vista usando un espéculo y una lámpara halógena brillante después de aplicar ácido acético al 4%. El resultado de VIA se informó un minuto después de la aplicación según los criterios descritos en el manual de IARC. El cribado se consideró negativo cuando no se detectaron lesiones acetoblancas o áreas acetoblancas mal definidas, dispersas o en área de borde geográfico alejada de la unión escamocolumnar. Por otra parte, la inspección fue positiva cuando se observaron lesiones acetoblancas densas, opacas, bien definidas en contacto con la unión escamocolumnar o presencia de lesiones exofíticas cervicales que se volvían acetoblancas. Las pacientes con resultado positivo se les ofreció colposcopia inmediata, biopsia (en caso de anomalía colposcópica), seguida de crioterapia durante la misma visita. Se

realizó impresión colposcópica en términos de hallazgos normales, benignos, lesiones precancerosas de bajo o alto grado y cáncer invasor. Cuando la impresión colposcópica sugería lesión de bajo o alto grado, se brindó crioterapia inmediata después de la biopsia siempre que se cumplieron todos los criterios siguientes: la lesión involucraba menos de tres cuadrantes de la zona de transformación sin extensión hacia el canal cervical o las paredes vaginales; toda la lesión podría estar cubierta por la crio sonda; la unión escamocolumnar era completamente visible; y no hubo sospecha de cáncer invasor. La crioterapia se realizó mediante la técnica de doble congelación (congelación de tres minutos; descongelación de cinco minutos; congelación de tres minutos) sin anestesia local. Las mujeres con lesiones no elegibles para la crioterapia fueron derivadas al Christian Fellowship Community Health Center para LEEP. Las muestras de biopsia se procesaron en el laboratorio de patología del proyecto de detección.

De las 49.311 mujeres elegibles en el grupo de intervención, 31.343 (63,6%) fueron examinadas. De aquellas, 3.088 (9,9%) fueron VIA positivo; 3.052 (98,8%) se sometieron a colposcopia y 2.539 (82,2%) a biopsia dirigida. NIC1 fue diagnosticado en 1.656 (5.3%) mujeres, NIC2 o 3 en 218 (0.7%) y 67 (0.2%) fueron cánceres cervicales detectados por tamización. Evidencia de baja calidad sugiere que, cuando se compara frente al grupo control, implementar un programa de ver y tratar basado en inspección visual con ácido acético quizás reduce la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino de 1 a 6 años (Razón de Peligro (HR) 0.65 IC 95 0.47 a 0.89; 30.2 versus 51.5 por cada 100.000 personas-año) y la tasa de incidencia de cáncer de cérvix de 1 a 6 años (HR 0.75 IC 95 0.59 a 0.95; 60.9 versus 88.6 por cada 100.000 personas-año). Los autores del estudio no reportaron la frecuencia de eventos derivados de la intervención.

### **Tamización con virus del papiloma humano, inspección visual con ácido acético o citología: seguimiento a 8 años**

Un ensayo clínico controlado por conglomerados (16) (131.746 participantes; Calidad evidencia moderada: serias limitaciones en la precisión de los resultados) evaluó la efectividad de implementar un programa de tamización basado en la detección del virus del papiloma humano, la inspección visual con ácido acético o con citología. El cribado se instauró en el distrito de Osmanabad, estado de Maharashtra, India (tasa de incidencia de cáncer cervical de 47.6 por cada 100.000 personas-año y tasa de mortalidad específica de 25.8 por cada 100.000 personas-año) y reclutó mujeres sanas, no gestantes, con rango de edad 30 a 59 años, que estaban o habían estado casadas. Todas las participantes se caracterizaron por tener útero intacto, sin prolapso.

La intervención fue realizada por nueve auxiliares de enfermería, quienes fueron previamente entrenadas (curso de tres semanas de duración acorde a manual IARC) en la prueba de VPH, la toma citología y el uso de inspección visual con ácido acético. La prueba de VPH por captura híbrida 2 se consideró positiva cuando se detectó uno o más serotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), en tanto que el cribado con inspección visual se catalogó como anómalo, cuando se observó la presencia de lesión acetoblanca densa bien definida o cercana a la unión escamocolumnar o la presencia de cualquier lesión acetoblanca luego de un minuto de aplicar el ácido acético al 4%. Por su parte, en el grupo de cribado a base de citología se recolectó la muestra utilizando el cepillo "cervex" y se informaron los resultados acordes al sistema Bethesda 1991. El hallazgo de atipia de células escamosas de significado indeterminado o de lesiones de mayor grado (ASCUS+), se consideró como anormal. Todas las participantes con resultado anómalo en la etapa de cribado, fueron remitidas para colposcopia, biopsia y tratamiento por parte de un médico adscrito a una clínica de campo.

Siempre que se realizó colposcopia, los hallazgos se informaron como normales, inflamación, probable lesión de bajo o alto grado o cáncer invasor. Se obtuvo biopsia de todas las áreas anormales. A las mujeres con reporte colposcópico de lesión de bajo o alto grado, se les ofreció crioterapia inmediatamente después de

la biopsia dirigida, si se cumplían todos los siguientes criterios: la lesión estaba cubierta por la crio sonda y afectaba tres cuadrantes o menos del cuello uterino sin extensión endocervical o a las paredes vaginales; la unión escamocolumnar era completamente visible y no había sospecha de cáncer invasor. Se ofreció LEEP o conización a mujeres con lesiones no aptas para crioterapia. Las participantes con lesiones de alto grado (NIC 2 o 3) fueron citadas de nuevo para crioterapia o LEEP. Las mujeres con sospecha de cáncer invasor fueron derivadas a una institución de mayor nivel de complejidad para estudio y tratamiento con cirugía, radioterapia o ambas. De las 34,126 mujeres en el grupo de prueba de VPH, 27,192 (79.7%) fueron examinadas y 2812 (10.3%) tuvieron resultados positivos; de las 32,058 mujeres en el grupo de pruebas citológicas, 25,549 (79.7%) fueron examinadas y 1787 (7.0%) tuvieron resultados positivos; y de las 34,074 mujeres en el grupo VIA, 26,765 (78.5%) fueron evaluadas y 3733 (13.9%) tuvieron resultados positivos. Más del 88% de las mujeres con resultados positivos se sometieron a colposcopia.

El número de cánceres cervicales que se detectaron en el cribado (es decir, aquellos que fueron diagnosticados dentro de los 3 meses posteriores a los resultados positivos) fueron 73 en el grupo de pruebas de VPH, 83 en el grupo de pruebas citológicas y 82 en el grupo de VIA. El número de cánceres incidentes posteriores (es decir, aquellos que fueron diagnosticados 3 meses después de resultados positivos en el cribado o entre mujeres que habían recibido resultados negativos) fueron 22 en el grupo de prueba de VPH, 27 en el grupo de prueba citológica y 34 en el grupo VIA. Durante el período de seguimiento de 8 años, el cáncer cervical invasivo se desarrolló en 8 de 24,380 mujeres negativas para el VPH, en 22 de 23,762 mujeres que tuvieron resultados negativos en las pruebas citológicas y en 25 de 23,032 mujeres que tuvieron resultados negativos en VIA,

con tasa estandarizada por edad de 3.7, 15.5 y 16.0 casos de cáncer invasor por 100.000 personas-año, respectivamente.

Evidencia de moderada calidad sugiere que, cuando se compara frente al grupo control, la tamización basada en VPH probablemente reduce la mortalidad por

cáncer de cuello uterino a 8 años (Razón de peligro (HR) 0.52 IC 95 0.33 a 0.83; 12.7 versus 25.8 por cada 100.000 personas-año) y la incidencia de cáncer cervical en estadio II o superior (HR 0.47 IC 95 0.32 a 0.69; 14.5 versus 33.1 por cada 100.000 personas-año), siendo incierto el efecto de esta intervención sobre la incidencia global de cáncer cervical (HR 1.05 IC 95 0.77 a 1.43; 47.4 versus 47.6 por cada 100.000 personas-año). Es incierto el efecto de la inspección visual y de la citología vaginal sobre la mortalidad por cáncer de cuello uterino a 8 años (HR 0.86 IC 95 0.60 a 1.25; 20.9 versus 25.8 por cada 100.000 personas-año y HR 0.89 IC 95 0.60 a 1.25; 21.5 versus 25.8 por cada 100.000 personas-año, respectivamente), la incidencia de cáncer cervical en estadio II o superior (HR 1.04 IC 95 0.72 a 1.49; 32.2 versus 33.1 por cada 100.000 personas-año y HR 0.75 IC 95 0.51 a 1.10; 23.2 versus 33.1 por cada 100.000 personas-año, respectivamente) o sobre la incidencia global de cáncer cervical (HR 1.30 IC 95 0.95 a 1.78; 58.7 versus 47.6 por cada 100.000 personas-año y HR 1.34 IC 95 0.99 a 1.82; 60.7 versus 47.6 por cada 100.000 personas-año, respectivamente). Los autores del estudio no reportaron la frecuencia de eventos derivados de la intervención.

**Tamización con inspección visual con ácido acético (VIA) acompañada de educación: seguimiento a 12 años.**

Un ensayo clínico controlado (17) (151.538 participantes; Calidad evidencia baja: serias limitaciones en el riesgo de sesgo y en la precisión de los resultados) evaluó la efectividad de la inspección visual acompañada de educación por trabajadores de atención primaria, como estrategia de tamización para la detección de lesiones preneoplásicas del cérvix. El programa de tamización se implementó en Mumbai,

India (tasa de incidencia de cáncer cervical de 27.49 por cada 100.000 personas-año y tasa de mortalidad específica de 16.22 por cada 100.000 personas-año) y reclutó participantes de 35 a 64 años, sin antecedentes de malignidad cervical, mamaria o de otro tipo.

La intervención consistió en cuatro rondas de VIA acompañadas de educación sobre el cáncer a intervalos de 24 meses por ocho años, seguido de una fase ocho años de observación. La intervención estuvo a cargo de trabajadores sociales con experiencia previa en salud comunitaria, quienes fueron entrenados por cuatro semanas en VIA y en educación sobre el cáncer. Todas las mujeres con resultado positivo en la fase de tamización fueron derivadas a una clínica oncológica, en donde realizó colposcopia y citología y siempre que se documentó un hallazgo anormal a la colposcopia, se realizó biopsia dirigida. Los especímenes fueron interpretados por patólogos expertos y en caso de detectar carcinoma invasor o alguna lesión preneoplásica, se brindó tratamiento acorde al protocolo institucional. Por su parte, el grupo de control recibió una ronda de educación al momento del reclutamiento, sin que las pacientes fueran invitadas a participar en el programa de tamización.

Evidencia de baja calidad sugiere que, cuando se compara frente al grupo control, la tamización con VIA quizás reduce la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino a 12 años (Razón de Peligro (HR) 0.68 IC 95 0.53 a 0.87; 11.12 versus 16.22 por cada 100.000 personas-año), con poca o ninguna diferencia en la tasa de incidencia por cáncer de cérvix a 12 años (HR 0.97 IC 95 0.79 a 1.19; 26.74 versus 27.49 por cada 100.000 personas-año). Los autores del estudio no reportaron la frecuencia de eventos derivados de la intervención.

#### **Efectividad de la tamización cervical: citología convencional frente a no intervención**

Una revisión sistemática de la literatura (18) (AMSTAR 2 confianza críticamente baja) evaluó la efectividad de la tamización cervical con citología convencional frente a no intervención, como estrategia de cribado. Los autores de la revisión identificaron treinta estudios no aleatorios controlados con 48.861 participantes con un rango de edad de 25 a 65, habitantes de países de bajos, medianos y altos

ingresos. Evidencia de muy baja calidad sugiere que, cuando se compara frente a no intervención, el uso de la citología convencional quizás disminuye la incidencia

de cáncer de cérvix (OR 0.33, IC95% 0.26 a 0.40), sin que el análisis de subgrupos mostrara diferencias aparentes acorde al tipo histológico (adenocarcinoma OR 0.46; IC 95% 0.34 a 0.61 versus otros subtipos OR 0.31; IC 95% 0.24 a 0.40) o cuando el análisis se restringió a estudios de alta calidad metodológica (Newcastle-Ottawa > 6; OR 0.30; IC 95% 0.22 a 0.39). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgo y en la consistencia de los resultados.

#### **Efectividad de la tamización cervical con citología convencional o prueba de VPH: seguimiento a 8 años**

Una revisión sistemática de la literatura (19) (131.746 participantes; AMSTAR 2: confianza moderada) evaluó la efectividad de implementar un programa de tamización cervical basado en citología convencional o en detección del virus del papiloma humano. El cribado se instauró en el distrito de Osmanabad, estado de Maharashtra, India (incidencia cáncer cervical de 37.47 casos por cada 10.000 personas y tasa de mortalidad específica de 20.32 casos por cada 10.000 personas) y reclutó mujeres sanas, no gestantes, con rango de edad 30 a 59 años, que estaban o habían estado casadas. Todas las participantes se caracterizaron por tener útero intacto, sin prolapso.

La intervención consistió en ofrecer tamización en una sola ronda con prueba de ADN-VPH o citología convencional, seguido de una fase de 8 años de observación. Las muestras para VPH y de citología fueron recolectadas por auxiliares de enfermería entrenadas. La prueba de VPH (captura híbrida II), se consideró positiva cuando se detectó uno o más serotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), en tanto que el hallazgo de atipia de células escamosas de significado indeterminado o de lesiones de mayor grado (ASCUS+), se consideró como anormal (Bethesda 1991). Todas las participantes con resultado anómalo en la etapa de cribado fueron remitidas para colposcopia, biopsia y tratamiento. La colposcopia informó los resultados como hallazgos normales, inflamación, probables lesiones precancerosas de bajo o alto grado o cáncer invasor. A las mujeres con hallazgos colposcópicos de lesiones de bajo o alto grado

se les ofreció crioterapia inmediatamente después de la biopsia dirigida. Para el grupo control, no se ofreció ninguna prueba de tamización, pero se les informó a las mujeres cómo acceder al programa de cribado en los hospitales locales.

Evidencia de moderada calidad sugiere que, cuando se compara frente al grupo control, la implementación de un programa de tamización cervical probablemente reduce la mortalidad por cáncer de cuello uterino a 8 años (Riesgo Relativo (RR) RR 0.65 IC 95% 0.47 a 0.90; 13.29 versus 20.32 casos por cada 10.000 personas) y la incidencia de cáncer cervical estadio II o superior (RR 0.56 IC 95 0.41 a 0.75; 14.65 versus 26.04 casos por cada 10.000 personas). Reducción sobre la mortalidad, que fue consistente para ambas estrategias de cribado, cuando un análisis de subgrupos comparo el efecto de ambas intervenciones ([tamización con VPH Razón de Peligro (HR) 0.52, IC 95% 0.33 a 0.82 vs citología convencional HR 0.89 IC 95% 0.62 a 1.28;  $p > 0.05$  para análisis de subgrupos]). La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en el riesgo de sesgo para los estudios incluidos.

#### **Efectividad de la tamización con VPH comparado con citología: seguimiento 3 a 8 años**

Una revisión sistemática de la literatura (19) (124.260 participantes; AMSTAR 2: confianza moderada) recuperó dos ensayos clínicos controlados en donde se comparó la efectividad de implementar un programa de tamización cervical basado en la detección del virus del papiloma humano frente al uso de citología convencional. El primer estudio, reclutó mujeres no gestantes de 30 a 59 años, sin antecedente de cáncer, con útero intacto (Osmanabad, India), en quienes se realizó prueba de captura híbrida II para la detección de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Las participantes con resultado positivo durante la prueba de VPH, fueron remitidas para colposcopia, biopsia y tratamiento. La colposcopia informó los resultados como hallazgos normales, inflamación, probables lesiones precancerosas de bajo o alto grado o cáncer invasor y siempre se realizó biopsia de las áreas sospechosas. Por su parte, al grupo control se le

realizó citología convencional la cuál informó sus resultados acordes al sistema Bethesda 1991. Las mujeres con resultado positivo en la citología (atipia de células escamosas de significado indeterminado o con lesiones de mayor grado [ASCUS+]) fueron referidas a colposcopia, biopsia y tratamiento. Para ambos grupos, a toda mujer con hallazgo colposcópico sugestivo de lesión de bajo o alto grado, se le realizó crioterapia inmediatamente después de la biopsia.

El segundo ensayo clínico, incluyó población general de 25 a 65 años sin ningún tipo de restricción específica (Finlandia). La tamización fue realizada por enfermeras capacitadas quienes tomaron las muestras; un cito técnico revisó todas las pruebas de detección y remitió cualquier hallazgo anormal a un citopatólogo. Se derivó a colposcopia y biopsia a las pacientes cuya citología reportó lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o peor (LIEBG+), en tanto que, ante el hallazgo de un resultado limítrofe (atipias de células escamosas de significado indeterminado [ASC-US] o anomalía citológica reactiva, o ambas), se aconsejó cribado estrecho, lo que implica tamización repetida de 12 a 24 meses. A las participantes con resultado negativo en la colposcopia e histología, también se les aconsejó vigilancia estrecha y siempre que se documentó dos o más citologías con resultado limítrofe, se derivaron de nuevo a colposcopia. El umbral para el tratamiento en el programa finlandés es el hallazgo de una lesión NIC I. En Finlandia, las lesiones NIC I en mujeres de 30 años o más son tratadas, pero las mujeres menores de 30 años son seguidas sin tratamiento. En cuanto a la intervención, esta fue la detección primaria de ADN-VPH (captura híbrida II) con citología de triage. En las mujeres con un resultado negativo de VPH, no se realizó citología y la próxima invitación para tamización se programó a cinco años como en el programa basado en citología. Por el contrario, si el resultado de la prueba para VPH fue positivo, la citología se implementó con un método de clasificación para decidir el manejo. El citotécnico y, posteriormente, el citopatólogo llevaron a cabo el triage citológico como en el brazo control. En el protocolo de detección del VPH, cualquier decisión de remisión inmediata a colposcopia, se basó en un hallazgo citológico claramente positivo. En casos de citología límite, se recomendó



vigilancia estrecha. También se recomendó el seguimiento estrecho si el resultado del VPH fue positivo, pero el resultado del triaje citológico fue negativo. Al igual que para el grupo control, las mujeres fueron derivadas a colposcopia después de dos o más hallazgos limítrofes en el triaje citológico o después de tres resultados positivos consecutivos de pruebas de VPH incluso si la citología era normal.

Evidencia de moderada calidad sugiere que, cuando se compara frente al uso de citología convencional, la tamización primaria basada en VPH, probablemente reduce la mortalidad por cáncer de cuello uterino (Razón de Riesgo (RR) 0.59 IC 95% 0.39 a 0.91; 9.96 versus 16.84 por cada 10.000 personas) y la incidencia de cáncer invasor (RR 0.78 IC 95 0.62 a 0.98; 20.51 versus 26.18 por cada 10.000 personas). Los autores del estudio no reportaron la frecuencia de eventos adversos asociados al cribado. La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en el riesgo de sesgo para los estudios incluidos.

#### **Tamización cervical con Cotest comparado con citología: seguimiento 6 a 8 años**

Una revisión sistemática de la literatura (20) (123,027 participantes; AMSTAR 2: confianza moderada) recuperó cuatro ensayos clínicos controlados en donde se comparó la efectividad de implementar un programa de tamización cervical basado en el uso simultáneo de citología y detección del virus del papiloma humano (Cotest) frente al uso de citología convencional o de base líquida. Los programas de cribado se desarrollaron en Italia, Suecia, Holanda y Reino Unido e incluyeron mujeres no gestantes de 20 a 64 años, con útero intacto y sin antecedentes de tratamiento previo por NIC durante los últimos dos a cinco años previos al estudio. En términos generales, a las mujeres asignadas al grupo de intervención se les realizó durante la tamización de ingreso la prueba de ADN-VPH (captura híbrida II ó reacción de cadena de la polimerasa) acompañada de citología convencional o en base líquida. Finalmente, a las mujeres asignadas al grupo control, se les ofreció citología en base líquida o convencional, siendo remitidas a colposcopia acorde a los criterios previamente mencionados para el brazo de intervención. Para mayor detalle de los estudios incluidos, ver tabla adjunta.



Tabla 01. Características de los Estudios Incluidos				
	SWEDSCREEN	NTCC	POBASCAM	ARTISTIC
<b>Número de participantes incluidas aleatoriamente</b>	Grupo intervención: 6257 Grupo Control: 6270	Grupo intervención: 47369 Grupo Control: 47001	Grupo intervención: 22197 Grupo Control: 22292	Grupo intervención: 18816 Grupo Control: 6262
<b>Edad objetivo de admisión (años)</b>	32 – 38	25 -60	29 – 61	20 – 64
<b>Lugar y Fecha de incorporación al estudio</b>	En cinco regiones de Suecia entre mayo de 1997 y noviembre de 2000	En nueve zonas de Italia entre marzo de 2002 y diciembre de 2004	En los Países Bajos entre enero de 1999 y septiembre de 2002	En la región del Gran Manchester (Reino Unido) entre julio de 2001 y septiembre de 2003
<b>Criterios de Inclusión</b>	Las mujeres incorporadas en los cuatro ensayos no se habían sometido a histerectomía y asistían a programas de tamización rutinario en el marco de programas organizados de base poblacional.			
<b>Criterios de exclusión</b>	No se utilizaron criterios de exclusión	Si estaban embarazadas o habían sido tratadas por NIC en los 5 años anteriores	Si se les había detectado NIC2+ o una citología anormal en los 2 años anteriores	No se utilizaron criterios de exclusión
<b>Prueba primaria en el grupo Intervención</b>	VPH (PCR) y citología convencional	<b>Fase 1:</b> VPH (captura híbridos 2) y citología de base líquida <b>Fase 2:</b> VPH solo (captura híbrida 2) <i>Punto de corte CH2: 1 µg/L</i>	VPH (PCR) y citología convencional	VPH (captura híbridos 2) y citología de base líquida  <i>Punto de corte CH2: 1 µg/L</i>
<b>Prueba primaria en el grupo de control</b>	Citología convencional	Citología convencional	Citología convencional	Citología de base líquida
	En la mayoría de los centros, las mujeres con ASC-US+ eran remitidas a colposcopia, mientras que, en los otros centros, la opción de repetir la citología a los 12 meses se ofreció como alternativa.		Las mujeres con discariosis límite o leve (correspondiente a ASC-US o LIEBG en el sistema de Bethesda 2001) eran remitidas para una segunda citología a los 12 meses	
<b>Prueba en la ronda 2 de tamización y posteriores</b>	En ambos grupos; citología convencional	En ambos grupos: Citología convencional	En la ronda 2 en ambos grupos: VPH (PCR) y citología convencional En la ronda ≥3 en ambos grupos: Citología convencional	En la ronda 2 en ambos grupos: igual a la prueba primaria de la ronda 1 A partir de la ronda 3 en ambos grupos: citología
<b>Manejo de mujeres con VPH positivo</b>	Triaje citológico*	Colposcopia (en fase 2 y en mujeres ≥35 años en fase 1). Triaje citológico* (en mujeres de 25 a 34 años en la fase 1)	Triaje citológico*	Triaje citológico*

Intervalo de tamización para las mujeres con resultado negativo (años)	3	3	5	3
<p>* Si la citología era positiva (ASCUS+), las mujeres eran remitidas inmediatamente a colposcopia. Si la citología era negativa, se invitaba a las mujeres a repetir la prueba de VPH 12 meses después; si la infección persistía, se remitía a colposcopia. Este enfoque se denomina "triaje citológico". Las mujeres con NIC2 o con hallazgos histológicos más graves en la colposcopia fueron remitidas a tratamiento. Casi todas las intervenciones descritas se concluyeron en un plazo de 2 a 5 años a partir del reclutamiento.</p>				

Evidencia de moderada calidad sugiere que, cuando se compara frente a la citología, la tamización basada en Cotest probablemente detecta un mayor número de lesiones de alto grado (NIC2+) durante el cribado inicial (Riesgo Relativo (RR) 1.52 IC 95% 1.15 a 2.00; 128.7 versus 67.4 por cada 10.000 personas) a expensas de una menor frecuencia de detección durante la segunda ronda de tamización (RR 0.57 IC 95% 0.39 a 0.91; 241.3 versus 346.6 por cada 100.000 personas), sin una aparente diferencia en la incidencia acumulada de lesiones de alto grado al término de seguimiento (RR 1.19 IC 95% 0.94 a 1.50; 150.0 versus 100.4 por cada 10.000 personas, seguimiento de 6 a 8 años). Los autores del estudio no reportaron la frecuencia de eventos derivados de la intervención. La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la consistencia de los resultados.

### **Tamización con ADN-VPH en muestras autorecolectadas por mujeres inasistentes a tamización regular.**

Una revisión sistemática de la literatura (21) (253.546 participantes, AMSTAR 2: confianza moderada) evaluó la efectividad de implementar un programa de tamización cervical basado en autotoma. La estrategia, se desarrolló en países de altos y medianos ingresos e incluyó mujeres de 25 a 69 años que nunca habían sido tamizadas, usuarias de forma irregular o que no acudían a la cita de cribado, pese al envío de múltiples recordatorios. El acceso a los equipos de autotoma se realizó por medio de correo, campañas comunitarias, sistema "puerta a puerta" o a través del método "optativo". En los estudios de "correo", se envió al domicilio de todas las mujeres no adherentes, un equipo de auto muestreo para que toda vez realizada la recolección de la muestra, esta fuera enviada a vuelta de correo o se entregara en el centro de salud más cercano. En los estudios de "campaña comunitaria", la entrega del equipo se desarrolló en el marco de una actividad educativa a la cual se convocó previamente, en asocio con los medios de comunicación; cuando se trató del sistema "puerta a puerta", un equipo de salud entregó a cada mujer el

aditamento para que realizara la toma de la muestra en su hogar o sitio de trabajo, mientras que el personal de salud esperaba la entrega del sistema con el espécimen. Finalmente, el sistema “optativo” consistió en que, la participante que deseaba realizar el cribado debía acudir al centro de salud más cercano para la entrega del equipo. En todos, los casos, el instrumento de recolección consistió en hisopos de algodón o de dacrón, tampones o cito cepillos. La prueba de VPH procesada fue captura híbrida II o PCR y se consideró positiva cuando se detectó uno o más serotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68).

A las participantes con resultado anómalo en la tamización, se le ofreció remisión directa a colposcopia o triage con citología y en solo un ensayo, se implementó la aproximación “ver y tratar”. Finalmente, al grupo control se le entregó un recordatorio que señalaba la importancia de asistir al programa de tamización en la institución de salud más cercana. Evidencia de baja calidad sugiere que, quizás la frecuencia de detección de CIN2+ es similar entre los grupos (RR 1,13, IC95% 0,63 a 2,04) cuando se trata de mujeres efectivamente tamizadas. La frecuencia de participación fue mayor para el grupo de auto toma (2.3 veces más IC95% 1.86 a 2.91 entrega por correo; 2.5 veces más IC 95% 1.67 a 3.99 durante “campaña comunitaria” y de 2.0 veces más IC95% 0.66 a 6.15 en el sistema “puerta a puerta”) excepto cuando se trató del método “optativo” (1.22 veces IC 95% 0.93 a 1.61). Adicionalmente, la revisión informó que el 0.7% (IC 95% 0.4% a 1.0%) de las muestras auto recolectadas fueron insatisfactorias, con una frecuencia agrupada de resultados positivos cercana al 11% (IC95% 9.8% a 12.4%). La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgo, la consistencia y la precisión de los resultados.

### **Tamización primaria con VPH más triage con citología comparada con Citología más triage con VPH, seguimiento a 48 meses**

Un ensayo clínico controlado (22) (18.948 participantes; Calidad evidencia moderada: serias limitaciones en la precisión de los resultados) evaluó la efectividad de la tamización primaria con VPH frente al cribado primario con citología de base líquida para la detección de lesiones preneoplásicas del cérvix. El programa de tamización se implementó en 224 centros de atención primaria de Canadá (tasa de incidencia de cáncer cervical de 5.7 por cada 100.000 personas-año y tasa de mortalidad específica de 1.7 por cada 100.000 personas-año) y reclutó mujeres inmunocompetentes, no gestantes, con rango de edad de



25 a 65 años. Se excluyeron pacientes con antecedentes de NIC2+ en los últimos 5 años, historia de carcinoma invasor del cervical o con histerectomía total.

A las pacientes asignadas al brazo de la intervención, se les realizó tamización primaria con ADN-VPH seguida por citología en base líquida (CBL) en caso de resultado positivo. Si el VPH fue positivo y la CBL negativa, las mujeres fueron reevaluadas a los 12 meses con Cotest (VPH y CBL), siendo derivadas para colposcopia, si la prueba de VPH o la CBL ( $\geq$  células escamosas atípicas de significado indeterminado [ASCUS+]) arrojaba un resultado positivo al término de este periodo. Si, por el contrario, tanto el VPH como la CBL eran negativas a los 12 meses, se recomendó cribado a los 48 meses. Si el resultado de la CBL basal fue ASCUS+, las pacientes se derivaron para colposcopia y manejo inmediato. La prueba de VPH que se realizó fue Captura Híbrida 2, que detecta ADN-VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68).

En cuanto al grupo control, se realizó cribado primario basado en CBL seguido por ADN-VPH para mujeres con reporte citológico de ASCUS. Si la paciente tenía una CBL con ASCUS y una prueba de VPH positiva al comienzo del estudio, fue derivada para una colposcopia inmediata. Las mujeres con resultado basal ASCUS y VPH negativo, fueron citadas de nuevo para CBL a los 12 meses, siendo remitidas a colposcopia, si su resultado fue ASCUS+. Las participantes con lesiones basales intraepiteliales escamosas de bajo grado o resultados mayores (LIEBG+), fueron derivadas para colposcopia y tratamiento inmediato. La tamización continuó con CBL en 24 meses, si el resultado de la evaluación inicial fue negativo, cerrando el periodo de observación a los 48 meses con Cotest (VPH y CBL). Los resultados anormales de la prueba de citología se remitieron a un citopatólogo para su interpretación final y la presentación de informes.

Evidencia de moderada calidad sugiere que, cuando se compara frente al grupo control, la tamización primaria con ADN-VPH, probablemente incrementa la tasa de detección de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o mayor (NIC2+) a 12 meses (Riesgo Relativo (RR) 1.61 IC 95% 1.24 a 2.09; 15.4 versus 9.6 por cada 1.000 personas para primera ronda) a expensas de una menor tasa de detección a 48 meses (RR 0.47 IC 95% 0.34 a 0.67; 5.0 versus 10.0 por cada 1.000 personas para segunda ronda), incluso si se trata de mujeres con prueba de ingreso negativa (RR 0.36 IC 95% 0.24 a 0.54; 3.6 versus 10.0 por cada 1.000 personas para segunda ronda). La incidencia acumulada de NIC2+ a 48 meses



fue similar entre los grupos (RR 1.01 IC 95% 0.83 a 1.23; 20.4 versus 20.2 por cada 1.000 personas), lo que sugiere poca o ninguna diferencia en términos de sobre diagnóstico. Finalmente, la tasa de derivación a la colposcopia en el grupo de intervención fue significativamente mayor para la primera ronda (intervención: 57.0 [IC 95%, 52.5- 61.9] vs control: 30.8 [IC 95%, 27.5-34.5]), pero menor a los 48 meses para todas las edades (intervención: 49,2 [IC 95%, 45,0-53,7]; control: 70,5 [IC 95%, 65,5-75,8]), con una tasa acumulada de remisión similar entre ambos grupos (intervención: 106.2 [IC 95%, 100.2-112.5]; control: 101.5 [IC 95%, 95.6-107.8]) al término del seguimiento.

## 5. DISCUSIÓN

El resumen de la evidencia recuperada, las estrategias de tamización, el impacto de cada una de las estrategias y la calidad de esta evidencia se muestra en el anexo 11.

La OMS ha propuesto una estrategia global para la eliminación del cáncer de cuello uterino mediante la implementación de la estrategia 90-70-90: el 90% de las niñas vacunadas con dos dosis de la vacuna contra el VPH a la edad de 15 años. (prevención primaria), el 70% de las mujeres examinadas mediante una prueba de detección de alto rendimiento a la edad de 35 y 45 años. (prevención secundaria) y 90% de las mujeres detectadas con lesiones cervicales para recibir tratamiento y atención (prevención terciaria) (23). Se sabe que la experiencia de esta estrategia en los países de ingresos bajos y medianos es muy variable, por esta razón consideramos importante evaluar la aplicabilidad de los diferentes métodos de detección de lesiones precursoras de cáncer de cérvix en nuestro país, teniendo en cuenta las características de nuestra población y el estado socioeconómico del país, partiendo del análisis de la literatura revisada encontramos lo siguiente:

### **Test ADN VPH como estrategia de tamización para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix**

**Efectividad:** Un programa de ver y tratar basado en prueba ADN VPH quizás reduce la incidencia de lesiones de alto grado en 77% y 63% a los seis y a los doce meses respectivamente. La tamización basada en VPH probablemente reduce la mortalidad por cáncer de cuello uterino a 8 años en 48% y la incidencia de cáncer cervical en estadio II o superior en 53%.

**Efectos indeseables:** Se reporta aumento de la descarga vaginal en 40% sin que se vea impactados la hospitalización, el dolor abdominal o la perturbación de la vida sexual.

### **Citología como estrategia de tamización para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix**

**Efectividad:** La citología convencional quizás disminuye la incidencia de cáncer de cérvix en 67%, independiente del tipo histológico (adenocarcinoma versus otros subtipos). La implementación de un programa de tamización cervical basado en citología probablemente



reduce la mortalidad por cáncer de cuello uterino a 8 años en 35% y la incidencia de cáncer cervical estadio II o superior en 44% (25). La reducción de la mortalidad es consistente cuando se realiza tamización con pruebas de ADN VPH (disminución de 48%) o citología (disminución de 11%). Cuando se compara frente a la citología, la tamización basada en Cotest probablemente detecta un 52% más de lesiones de alto grado (NIC2+) durante el cribado inicial a expensas de una menor frecuencia de detección durante la segunda ronda de tamización (43%), sin una aparente diferencia en la incidencia acumulada de lesiones de alto grado al término de seguimiento. Seguimiento de 6 a 8 años.

**Efectos indeseables:** Aumento del 40% en la descarga vaginal sin impacto en la hospitalización, el dolor abdominal o la perturbación de la vida sexual.

### **VIA-VILI como estrategia de tamizaje para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix.**

**Efectividad:** Es incierto el efecto de la inspección visual y de la citología vaginal sobre la mortalidad por cáncer de cuello uterino a 8 años, la incidencia de cáncer cervical en estadio II o superior o sobre la incidencia global de cáncer cervical. La tamización con VIA quizás reduce la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino a 12 años en 32%, con poca o ninguna diferencia en la tasa de incidencia por cáncer de cérvix a 12 años.

**Efectos indeseables** se evidencia un aumento del 38% en la frecuencia de descarga vaginal, sin diferencias aparentes en términos de la frecuencia de hospitalización o de perturbación de la vida sexual.

### **ADN-VPH por autotoma como estrategia de tamizaje para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix.**

**Efectividad:** Comparado con las muestras tomadas por el personal de salud, la frecuencia de detección de CIN2+ es similar en las mujeres que auto recolectan la muestra para ADN VPH. La frecuencia de participación en los programas de tamización es del doble para el grupo de auto toma si el kit es enviado por correo o en la casa de las mujeres y de casi cuatro veces más si el kit es entregado en “campañas comunitarias”.

**Efectos indeseables** La revisión informó que el 0.7% de las muestras auto recolectadas fueron insatisfactorias, con una frecuencia agrupada de resultados positivos cercana al 11% (IC 95% 9.8% a 12.4%). se evidencia un aumento del 40% en la frecuencia de descarga vaginal, sin diferencias aparentes en términos de la frecuencia de hospitalización o de perturbación de la vida sexual

### **Citología como estrategia de clasificación diagnóstica (triage) en mujeres con prueba de tamización primaria positiva, para la detección de lesiones preneoplásicas de cérvix.**

**Efectividad** Cuando se compara frente al grupo control (tamización primaria basado en CBL seguido por ADN-VPH para mujeres con reporte citológico de ASCUS), la tamización primaria con ADNVPH y citología de triage, probablemente incrementa la tasa de detección de NIC2+ a 12 meses en un 61% a expensas de un 53% menos en la tasa de detección a 48 meses, incluso si se trata de mujeres con prueba de ingreso negativa.

**Efectos indeseables:** La incidencia acumulada de NIC2+ a 48 meses fue similar entre los grupos tamización primaria con ADNVPH y citología de triage vs tamización primaria basado en CBL seguido por ADN-VPH para mujeres con reporte citológico de ASCUS+, lo



que sugiere poca o ninguna diferencia en términos de sobre diagnóstico. Finalmente, la tasa de derivación a la colposcopia en el grupo de intervención fue significativamente mayor para la primera ronda (intervención: 57.0 vs control: 30.8), pero menor a los 48 meses para todas las edades (intervención: 49,2; control: 70,5), con una tasa acumulada de remisión similar entre ambos grupos al término del seguimiento.

## 6. CONCLUSIÓN

Según los hallazgos en la revisión de la literatura los autores concluyen que implementar un programa de tamización primaria basado en la prueba ADN-VPH, con el objetivo de disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino en mujeres de 25 a 65 años es la intervención más segura y efectiva, adicionalmente se evidencia que mujeres con prueba ADN-VPH negativa en la primera ronda de tamización se benefician de continuar el seguimiento con una nueva prueba de ADN-VPH a los 5 años de la primera ronda. De no ser factible la tamización primaria con pruebas basadas en ADN-VPH se recomienda el uso de la citología como alternativa para la detección de lesiones preneoplásicas del cérvix con su respectivo seguimiento a los 3 años en caso de que esta sea negativa.

Para las pacientes en zonas geográficas de difícil acceso a los servicios de salud cuando no sea posible la tamización primaria basada en pruebas ADN-VPH o citología la evidencia apoya la aplicación de la estrategia de ver y tratar con inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI) en mujeres de 25 a 50 años. Para mujeres con difícil acceso a los servicios de salud o no adherentes a los programas de tamización se apoya realizar prueba de ADN-VPH por autotoma.

Finalmente es importante resaltar la importancia del uso de la citología como estrategia de clasificación diagnóstica (triage) en las mujeres con prueba de ADN-VPH positiva durante la primera ronda de tamización. Todas estas estrategias han evidenciado un impacto positivo a nivel de la disminución de la Incidencia de lesiones de alto grado definido como NIC 2+, la incidencia de carcinoma invasor y mortalidad por cáncer de cérvix.

## 7.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020 Feb;8(2):e191–203.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021 Aug 15;149(4):778–89.
3. Sawaya GF, Smith-McCune K, Kuppermann M. Cervical Cancer Screening. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):2018.
4. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 Feb;47:2–13.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para pacientes y cuidadores. Colombia 2014.
6. Colombia. Ministerio de la Protección Social., Carrasquilla Gutiérrez Gabriel, Colciencias., Fundación Santa Fe de Bogotá. Centro de Estudios e Investigación en Salud., Universidad de Harvard. Escuela de Salud Pública. Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral : en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Colciencias; 2010.
7. Julian P. T. Higgins (Editor) JT (Editor), JC (Associate EMC (Associate ETL (Associate EMJP (Associate EVAW (Associate E. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2nd Edition.
8. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. 2018;
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ [Internet]*. 2017 Sep 21 [cited 2021 Dec 14];358:4008. Available from: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ [Internet]*. 2019 Aug 28 [cited 2021 Dec 14];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
11. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [gradepro.org](http://gradepro.org).

12. Broek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Dec 14];64(5):669–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210357/>
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2008 Apr 26 [cited 2021 Dec 14];336(7650):924–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
14. Denny L, Kuhn L, de Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2005 Nov 2 [cited 2021 Dec 14];294(17):2173–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264158/>
15. Sankaranarayanan R, Esmey 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 (London, England)* [Internet]. 2007 Aug 4 [cited 2021 Dec 14];370(9585):398–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17679017/>
16. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 Apr 2 [cited 2021 Dec 14];360(14):1385–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339719/>
17. Shastri SS, Mitra I, Mishra GA, Gupta S, Dikshit R, Singh S, et al. Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai, India. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 14];106(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24563518/>
18. Meggiolaro A, Unim B, Semyonov L, Miccoli S, Maffongelli E, la Torre G. The role of Pap test screening against cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinica Terapeutica*. 2016;167(4):124–39.
19. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews* [Internet]. 2013 May 24 [cited 2021 Dec 14];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706117/>
20. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Kee Fung MF, Gzik D, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 14];34(5):443–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555137/>
21. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* [Internet]. 2018 Dec 5 [cited 2021 Dec 14];363:4823. Available from: <https://www.bmj.com/content/363/bmj.k4823>

22. Ogilvie GS, van Niekerk D, Kraiden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2021 Dec 14];320(1):43–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29971397/>
23. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2021 Dec 14];155(S1):28–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13865>

## 8. GLOSARIO

**Prueba ADN-VPH:** pruebas para detectar los tipos de VPH de alto riesgo que tienen más probabilidades de causar cáncer de cuello uterino buscando fragmentos de su ADN en las células del cuello uterino. se puede realizar mediante dos tecnologías

**HC2:** Ensayo de hibridación de ácidos nucleicos in vitro con amplificación de la señal que utiliza la quimioluminiscencia en microplaca para la detección cualitativa del ADN de tipos de bajo riesgo y de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) en muestras cervicouterinas.

**PCR:** amplificación del ADN diana mediante la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de vph, serotipos de alto riesgo.

**Inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI):** es una prueba sencilla que combina procedimientos para la tamización y tratamiento de lesiones precursoras de cáncer de cérvix.

**VÍA:** Consiste en realizar un examen ginecológico mediante el uso de un espéculo vaginal durante el cual se aplica ácido acético (3-5%) en el cuello uterino, el tejido anormal se observa temporalmente blanco cuando se expone al ácido acético.

**VILI:** Utiliza yodo de Lugol en lugar de ácido acético.

**ADN-VPH por autotoma:** consiste en autotoma de muestra cervico-vaginal mediante hisopos, cepillos o tampones y posterior análisis para identificar presencia de ADN VPH de alto riesgo

**Genotipificación para ADN VPH:** detección de DNA de VPH 16 y 18 en muestras cervicales

**Triage:** prueba que se usa luego de una prueba primaria de tamización positiva para identificar las pacientes que deben ser remitidas a colposcopia.

“Ver y tratar”: Escisión con asa de radiofrecuencia y anestesia local de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado visible durante la colposcopia para disminuir el número de visitas y garantizar el tratamiento oportuno

## 9. ANEXOS

### Estrategia de tamizar y tratar a base de VPH o inspección visual con ácido acético: seguimiento a 12 meses

Autor(es): GDG

Pregunta: se debería utilizar una estrategia de tamizar y tratar basada en ADN - virus del papiloma humano (VPH) comparado con evaluación tardía para la detección de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado o cáncer de cuello uterino <sup>abcd</sup>

Configuración: pacientes ambulatorios

Bibliografía: Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294(17):2173-2181. doi:10.1001/jama.294.17.2173

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Estrategia de tamizar y tratar basada en ADN VPH	Evaluación tardía	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Incidencia de lesión cervical de alto grado (seguimiento: media 6 meses; evaluado con: biopsia/histopatología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	serio <sup>g</sup>	ninguno	15/2163 (0.7%)	66/2165 (3.0%)	RR 0.23 (0.13 a 0.40) <sup>h</sup>	23 menos por 1000 (de 27 menos a 18 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------------	--	----------------------	---------

**Incidencia de carcinoma invasor (seguimiento: media 6 meses; evaluado con: biopsia/histopatología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>g</sup>	ninguno	0/2163 (0.0%)	1/2165 (0.0%)	no estimable <sup>h</sup>	0 más por 1000 (de 0 más a 0 más)	⊕⊕○ ○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------	-----------------------------------	------------------	---------

**Incidencia de lesión cervical de alto grado (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: biopsia/histopatología)**

1	ensayos aleatorios	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	serio <sup>i</sup>	ninguno	10/2163 (0.5%)	27/2165 (1.2%)	RR 0.37 (0.18 a 0.76) <sup>h</sup>	8 menos por 1000 (de 3 menos a 10 menos)	⊕⊕○ ○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------------	--	------------------	---------

**Incidencia de carcinoma invasor (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: biopsia/histología)**

1	ensayos	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>j</sup>	ninguno	1/2163 (0.0%)	1/2165 (0.0%)	RR 0.99 (0.06)	0 menos por	⊕○ ○○	CRÍTICO
---	---------	--------------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	---------------	---------------	----------------	-------------	----------	---------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Estrategia de tamizar y tratar basada en ADN VPH	Evaluación tardía	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
	aleatorios								a 15.84) <sup>h</sup>	<b>1000</b> (de 0 menos a 7 más)	MUY BAJA	

**Eventos adversos (seguimiento: media 6 meses; evaluado con: hospitalización)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>k</sup>	ninguno	4/2163 (0.2%)	4/2165 (0.2%)	RR <b>1.00</b> (0.25 a 3.99) <sup>h,l</sup>	<b>0 menos por 1000</b> (de 1 menos a 6 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	------------------	------------------	--	--	--	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

### Explicaciones

a. Población: Se trata de mujeres nunca tamizadas, no embarazadas de 35 a 65 años. Se realizó en un país en vía de desarrollo, Khayelitsha, Sudáfrica. Se excluyeron mujeres con lesiones sospechosas de cáncer, lesiones extensas acetoblancas (70% en el cérvix) o que comprometían el canal endocervical. También se excluyeron pacientes en quienes no fuera posible realizar crioterapia debido a atrofia severa, pólipos, cérvix distorsionado o no visualizado correctamente.

b. Intervención: Virus Papiloma Humano (VPH): Una enfermera entrenada, realizó la especuloscopia y la inspección visual con ácido acético (VIA) obteniendo la muestra cervical para VPH de alto riesgo (captura Híbrida 2). Todas las mujeres con resultados positivos para la prueba de ADN-VPH recibieron crioterapia. La crioterapia se realizó con óxido nítrico y una unidad crio quirúrgica implementando dos congelaciones de 3 minutos.

c. Comparación: No intervención.

d. Desenlaces: A los 6 meses de seguimiento, la colposcopia fue realizada por un médico enmascarado a la asignación y a la información clínica. A todas las lesiones acetoblancas se les realizó biopsia y todas las mujeres, independientemente de si se observó una lesión o no, se sometieron a un legrado endocervical. Las mujeres con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado o cáncer (NIC 2+) fueron tratadas de forma apropiada. La evaluación y el tratamiento de las mujeres que quedaron embarazadas durante el estudio se pospuso hasta 3 meses postparto. Todas las mujeres que tenían resultados positivos de la prueba de ADN-VPH en el momento del reclutamiento y aquellas con resultados negativos de la prueba de ADN-VPH fueron programadas para una nueva colposcopia a los 12 meses. Las biopsias fueron procesadas en la Universidad de Columbia y evaluadas por un patólogo enmascarado a la asignación.

e. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serías limitaciones en el dominio datos incompletos para evaluación a 12 meses.

f. Caracterización de la población: La edad promedio de las participantes fue 43 años, 96% de las mujeres eran multiparas. El 34% tuvo más de 5 compañeros sexuales. El 34% tenía más de 16 años al momento de su primera relación sexual. El 50% estaban casadas. El 46% tenía nivel educativo bachillerato o menos.

g. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serías limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por punto crítico del intervalo de confianza esperado OR 4.40 [3.33,5.55].

h. En el grupo 467 (22%) de las participantes requirieron colposcopia y crioterapia.

i. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serías limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por puntos críticos del intervalo de confianza esperado OR 2.70 [2.03,6.23].

j. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serías limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por los puntos críticos del intervalo de confianza esperado OR 0.99 [0.06,15.84].

k. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serías en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por puntos críticos del intervalo de confianza esperado OR 1.00 [0.75,2.00].

l. Otros eventos adversos: Sangrado genital RR 1.01 [0.82,1.23]; Flujo vaginal RR 1.40 [1.28;1.54]; Dolor abdominal RR 1.05 [0.94,1.18]; Reinicio vida sexual RR 0.94 [0.90,0.99].

**Autor(es):** GDG

**Pregunta:** se debería utilizar una estrategia de tamizar y tratar basada en inspección visual con ácido acético (VIA) comparado con evaluación tardía para la detección de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado o cáncer de cuello uterino<sup>abcd</sup>

**Configuración:** pacientes ambulatorios

**Bibliografía:** Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294(17):2173-2181. doi:10.1001/jama.294.17.2173

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	inspección visual con ácido acético (VIA)	evaluación tardía	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Incidencia de lesión cervical de alto grado (seguimiento: media 6 meses; evaluado con: biopsia/histopatología)**

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	inspección visual con ácido acético (VIA)	evaluación tardía	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	serio <sup>g</sup>	ninguno	43/2227 (1.9%)	66/2165 (3.0%)	RR 0.63 (0.43 a 0.93)	11 menos por 1000 (de 2 menos a 17 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO

**Incidencia de carcinoma invasor (seguimiento: media 6 meses; evaluado con: biopsia/histopatología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>h</sup>	ninguno	0/2227 (0.0%)	66/2165 (3.0%)	no estimable	0 más por 1000 (de 0 más a 0 más)	⊕⊕○ ○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	---------------	----------------	--------------	-----------------------------------	------------------	---------

**Incidencia de lesión cervical de alto grado (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: biopsia/histopatología)**

1	ensayos aleatorios	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	serio <sup>h</sup>	ninguno	11/2227 (0.5%)	27/2138 (1.3%)	RR 0.39 (0.19 a 0.79)	8 menos por 1000 (de 3 menos a 10 menos)	⊕⊕○ ○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	------------------	---------

**Incidencia de carcinoma invasor (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: biopsia/histopatología)**

1	ensayos aleatorios	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>h</sup>	ninguno	0/2227 (0.0%)	1/2165 (0.0%)	no estimable	0 más por 1000 (de 0 más a 0 más)	⊕○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	---------------	---------------	--------------	-----------------------------------	---------------------	---------

**Eventos adversos (seguimiento: media 6 meses; evaluado con: hospitalización)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>i</sup>	ninguno	5/2227 (0.2%)	4/2165 (0.2%)	RR 1.22 (0.33 a 4.52) <sup>j</sup>	0 menos por 1000 (de 1 menos a 4 más)	⊕○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	---------------	---------------	------------------------------------	---------------------------------------	---------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

a. Población: se trata de mujeres nunca tamizadas, no embarazadas de 35 a 65 años. Se realizó en un país en vía de desarrollo, Khayelitsha, Sudáfrica. Se excluyeron mujeres con sospecha de cáncer, lesiones extensas acetoblancas (70% en el cérvix) o con extensión al canal endocervical. También se excluyeron pacientes en quienes no fue posible realizar crioterapia a causa de atrofia severa, pólipos, cérvix distorsionado o no visualizado correctamente.

b. Intervención: el cuello uterino se lavó con ácido acético al 5% y se inspeccionó para detectar anomalías gruesas o áreas de tejido acetoblanco. Se considero como resultado positivo a la prueba de inspección visual con ácido acético (VIA) como la presencia de cualquier lesión acetoblanca. Todas las mujeres con resultados positivos recibieron crioterapia. La crioterapia fue realizada por enfermeras entrenadas quienes utilizaron óxido nítrico y una unidad de crioterapia realizando dos sesiones de congelación de 3 minutos.

c. Comparación: no intervención.

d. Desenlaces: A los 6 meses de seguimiento, la colposcopia fue realizada por un médico enmascarado a la asignación y a la información clínica. A todas las lesiones acetoblancas se les realizó biopsia y todas las mujeres, independientemente de si se observó una lesión o no, se sometieron a un legrado endocervical. Las mujeres con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado o cáncer (NIC 2+) fueron tratadas de forma apropiada. La evaluación y el tratamiento de las mujeres que quedaron embarazadas durante el estudio se pospuso hasta 3 meses post-parto. Todas las mujeres con resultado positivo durante el momento del reclutamiento al igual que aquellas con resultados negativos durante la VIA fueron programadas para una nueva colposcopia a los 12 meses. Las biopsias fueron procesadas en la Universidad de Columbia y evaluadas por un patólogo enmascarado a la asignación.

e. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones para el dominio datos incompletos.

- f. Caracterización de la población. Edad promedio 43 años, El 96% de las mujeres fueron multíparas. El 34% tuvo más de 5 compañeros sexuales. El 34% tenían menos de 16 años al momento de su primera relación sexual. El 50% estaban casadas. El 93% tenía nivel educativo bachillerato o menos.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por punto crítico del intervalo de confianza esperado OR 1.58 [1.19,1.97].
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por puntos críticos del intervalo de confianza esperado OR 2.52 [1.89,3.15].
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por puntos críticos del intervalo de confianza esperado OR 0.82 [0.62,1.02].
- j. Eventos adversos: sangrado anormal RR 1.17 [0.94,1.45]; Flujo vaginal RR 1.38 [1.26;1.51]; Dolor abdominal RR 1.04 [0.93,1.16]; Reinicio relaciones sexuales RR 0.97 [0.93,1.02].

## Estrategia de tamizar y tratar a base de inspección visual con ácido acético: seguimiento de 1 a 6 años

**Autor(es):** GDG

**Pregunta:** Inspección visual con ácido acético (VIA) comparado con tratamiento estándar para incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino <sup>abcde</sup>

**Configuración:** pacientes ambulatorias

**Bibliografía:** Sankaranarayanan R, Esmay PO, Rajkumar R, 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. doi:10.1016/S0140-6736(07)61195-7

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	inspección visual con ácido acético (VIA)	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Incidencia de cáncer de cérvix (seguimiento: rango 1 a 6 años; evaluado con: información recopilada por el personal del registro)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	serio <sup>g</sup>	ninguno	60.9/10000 (0.1%) <sup>h</sup>	88.6/10000 (0.1%)	HR 0.67 (0.52 a 0.85) <sub>i</sub>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	--------------------------------	-------------------	------------------------------------	---	-----------------	---------

**Mortalidad por cáncer de cérvix (seguimiento: rango 1 a 6 años; evaluado con: información recopilada por el personal del registro)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>j</sup>	ninguno	30.2/10000 (0.0%) <sup>h</sup>	51.5/10000 (0.1%)	HR 0.59 (0.43 a 0.80) <sub>i</sub>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	--------------------------------	-------------------	------------------------------------	---	------------	---------

**Incidencia de cáncer cérvix ajustado<sup>m</sup> (seguimiento: rango 1 a 6 años; evaluado con: información recopilada por el personal del registro)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>k</sup>	ninguno	60.9/10000 (0.1%) <sup>h</sup>	88.6/10000 (0.1%)	HR 0.75 (0.59 a 0.95) <sub>i</sub>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	--------------------------------	-------------------	------------------------------------	---	------------	---------

**Mortalidad por cáncer de cérvix ajustado<sup>m</sup> (seguimiento: rango 1 a 6 años; evaluado con: información recopilada por el personal del registro)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>l</sup>	ninguno	30.2/10000 (0.0%) <sup>h</sup>	51.5/10000 (0.1%)	HR 0.65 (0.47 a 0.89) <sub>i</sub>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	--------------------------------	-------------------	------------------------------------	---	------------	---------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

## Explicaciones

- a. Población: Mujeres aparentemente sanas de 30 a 59 años con un útero intacto, sin antecedentes de cáncer cervical y que vivían en los grupos de estudio. Dindigul, India.
- b. Intervención: Ronda única de detección con VIA. Ocho enfermeras registradas fueron capacitadas en curso de 3 semanas, utilizando manuales de IARC para desarrollar habilidades para realizar VIA, colposcopia, crioterapia, dirigir biopsias, discutir resultados, brindar tratamiento, realizar seguimiento y referir mujeres con lesiones precancerosas no aptas para crioterapia o casos de carcinoma invasor para tratamiento por escisión y terapia dirigida contra el cáncer. Tres médicos fueron capacitados para supervisar a las enfermeras y realizar el procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa (LEEP). Las enfermeras examinaron el cuello uterino a simple vista usando un espéculo y una lámpara halógena brillante después de aplicar ácido acético al 4%. El resultado de VIA se informó 1 minuto después de la aplicación según los criterios descritos en el manual de IARC. La VIA fue negativa cuando no se detectaron lesiones acetoblancoas o se detectaron áreas acetoblancoas mal definidas, dispersas o geográficas alejadas de la unión escamocolumnar. La VIA fue positiva cuando se observaron lesiones acetoblancoas densas, opacas y bien definidas que tocaban la unión escamocolumnar o crecimientos cervicales que se volvían acetoblancoas. Las pacientes con resultado VIA positivo se les ofreció colposcopia inmediata, biopsia dirigida para aquellas con anomalías colposcópicas, seguida de crioterapia durante la misma visita. Se realizó impresión colposcópica en términos de hallazgos normales, benignos, lesiones precancerosas de bajo o alto grado y cáncer invasor. Cuando la impresión colposcópica sugería lesiones de bajo o alto grado, se les ofreció crioterapia inmediata después de la biopsia siempre que se cumplieron todos los criterios siguientes: la lesión involucraba menos de tres cuadrantes de la zona de transformación sin extensión hacia el canal cervical o las paredes vaginales; toda la lesión podría estar cubierta por la criosonda; la unión escamocolumnar era completamente visible; y no hubo sospecha de cáncer invasor. La crioterapia se realizó mediante la técnica de doble congelación (congelación de 3 minutos; descongelación de 5 minutos; congelación de 3 minutos) sin anestesia local. Las mujeres con lesiones no elegibles para la crioterapia fueron derivadas al Christian Fellowship Community Health Center para LEEP. Las muestras de biopsia se procesaron en el laboratorio de patología del proyecto de detección.
- c. Comparación. A las mujeres que fueron elegidas en los 56 grupos de control no se les ofreció la detección de VIA, pero se les aconsejó sobre cómo acceder a los servicios de prevención al educarlas sobre el control del cáncer de cuello uterino mediante la detección, los signos y síntomas del cáncer de cuello uterino, el diagnóstico temprano, el tratamiento y dónde la detección y el diagnóstico temprano o los servicios de tratamiento estaban disponibles (tanto en el gobierno como en el sector voluntario y privado), y se les alentó a utilizar dichos centros de salud.
- d. Desenlaces. Incidencia: el personal del registro de cáncer del distrito de Dindigul recopiló datos de resultados, constituidos independientemente para la acumulación de datos de incidencia por cáncer en el distrito, y que no formaron parte de los investigadores principales en el juicio. Se ocultó al personal de registro sobre si la mujer pertenecía a la cohorte del estudio y a qué grupo pertenecían los casos. El personal obtuvo activamente datos de casos de cáncer de cuello uterino y otros sitios de cáncer, estadificación y tratamiento de casos de todo el distrito, incluidas las áreas cubiertas y no cubiertas por el estudio, mediante el uso de métodos de detección de casos recomendados por IARC y la Asociación Internacional de Registros de Cáncer para el registro de cáncer en países en desarrollo. Se visitó 64 fuentes de datos en Dindigul y nueve distritos circundantes donde los pacientes con cáncer del distrito de Dindigul probablemente serían diagnósticos o tratadas.
- e. Desenlaces. Mortalidad: se visitaron las oficinas municipales de registro de defunciones, los registros de defunciones en iglesias y mezquitas y recopilaron datos de todas las muertes. También visitaron hogares para recopilar información adicional, y los trabajadores de salud del proyecto visitaron hogares cada año para recopilar información sobre muertes y migración. Se codificó la causa de muerte utilizando la CIE-10. La causa de la muerte en cada caso de cáncer de cuello uterino en el distrito fue evaluado caso por caso por el personal del registro de cáncer, que no conocía la asignación de cada mujer, al considerar la información de los registros hospitalarios, los certificados de defunción, las visitas domiciliarias y las entrevistas con familiares y amigos
- f. Caracterización de la población: edad promedio 40 años, aproximadamente el 70% de las mujeres no eran escolarizadas. El 90% estaban casadas y eran predominantemente multíparas.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por punto crítico del intervalo de confianza esperado HR 0.67 [0.51, 0.83].
- h. Tasa x 100.000 personas-años
- i. De las 49.311 mujeres elegibles en el grupo de intervención, 31.343 (63,6%) fueron examinadas. De aquellas examinadas, 3.088 (9,9%) fueron VIA positivo; 3.052 (98,8%) se sometieron a colposcopia y 2.539 (82,2%) a biopsia dirigida. NIC1 fue diagnosticado en 1.656 (5,3%) mujeres, NIC 2-3 en 218 (0,7%) y 67 (0,2%) fueron cánceres cervicales detectados por detección.
- j. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por punto crítico del intervalo de confianza esperado HR 0.59 [0.45,0.73].
- k. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por punto crítico del intervalo de confianza esperado HR 0.75 [0.57,0.93].
- l. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en la precisión de los resultados. El intervalo de confianza observado pasa por puntos crítico del intervalo de confianza esperado HR 0.65 [0.49,0.81].
- m. Razón de peligro ajustada por edad, educación, estado civil, paridad y diseño del estudio (conglomerado).

## Tamización con virus del papiloma humano, inspección visual con ácido acético o citología: seguimiento a 8 años

Autor(es): GDG

Pregunta: Prueba para virus del papiloma humano comparado con manejo estándar para detección de cáncer cuello uterino <sup>abcde</sup>

Configuración: Pacientes ambulatorios

Bibliografía: Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. Detección de VPH para cáncer de cuello uterino en la India rural. N Engl J Med . 2009; 360 (14): 1385-1394. doi: 10.1056 / NEJMoa0808516

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prueba para virus del papiloma humano	manejo estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidad por cáncer de cuello uterino (seguimiento: media 8 años; evaluado con: registros hospitalarios, certificados de defunción, visitas domiciliarias y entrevistas de familiares o amigos)

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prueba para virus del papiloma humano	manejo estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>g</sup>	ninguno	12.7/100000 (0.0%) <sup>h</sup>	25.8/100000 (0.0%) <sup>h</sup>	HR 0.52 (0.33 a 0.83) <sup>ij</sup>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	 BAJA	CRÍTICO

**Incidenia de cáncer cervical en estadio II o superior (seguimiento: media 8 años; evaluado con: reporte de patología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>k</sup>	ninguno	14.5/100000 (0.0%) <sup>h</sup>	33.1/100000 (0.0%) <sup>h</sup>	HR 0.47 (0.32 a 0.69) <sup>ij</sup>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	 BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---	--	---------

**Incidenia global de cáncer de cuello uterino (seguimiento: media 8 años; evaluado con: reporte de patología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>l</sup>	ninguno	47.4/100000 (0.0%) <sup>h</sup>	47.6/100000 (0.0%) <sup>h</sup>	HR 1.05 (0.77 a 1.43) <sup>ij</sup>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	 BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	------------------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos

## Explicaciones

- Población: Mujeres con edades de 30 y 59 años, sanas no estaban embarazadas que estaban o habían estado casadas. Todas las mujeres tenían útero intacto sin prolapso y no tenían antecedentes de cáncer cervical.
- Intervención: La evaluación fue realizada por 9 auxiliares de enfermería que fueron capacitadas en un curso de 3 semanas con el uso de manuales IARC en la recolección de células cervicales para pruebas de VPH, citología, VIA y crioterapia. Se realizó prueba de captura híbrida II (Qiagen) para 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Los resultados positivos para la prueba de VPH recibieron cita para colposcopia, biopsia y tratamiento. La colposcopia informó los resultados como hallazgos normales, inflamación, probables lesiones precancerosas de bajo o alto grado o cáncer invasor. Se obtuvo biopsia de las áreas anormales.
- Intervención: A las mujeres con hallazgos colposcópicos de lesiones de bajo o alto grado se les ofreció crioterapia inmediatamente después de la biopsia dirigida, si se cumplían todos los siguientes criterios: la lesión estaba cubierta por la criosonda y afectaba tres cuadrantes o menos del cuello uterino sin extensión endocervical o a las paredes vaginales, la unión escamocolumnar era completamente visible y no había sospecha de cáncer invasor. Se ofreció LEEP o conización a mujeres con lesiones NIC que no eran adecuadas para la crioterapia. Las mujeres con lesiones de alto grado NIC2-3, fueron citadas para crioterapia o LEEP. Las mujeres con sospecha de cáncer invasor fueron derivadas al NDMCH o al hospital de su elección para estudio y tratamiento con cirugía, radioterapia o ambas.
- Comparación: A las mujeres con cuidados estándar no se les ofreció examen de detección, pero se les aconsejó sobre cómo buscarlos en los hospitales locales.
- Desenlaces: Dos patólogos revisaron los informes de neoplasia cervical. Los resultados primarios fueron la incidencia de cáncer cervical y las tasas de muerte asociadas.
- El estudio se realizó en el distrito de Osmanabad en el estado de Maharashtra, India. Promedio de edad de las participantes 39 años, religión hindú 93%, multiparas con paridad de 4 a 5 hijos, casadas 91%, sin educación formal en un 71.5 %, amas de casa 60%.
- Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza sobrepasa los dos puntos críticos (0.20-0.46).
- Tasa por cada 100.000 personas-año
- El número de cánceres cervicales que se detectaron en el cribado (es decir, aquellos que fueron diagnosticados dentro de los 3 meses posteriores a los resultados positivos) fueron 73 en el grupo de pruebas de VPH, 83 en el grupo de pruebas citológicas y 82 en el grupo de VIA. El número de cánceres incidentes posteriores (es decir, aquellos que fueron diagnosticados 3 meses después de resultados positivos en el cribado o entre mujeres que habían recibido resultados negativos) fueron 22 en el grupo de prueba de VPH, 27 en el grupo de prueba citológica y 34 en el grupo VIA. Durante el periodo de seguimiento de 8 años, el cáncer cervical invasivo se desarrolló en 8 de 24,380 mujeres negativas para el VPH, en 22 de 23,762 mujeres que tuvieron resultados negativos en las pruebas citológicas y en 25 de 23,032 mujeres que tuvieron resultados negativos en VIA, con tasa estandarizada por edad de 3.7, 15.5 y 16.0 casos de cáncer invasor por 100.000 personas-año, respectivamente.
- De las 34,126 mujeres en el grupo de prueba de VPH, 27,192 (79.7%) fueron examinadas y 2812 (10.3%) tuvieron resultados positivos; de las 32,058 mujeres en el grupo de pruebas citológicas, 25,549 (79.7%) fueron examinadas y 1787 (7.0%) tuvieron resultados positivos; y de

las 34,074 mujeres en el grupo VIA, 26,765 (78.5%) fueron evaluadas y 3733 (13.9%) tuvieron resultados positivos. Más del 88% de los sujetos con resultados positivos se sometieron a colposcopia.  
 k. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza sobrepasa los dos puntos críticos (0.36- 0.58)  
 l. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza sobrepasa los dos puntos críticos (0.20 - 0.43)

**Autor(es):** GDG

**Pregunta:** Inspección visual con ácido acético comparado con manejo estándar para detección de cáncer de cuello uterino <sup>abcd</sup>

**Configuración:** Pacientes ambulatorios

**Bibliografía:** Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. Detección de VPH para cáncer de cuello uterino en la India rural. N Engl J Med. 2009; 360 (14): 1385-1394. doi:10.1056/NEJMoa0808516

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inspección visual con ácido acético	manejo estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Mortalidad por cáncer de cuello uterino (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : registros hospitalarios, certificados de defunción, visitas domiciliarias y entrevistas de familiares o amigos)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>h</sup>	ninguno	20.9/100000 (0.0%) <sup>e</sup>	25.8/100000 (0.0%) <sup>e</sup>	<b>HR 0.86</b> (0.60 a 1.25) <sup>f,g</sup>	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ ⊙ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	---	--	----------------------	---------

**Incidenia de cáncer cervical en estadio II o superior (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : reporte de patología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32.2/100000 (0.0%) <sup>e</sup>	33.1/100000 (0.0%) <sup>e</sup>	<b>HR 1.04</b> (0.72 a 1.49) <sup>f,g</sup>	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	---	--	------------------	---------

**Incidenia global cáncer de cérvix (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : reportes de patología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58.7/100000 (0.1%) <sup>e</sup>	47.6/100000 (0.0%) <sup>e</sup>	<b>HR 1.30</b> (0.95 a 1.78) <sup>f,g</sup>	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	---	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

## Explicaciones

a. Población: Mujeres con edades de 30 y 59 años, sanas no estaban embarazadas que estaban o habían estado casadas. Todas las mujeres tenían útero intacto sin prolapso y no tenían antecedentes de cáncer cervical. El estudio se realizó en el distrito de Osmanabad en el estado de Maharashtra, India. Promedio de edad de las participantes 39 años, religión hindú 93%, multiparas con paridad de 4 a 5 hijos, casadas 91%, sin educación formal en un 71.5 %, amas de casa 60%.

b. Intervención: La evaluación fue realizada por nueve auxiliares de enfermería que fueron capacitadas en un curso de 3 semanas en el uso de manuales IARC en la recolección de células cervicales para pruebas de VPH, citología, VIA y crioterapia. Nueve médicos fueron capacitados para supervisar a las auxiliares de enfermería y para realizar colposcopia, crioterapia y los procedimientos de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP). En el grupo de VIA, las mujeres con lesiones acetoblanca densas bien definidas o cerca de la unión escamo columnar o con tinción acetoblanca un minuto después de la aplicación del ácido acético al 4%, fueron catalogadas como VIA-positivo. Las mujeres de este grupo se sometieron a una colposcopia inmediata y biopsia dirigida de las áreas anormales por un médico en la clínica de campo y se les dio cita para tratamiento.

c. Comparación: Cuidados estándar. A las mujeres no se les ofreció examen de detección, pero se les aconsejó sobre cómo buscar exámenes en los hospitales locales.

d. Desenlaces: Dos patólogos revisaron los informes de neoplasias cervicales. Los resultados primarios fueron la incidencia de cáncer cervical y las tasas de muerte asociadas.

e. Tasa por cada 100.000 personas-año

f. El número de cánceres cervicales que se detectaron en el cribado (es decir, aquellos que fueron diagnosticados dentro de los 3 meses posteriores a los resultados positivos) fueron 73 en el grupo de pruebas de VPH, 83 en el grupo de pruebas citológicas y 82 en el grupo de VIA. El número de cánceres incidentes posteriores (es decir, aquellos que fueron diagnosticados 3 meses después de resultados positivos)

en el cribado o entre mujeres que habían recibido resultados negativos) fueron 22 en el grupo de prueba de VPH, 27 en el grupo de prueba citológica y 34 en el grupo VIA. Durante el período de seguimiento de 8 años, el cáncer cervical invasivo se desarrolló en 8 de 24,380 mujeres negativas para el VPH, en 22 de 23,762 mujeres que tuvieron resultados negativos en las pruebas citológicas y en 25 de 23,032 mujeres que tuvieron resultados negativos en VIA, con tasas estandarizadas por edad de 3.7, 15.5 y 16.0 casos de cáncer cervical invasivo por 100,000 personas-año, respectivamente

g. De las 34.126 mujeres en el grupo de prueba de VPH, 27.192 (79.7%) fueron tamizadas y 2.812 (10.3%) tuvieron resultados positivos; de las 32.058 mujeres en el grupo de citología 25.549 (79.7%) fueron tamizadas y 1.787 (7.0%) tuvieron resultado positivo; y de las 34.074 mujeres en el grupo VIA, 26.765 (78.5%) fueron tamizadas y 3.733 (13.9%) tuvieron resultados positivos. Más del 88% de los sujetos con resultados positivos se sometieron a colposcopia.

h. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza sobrepasa un punto crítico (0.65 -1.07).

**Autor(es):** GDG

**Pregunta:** Citología comparada con manejo estándar para la detección de cáncer de cuello uterino <sup>abcde</sup>

**Configuración:** Pacientes ambulatorios

**Bibliografía:** Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. Detección de VPH para cáncer de cuello uterino en la India rural. N Engl J Med . 2009; 360 (14): 1385-1394. doi: 10.1056 / NEJMoa0808516

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	citología	manejo estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Mortalidad por cáncer de cuello uterino (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : muertes registradas por certificado de defunción, en hospitales o reportadas por visita domiciliaria)<sup>f</sup>**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>g</sup>	serio <sup>h</sup>	ninguno	21.5/100000 (0.0%) <sup>i</sup>	25.8/100000 (0.0%) <sup>i</sup>	HR 0.89 (0.60 a 1.25) <sup>jk</sup>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---	----------------------	---------

**Incidencia de cáncer cervical en estadio II o superior (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : reporte de patología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>g</sup>	serio <sup>i</sup>	ninguno	23.2/100000 (0.0%) <sup>i</sup>	33.1/100000 (0.0%) <sup>i</sup>	HR 0.75 (0.51 a 1.10) <sup>jk</sup>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---	----------------------	---------

**Incidencia global de cáncer cervical (seguimiento: media 8 años ; evaluado con : reportes de patología)**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>g</sup>	serio <sup>m</sup>	ninguno	60.7/100000 (0.1%) <sup>i</sup>	47.6/100000 (0.0%) <sup>i</sup>	HR 1.34 (0.99 a 1.82) <sup>jk</sup>	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---	----------------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos

## Explicaciones

a. Población: Mujeres con edades de 30 y 59 años, sanas no estaban embarazadas que estaban o habían estado casadas. Todas las mujeres tenían útero intacto sin prolapso y no tenían antecedentes de cáncer cervical.

b. Intervención: La evaluación fue realizada por nueve auxiliares de enfermería que fueron capacitadas en un curso de 3 semanas en el uso de manuales IARC en la recolección de células cervicales para pruebas de VPH, citología, VIA y crioterapia. En el grupo de pruebas citológicas, se recolectó la muestra con el uso del cepillo Cervex y se informaron los resultados acordes al sistema Bethesda de 1991. Los resultados con atipia de células escamosas de significado indeterminado o con lesiones de mayor grado, se definieron como positivas. Las mujeres con resultado positivo en la citología recibieron cita para colposcopia, biopsia y tratamiento. La colposcopia informó los resultados como hallazgos normales, inflamación, probables lesiones precancerosas de bajo o alto grado o cáncer invasor.

c. Intervención: A las mujeres con hallazgos colposcópicos de lesiones de bajo o alto grado se les ofreció crioterapia inmediatamente después de la biopsia dirigida, si se cumplían todos los siguientes criterios: la lesión estaba cubierta por la criosonda y afectaba tres cuadrantes o menos del cuello uterino sin extensión endocervical o a las paredes vaginales, la unión escamocolumnar era completamente visible y no había sospecha de cáncer invasor. Se ofreció LEEP o conización a mujeres con lesiones NIC que no eran adecuadas para la crioterapia. Las mujeres con lesiones NIC 2 o 3 fueron citadas para crioterapia o LEEP. Las mujeres con sospecha de cáncer invasor fueron derivadas al NDMCH o al hospital de su elección para estudio y tratamiento con cirugía, radioterapia o ambas.

- d. Comparación: Cuidados estándar. A las mujeres no se les ofreció examen de detección, pero se les aconsejó sobre cómo buscar exámenes en los hospitales locales.
- e. Desenlaces: Dos patólogos revisaron los informes de neoplasia cervical. Los resultados primarios fueron la incidencia de cáncer cervical y las tasas de muerte asociadas.
- f. El personal del registro de cáncer evaluó la causa de la muerte de cada sujeto con cáncer de cuello uterino en el distrito después de evaluar los datos de los registros hospitalarios, certificados de defunción, visitas domiciliarias y entrevistas de familiares o amigos
- g. El estudio se realizó en el distrito de Osmanabad en el estado de Maharashtra, India. Promedio de edad de las participantes 39 años, religión hindú 93%, multíparas con paridad de 4 a 5 hijos, casadas 91%, sin educación formal en un 71.5 %, amas de casa 60%.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza sobrepasa un punto crítico (0.67 a 1.11)
- i. Tasa por cada 100.000 personas-año
- j. El número de cánceres cervicales que se detectaron en el cribado (es decir, aquellos que fueron diagnosticados dentro de los 3 meses posteriores a los resultados positivos) fueron 73 en el grupo de pruebas de VPH, 83 en el grupo de pruebas citológicas y 82 en el grupo de VIA. El número de cánceres incidentes posteriores (es decir, aquellos que fueron diagnosticados 3 meses después de resultados positivos en el cribado o entre mujeres que habían recibido resultados negativos) fueron 22 en el grupo de prueba de VPH, 27 en el grupo de prueba de prueba citológica y 34 en el grupo VIA. Durante el período de seguimiento de 8 años, el cáncer cervical invasivo se desarrolló en 8 de 24,380 mujeres negativas para el VPH, en 22 de 23,762 mujeres que tuvieron resultados negativos en las pruebas citológicas y en 25 de 23,032 mujeres que tuvieron resultados negativos en VIA, con tasa estandarizada por edad de 3.7, 15.5 y 16.0 casos de cáncer invasor por 100.000 personas-año, respectivamente.
- k. De las 34,126 mujeres en el grupo de prueba de VPH, 27,192 (79.7%) fueron examinadas y 2812 (10.3%) tuvieron resultados positivos; de las 32,058 mujeres en el grupo de pruebas citológicas, 25,549 (79.7%) fueron examinadas y 1787 (7.0%) tuvieron resultados positivos; y de las 34,074 mujeres en el grupo VIA, 26,765 (78.5%) fueron evaluadas y 3733 (13.9%) tuvieron resultados positivos. Más del 88% de los sujetos con resultados positivos se sometieron a colposcopia.
- l. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza sobrepasa un punto crítico (0.57 a 0.93)
- m. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza sobrepasa un punto crítico (1.01 a 1.67)

## Tamización con inspección visual con ácido acético: seguimiento a 12 años

Autor(es): GDG

Pregunta: Inspección visual del cuello uterino y educación por trabajadores de atención primaria comparado con educación para la detección de cáncer de cérvix. <sup>abcde</sup>

Configuración: Pacientes ambulatorios

Bibliografía: Shastri SS, Mitra I, Mishra GA, et al. Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai, India. J Natl Cancer Inst. 2014;106(3):dju009. doi:10.1093/jnci/dju009

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Ne de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inspección visual de cuello uterino y educación por trabajadores de atención primaria	educación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

### Incidencia cáncer cervical (seguimiento: media 12 años; evaluado con : Registro de Cáncer de Mumbai)<sup>f</sup>

1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>g</sup>	no es serio	no es serio <sup>h</sup>	no es serio	ninguno	26.74/10 000 <sup>i</sup>	27.49/10 000 <sup>i</sup>	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) <b>0.970</b> (0.795 a 1.190)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕ ⊙⊙ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------------	-------------	---------	---------------------------	---------------------------	---	--	------------------	---------

### Mortalidad por cáncer cervical (seguimiento: media 12 años; evaluado con : registros de defunciones municipales)<sup>j</sup>

1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>g</sup>	no es serio	no es serio <sup>h</sup>	serio <sup>k</sup>	ninguno	11.12/10 000 <sup>i</sup>	16.22/10 000 <sup>i</sup>	Razón de densidad de incidencia (razón	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊙ ⊙⊙ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	---------------------------	---------------------------	--	--	----------------------	---------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Ne de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inspección visual de cuello uterino y educación por trabajadores de atención primaria	educación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
									de tasas <b>0.68</b> (0.53 a 0.87)			

CI: Intervalo de confianza

### Explicaciones

- Población: Se incluyeron mujeres de 35 a 64 años, habitantes de Mumbai, India, sin antecedentes de malignidad cervical, mamaria o de otro tipo.
- Intervención: Se realizó educación sobre el cáncer proporcionada por trabajadores sociales (TS) entrenados en tamización con VIA. El grupo de detección recibió cuatro rondas de educación sobre el cáncer y VIA a intervalos de 24 meses. Ambos grupos fueron monitoreados activamente a intervalos de 24 meses. Los TS con experiencia previa en programas de salud comunitaria fueron reclutados y capacitados durante 4 semanas para realizar encuestas poblacionales, impartir educación sobre el cáncer, brindar asesoría previa y posterior a la tamización, garantizar el seguimiento, facilitar la remisión del paciente y monitorizar incidencia y mortalidad por cáncer en las áreas de estudio. Fueron entrenados intensivamente durante 4 semanas para realizar VIA.
- Intervención: Todas las mujeres que dieron positivo en la detección de VIA (detección primaria) fueron derivadas a la clínica de oncología preventiva, donde recibieron VIA, colposcopia por ginecólogo y prueba de Papanicolaou. Las mujeres que fueron clínicamente positivas en la colposcopia recibieron biopsia dirigida. Patólogos experimentados informaron sobre los hallazgos. Aquellos con carcinoma invasor y preinvasor histológicamente confirmado, recibieron tratamiento protocolo.
- Comparación: El grupo de control recibió una ronda de educación sobre el cáncer al momento del reclutamiento. El grupo de control recibió los mismos procedimientos de creación de una buena relación comunitaria, encuestas de referencia y educación comunitaria sobre el cáncer que el grupo de detección, excepto que las mujeres no fueron invitadas a la tamización. Ambos grupos fueron monitorizados activamente a intervalos de 24 meses.
- Desenlace: Incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino después de 12 años de seguimiento.
- Verificación cruzada con el registro de cáncer de Mumbai.
- Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, muy serias limitaciones en el riesgo de sesgo para los dominios generación de la secuencia, ocultamiento de la asignación y enmascaramiento.
- Estudio fue realizado en Mumbai, India. Participantes con edad promedio de 44 años, múltiples, casadas, edad media al casarse de 17 años, con nivel educativo primaria e ingresos menores a 500 rupias, cuya ocupación en un 66% fue ama de casa.
- Tasa por cada 100.000 personas-año.
- Verificación de defunciones municipales de Mumbai.
- Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza sobrepasa un punto crítico (0,51-0,85)

## Efectividad de la tamización cervical: citología frente a no intervención

Autor(es): GDG

Pregunta: Citología vaginal comparado con no intervención como estrategia de tamización para la detección primaria del cáncer de cérvix<sup>a</sup>

Configuración: Ambulatorio

Bibliografía: Meggiolaro A, Unim B, Semyonov L, Miccoli S, Maffongelli E, La Torre G. The role of Pap test screening against cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Ter. 2016;167(4):124-139. doi:10.7417/CT.2016.1942

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Ne de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Citología	ninguna prueba	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
30	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	13540 casos 35321 Controles		<b>OR 0.33</b> (0.26 a 0.40) <sup>d</sup>	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0)	 MUY BAJA	CRÍTICO

Incidencia de cáncer de cérvix (seguimiento: no informado por los autores de la revisión, evaluado con : estudio histopatológico, revisión de historias clínicas)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Citología	ninguna prueba	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										menos)		

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

### Explicaciones

a. La población objeto de estudio se trata de mujeres pertenecientes a países de bajos, medianos y altos ingresos e incluyo mujeres de 25 a 65 años.

b. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en el riesgo de sesgo. Si bien, los autores de la revisión utilizan la Escala de Newcastle-Ottawa para evaluar el riesgo de sesgo y establecen que de los 30 estudios solo tres obtuvieron puntaje <6 en la evaluación de calidad (puntuación media de 7 y puntuación máxima posible 9), dada la naturaleza del diseño epidemiológico seleccionado, los estudios son susceptibles a confusión, sesgo de medición y sesgo de selección.

c. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la consistencia de los resultados  $I^2$  94.3%,  $p < 0.0001$

d. En el análisis por subgrupos, no se encontraron diferencias aparentes en cuanto al efecto de la intervención por tipo histológico (adenocarcinoma OR 0.46; IC 95% 0.34 a 0.61 versus otros subtipos OR 0.31; IC 95% 0.24 a 0.40). Los hallazgos de la revisión permanecieron robustos cuando se realizó análisis de sensibilidad limitante a estudios de alta calidad metodológica escala Newcastle-Ottawa > 6 (OR 0.30; IC 95% 0.22 a 0.39).

## Efectividad de la tamización cervical con citología convencional o prueba de VPH: seguimiento a 8 años

Autor(es): GDG

Pregunta: VPH o citología comparado con no tamización para disminuir la incidencia de carcinoma invasor o la mortalidad por cáncer<sup>abc</sup>

Configuración: 52 aldeas rurales de la India, en un escenario de bajos recursos

Bibliografía: Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Ciliska, D. et al. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2, 35 (2013). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-35>.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	VPH o Citología	No tamización	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Mortalidad por cáncer (tamización con VPH o citología vs no tamización) (seguimiento: media 8 años; evaluado con: registros poblacionales)**

1 <sup>d</sup>	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	88/661 84 (0.1%) g	64/3148 8 (0.2%) g	RR 0.65 (0.47 a 0.90)	703 menos (de 198 menos a 1069 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	--	----------------------	---------

**Incidencia de cáncer invasor (tamización con VPH o citología vs no tamización) (seguimiento: media 8 años; evaluado con: registros poblacionales)**

1 <sup>d</sup>	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	279/66 184 (0.4%) h	118/314 88 (0.3%) h	RR 1.12 (0.90 a 1.39)	469 mas (de 347 menos a 1478 mas)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------	-------------	-------------	-------------	---------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------------	--	----------------------	---------

**Incidencia de estadio II o más de carcinoma de cuello uterino (tamización con VPH o citología vs no tamización) (seguimiento: media 8 años; evaluado con: reporte de patología)**

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	VPH o Citología	No tamización	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>d</sup>	ensayos aleatorios	serio <sup>e</sup>	no es serio <sup>i</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	97/66184 (0.1%) <sup>i</sup>	82/31488 (0.2%) <sup>l</sup>	RR 0.56 (0.41 a 0.75)	1139 menos (de 638 menos a 1511 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO

**Mortalidad por cáncer (tamización con VPH vs no tamización) (seguimiento: media 8 años; evaluado con: registros poblacionales)**

1	ensayos aleatorios	serio <sup>e</sup>	no es serio <sup>i</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	34/34126 (0.1%) <sup>j</sup>	64/31488 (0.2%) <sup>l</sup>	HR 0.52 (0.33 a 0.82)	975 menos (de 367 menos a 1361 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--	----------------------	---------

**Mortalidad por cáncer (tamización con citología vs no tamización) (seguimiento: media 8 años; evaluado con: registro poblacional)**

1	ensayos aleatorios	serio <sup>e</sup>	no es serio <sup>i</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	54/32058 (0.2%) <sup>k</sup>	64/31488 (0.2%) <sup>k</sup>	HR 0.89 (0.62 a 1.28)	223 menos (de 772 menos a 563 más)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	---------	---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	---------------------------------------	----------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; HR: Razón de riesgos instantáneos

### Explicaciones

a. Intervención: Se realizó prueba de captura híbrida II (Qiagen) para 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Los resultados positivos para la prueba de VPH recibieron cita para colposcopia, biopsia y tratamiento. La colposcopia informó los resultados como hallazgos normales, inflamación, probables lesiones precancerosas de bajo o alto grado o cáncer invasor. Se obtuvo biopsia de las áreas anormales. En el grupo de citología se recolectó la muestra con el uso del cepillo Cervex y se informaron los resultados acordes al sistema Bethesda de 1991. Los resultados con atipia de células escamosas de significado indeterminado o con lesiones de mayor grado, se definieron como positivas. Las mujeres con resultado positivo en la citología recibieron cita para colposcopia, biopsia y tratamiento. La colposcopia informó los resultados como hallazgos normales, inflamación, probables lesiones precancerosas de bajo o alto grado o cáncer invasor. A las mujeres con hallazgos colposcópicos de lesiones de bajo o alto grado se les ofreció crioterapia inmediatamente después de la biopsia dirigida.

b. Comparación: No se ofreció ninguna prueba de tamización, pero se le informó a las mujeres cómo acceder al programa de tamización en los hospitales locales

c. Población: Mujeres con edades de 30 y 59 años, sanas no estaban embarazadas que estaban o habían estado casadas. Todas las mujeres tenían útero intacto sin prolapso y no tenían antecedentes de cáncer cervical.

d. Ensayo clínico por conglomerados de un área rural en India.

e. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en los dominios generación de la secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación

f. Un sólo estudio, por lo tanto, no aplica evaluación de inconsistencia

g. Tasa ajustada por edad de 13,29 por 10.000 personas para el grupo tamización. Tasa ajustada por edad de 20,32 por 10.000 personas para el grupo de no tamización.

h. Tasa ajustada por edad de 42,16 por 10.000 personas para el grupo tamización. Tasa ajustada por edad de 37,47 por 10.000 personas para el grupo de no tamización.

i. Tasa ajustada por edad de 14,65 por 10.000 personas para el grupo tamización. Tasa ajustada por edad de 26,04 por 10.000 personas para el grupo de no tamización.

j. Tasa ajustada por edad de 9,96 por 10.000 personas para el grupo de tamización. Tasa ajustada por edad de 20,32 por 10.000 personas para el grupo de no tamización.

k. Tasa ajustada por edad de 16,84 por 10.000 personas para el grupo de tamización. Tasa ajustada por edad de 20,32 por 10.000 personas para el grupo de no tamización.

# Tamización primaria con ADN VPH comparado con tamización con citología, seguimiento a 3 - 8 años

Autor(es): GDG

**Pregunta:** Cribado con VPH comparado con tamización con citología para la detección temprana de cáncer de cérvix <sup>ab</sup>

**Configuración:** Mujeres de 25 a 65 años de áreas rurales países de ingresos medio y altos <sup>c</sup>

**Bibliografía:** Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Ciliska, D. et al. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2, 35 (2013). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-35>

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con VPH	Tamización con citología	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

## Mortalidad por cáncer de cérvix (seguimiento: media 8 años; evaluado con: registros poblacionales)

1	ensayos aleatorios	serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	34/34126 (0.1%) <sup>e</sup>	54/32058 (0.2%) <sup>e</sup>	RR <b>0.59</b> (0.39 a 0.91)	<b>688 menos</b> (de 155 menos a 1036 menos)	 MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	--	---	---------

## Incidencia de carcinoma invasor (seguimiento: rango 3 a 8 años; evaluado con: registros poblacionales)

2	ensayos aleatorios	serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	133/63163 (0.2%) <sup>f</sup>	160/61097 (0.3%) <sup>f</sup>	RR <b>0.78</b> (0.62 a 0.98)	<b>568 menos</b> (de 38 menos a 988 menos)	 MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------------------------	-------------------------------	------------------------------	--	---	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

### Explicaciones

a. Intervención: Para el primer estudio incluido, se realizó prueba de captura híbrida II para 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Los resultados positivos para la prueba de VPH recibieron cita para colposcopia, biopsia y tratamiento. La colposcopia informó los resultados como hallazgos normales, inflamación, probables lesiones precancerosas de bajo o alto grado o cáncer invasor. Se obtuvo biopsia de las áreas anormales. Para este mismo estudio la comparación fue citología, informada de acuerdo con el sistema Bethesda de 1991. Los resultados con atipia de células escamosas de significado indeterminado o con lesiones de mayor grado, se definieron como positivas. Las mujeres con resultado positivo en la citología recibieron cita para colposcopia, biopsia y tratamiento. La colposcopia informó los resultados como hallazgos normales, inflamación, probables lesiones precancerosas de bajo o alto grado o cáncer invasor. A las mujeres con hallazgos colposcópicos de lesiones de bajo o alto grado se les ofreció crioterapia inmediatamente después de la biopsia dirigida. En el segundo estudio incluido, el grupo control fue citología convencional. Se invitó mujeres de entre 30 y 60 años a exámenes de detección cada cinco años. Las enfermeras capacitadas tomaron las muestras de vagina, cérvix y endocervix; un citotécnico revisó todas las pruebas de detección y remitió cualquier hallazgo anormal a un citopatólogo. El citopatólogo también volvió a evaluar el 10-20% de los frotis con resultados normales. Se derivaron a colposcopia y biopsia a pacientes con citología Papanicolaou clase III-V, que corresponde aproximadamente a lesiones epiteliales escamosas de bajo grado o peor (LIEBG+) en el sistema de informe Bethesda 2001. A las pacientes con citología límite (Papanicolaou clase II, correspondiente a células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US) o anomalía citológica reactiva, o ambas, en Bethesda 2001) se remitieron a cribado estrecho, lo que significa tamización repetida luego de 12 a 24 meses. A las mujeres con resultados negativos en la colposcopia e histología también se recomendó para la detección estrecha. Si las mujeres tuvieron resultado límite en dos o tres citologías durante el cribado estrecho, fueron derivadas para una colposcopia. El umbral para el tratamiento en el programa finlandés fue una lesión NIC I. En Finlandia, las lesiones NIC I en mujeres de 30 años o más son tratadas, pero las mujeres menores de 30 años tienden a ser seguidas sin tratamiento. Por otra parte, la intervención fue detección primaria de ADN-VPH (captura híbrida II) con citología de triaje. En las mujeres con un resultado negativo de VPH, no se realizó citología y la próxima invitación para tamización se programó a cinco años como en el programa basado en citología. Si el resultado del VPH fue positivo, la citología se evaluó con un método de clasificación para decidir el manejo. El citotécnico y, posteriormente, el citopatólogo llevaron a cabo el triaje citológico como en el brazo control. En el protocolo de detección del VPH, cualquier decisión de derivación inmediata se basó en un hallazgo citológico claramente positivo. En casos de citología límite, se recomendó detección estrecha. También se recomendó la detección estrecha si el resultado del VPH fue positivo, pero el resultado del triaje citológico fue negativo. Durante el cribado estrecho en el brazo de VPH, las mujeres fueron derivadas a colposcopia después de hallazgos límite repetidos en el triaje citológico o después de tres resultados positivos consecutivos de pruebas de VPH incluso si la citología era normal.

b. Comparación: citología convencional

c. Población: el primer estudio reclutó mujeres con edades de 30 y 59 años, sanas no estaban embarazadas que estaban o habían estado casadas. Todas las mujeres tenían útero intacto sin prolapso y no tenían antecedentes de cáncer cervical (India). Por su parte, el segundo estudio incluyó mujeres de 25 a 65 años (Finlandia).

d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en los dominios generación de la secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación

e. Tasa ajustada por edad de 9,96 por 10.000 personas para el grupo de no tamización. Tasa ajustada por edad de 16,84 por 10.000 personas para el grupo de no tamización.

f. Tasa ajustada por edad de 20,51 por 10.000 personas para el grupo de no tamización. Tasa ajustada por edad de 26,18 por 10.000 personas para el grupo de no tamización.

# Tamización cervical con Cotest comparado con citología: seguimiento a 6 a 8 años

Autor(es): GDG

Pregunta: Cotest (DNA VPH + citología) comparado con citología sola en un programa de tamización organizado poblacional de cáncer de cérvix<sup>abc</sup>

Configuración: Programa de detección rutinario de cáncer de cuello de útero

Bibliografía: Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(5):443-452. doi:10.1016/S1701-2163(16)35241-0

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DNA VPH-Cotest	Citología	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

## Incidencia de NIC2+. Ronda 1 (seguimiento: rango 6.5 a 8.5 años; evaluado con: registros poblacionales o reporte histología)

4 <sup>e</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	871/676 48 (1.3%)	373/55 379 (0.7%)	RR 1.52 (1.15 a 2.00)	4 más por 1000 (de 1 más a 7 más)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	---------	-------------------------	-------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	----------------------	---------

## Incidencia de NIC2+. Ronda 2 (seguimiento: rango 6.5 a 8.5 años; evaluado con: registros poblacionales o reporte histología)

4 <sup>e</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	145/600 79 (0.2%)	183/52 794 (0.3%)	RR 0.57 (0.45 a 0.71)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------------------	-------------------------	-----------------------------	---	----------------------	---------

## Incidencia NIC2+ Ronda 1 más Ronda 2 (seguimiento: rango 6.5 a 8.5 años; evaluado con: registros poblacionales o reporte histología)

4 <sup>e</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	1015/67 648 (1.5%)	556/55 379 (1.0%)	RR 1.19 (0.94 a 1.50)	2 más por 1000 (de 1 menos a 5 más)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	---------	--------------------------	-------------------------	-----------------------------	-------------------------------------	----------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

### Explicaciones

a. Intervención: DNAVPH (2 estudios utilizaron HC2 y 2 PCR) + Citología (2 estudios con convencional y 2 en base líquida)

b. Comparación: 3 estudios usaron citología convencional y 1 citología en base líquida

c. Población: Mujeres de 25 a 64 años, (un estudio incluye sólo mujeres de 32-38 años)

d. Heterogeneidad sustancial, Chi<sup>2</sup> p = 0.002; I<sup>2</sup> = 79%

e. El metaanálisis recuperó cuatro estudios, incluyeron un total de 176 464 mujeres de 20 a 64 años que se asignaron aleatoriamente a pruebas de tamización basadas en DNA de VPH más citología (grupo experimental) o en citología (grupo control) en Italia (NTCC), en los Países Bajos (POBASCAM), en Suecia (Swedescreen) y en Inglaterra (ARTISTIC). **El primer estudio - NTCC- (Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, 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):249-257. doi:10.1016/S1470-2045(09)70360-2):** Población: mujeres de 25 a 60 años no gestantes sin antecedente de histerectomía o de tratamiento previo para NIC en los últimos 5 años. Estudio poblacional en mujeres que asistían a un nuevo episodio de tamización de rutina (intervalo de cada 3 años) y que fueron reclutadas en un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico de dos fases. En la primera fase las mujeres del grupo control se sometieron a tamización con citología convencional, las mujeres del grupo intervención fueron tamizadas con citología de base líquida y pruebas de detección de VPH de alto riesgo por el método de Captura de híbridos 2. Las mujeres del grupo control fueron remitidas a colposcopia con citología reportada como células atípicas de significado indeterminado o más (ASCUS+) y las del grupo intervención que eran positivas al VPH ( $\geq 1$  pg/mL) y tenían entre 35 y 60 años fueron remitidas a una colposcopia, mientras que las mujeres de 25 a 34 años fueron remitidas a una colposcopia sólo si la citología resultaba también anormal o la prueba del VPH era persistentemente positiva luego de 12 meses. Durante la segunda fase, las mujeres del grupo intervención solo recibieron tamización con ADNVP y las del grupo control citología. En esta fase la del grupo intervención eran remitidas a colposcopia si la prueba de VPH era positiva y las del grupo control con citología reportada como células atípicas de significado indeterminado o más (ASCUS+). Los mismos colposcopistas examinaron a todas mujeres y tuvieron acceso a los resultados de las pruebas de detección. A todas las áreas sospechosas se les realizó biopsia y las mujeres con NIC 2+ recibieron tratamiento, mientras que las que tenían NIC1 fueron seguidas colposcópicamente. Las mujeres que eran VPH positivas eran citadas anualmente para repetir la prueba del VPH y la citología de base líquida, hasta que las pruebas del VPH fueran negativas, y eran remitidas a una nueva colposcopia si la citología era ASCUS+. Se invitó a las mujeres que no asistieron a la segunda ronda a los dos 2 años para la nueva ronda de evaluación. En cada fase del estudio se hacían dos rondas de tamización (a las mujeres con citología y VPH negativos) y todas las mujeres en la segunda ronda se sometieron a citología convencional. **El segundo estudio - POBASCAM- (Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human**

**papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial.** *Lancet.* 2007;370(9601):1764-1772. doi:10.1016/S0140-6736(07)61450-0). Población: El ensayo se realizó dentro del programa nacional de tamización de Holanda, el cual incluye mujeres de 30 a 60 años con un intervalo de 5 años. Se reclutaron mujeres que vivían en una región semiurbana ubicada al suroeste de Ámsterdam y se excluyeron mujeres si tenían antecedentes de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor (NIC2+) o resultados de pruebas citológicas anormales en los 2 años anteriores y también a aquellas con histerectomía. Intervención y comparación: A todas las mujeres se les tomó muestra para citología y ADN de VPH. Las mujeres asignadas al grupo de intervención se manejaron al inicio del estudio y en las rondas subsiguientes con base en el resultado de la citología y la prueba de VPH. Las mujeres con citología y VPH negativos fueron citadas a una segunda ronda de tamización en 5 años. Las mujeres con VPH positivo/citología negativa o discariosis limítrofes o leves (ASCUS.ASCH-LIEBG, según Bethesda 2001) se citaron en 6 a 18 meses y a las mujeres con discariosis moderada o peor (LIEAG según Bethesda 2001) se remitieron inmediatamente a colposcopia, independientemente del resultado del ADN del VPH. Las mujeres con discariosis limítrofe o leve al inicio del estudio fueron remitidas a colposcopia a los seis meses si el resultado de la repetición de la prueba era discariosis limítrofe o peor y ADN de VPH positivo, o discariosis moderada o peor, mientras que las mujeres con citología negativa y ADN de VPH positiva al inicio del estudio sólo fueron remitidas a colposcopia a los seis meses si el resultado de la repetición de la prueba era discariosis moderada o peor. También se remitía a las mujeres a la colposcopia si en la segunda ronda a los 18 meses era positiva para el ADN de VPH o si los resultados de la citología eran discariosis moderada o peor. Las mujeres con resultados citológicos dudosos o discariosis leve o peor y con ADN VPH negativo a los 18 meses eran citadas a la siguiente ronda de tamización. Al grupo control se asignó a las mujeres cuyo resultado de la prueba de VPH no fue revelado y al igual que el grupo intervención, las mujeres del grupo control con citología normal se citaron a una segunda ronda de tamización en 5 años. A las mujeres con discariosis límite o leve se les repitió la citología a los 6 y 18 meses (si una de esas citologías era anormal, las mujeres eran remitidas a la colposcopia. Las mujeres con reporte de discariosis moderada o peor en la citología fueron remitidas inmediatamente a colposcopia. Las mujeres con citología normal a los 6 y 18 meses se citaban a la ronda 2 de tamización (a los 5 años). En la ronda 2 de tamización, se revelaba la prueba de VPH y eran manejadas de acuerdo con el protocolo del grupo de intervención (mediante la combinación de pruebas de ADN de VPH y citología). En los dos grupos, se tomaron biopsias dirigidas colposcópicamente de áreas sospechosas para examen histológico. El resultado NIC2+ era tratado. **El tercer estudio – SWEDESCREEN- (Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1637. Johansson, Bo [added]]. N Engl J Med. 2007;357(16):1589-1597. doi:10.1056/NEJMoa073204** Población: El programa sueco de detección de cáncer de cuello uterino invita a las mujeres de 23 a 50 años a someterse a pruebas de detección de cáncer de cuello uterino a intervalos de 3 años y a las mujeres de 51 a 60 años a realizarse pruebas de detección a intervalos de 5 años. Las mujeres invitadas para la detección se eligen del registro poblacional. No se incluyeron mujeres con citología reciente. Intervención y comparación: Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente al grupo de intervención (citología más una prueba de ADN de VPH) o al grupo de control (Citología sola). Todas las mujeres con una citología anormal (definida como ASCUS+) fueron remitidas de inmediato para colposcopia; no obstante, en algunas ciudades, a mujeres con ASCUS o LIEBG se les dio la opción de seguimiento con citología. En el grupo de intervención, a las mujeres con una prueba de VPH -positiva y citología normal se les ofreció una segunda ronda 12 meses después con pruebas de VPH y citología. En la segunda ronda, a las mujeres con VPH positivo se les derivó a colposcopia. Se tomaron biopsia de áreas acetoblanca y yodo-negativas en la colposcopia. El protocolo de seguimiento se hace con citología anual y pruebas de VPH, remisión a colposcopia en casos de infección persistente por VPH de alto riesgo. **El cuarto estudio – ARTISTIC- (Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2009 Aug;10(8):748]. Lancet Oncol. 2009;10(7):672-682. doi:10.1016/S1470-2045(09)70156-1)** Incluyó mujeres de 20 a 64 años, del Gran Manchester, que asistían a tamización de rutina a consulta de medicina general o planificación familiar. El estudio tuvo como objetivo comparar el desempeño de la citología de base líquida sola con la citología de base líquida más la prueba del VPH como estrategia de tamización primaria dentro de un programa nacional de prevención de cáncer de cuello uterino. A la totalidad de las mujeres incluidas en el estudio se les realizó citología más prueba de VPH (captura de híbridos 2) en la primera cita. A un grupo de mujeres que fueron asignadas al grupo control se les entregó el resultado de la citología y la prueba de VPH y fueron asignadas al grupo intervención. Al otro grupo de mujeres solo se les entregó el resultado de la citología y fueron asignadas al grupo control. El manejo de los dos grupos se hizo de acuerdo al resultado de la citología siguiendo las directrices de la Guía Nacional. Es decir, las mujeres con discariosis moderada o grave (LIEAG según el sistema Bethesda 2001) se remitieron para colposcopia. A las mujeres del grupo intervención con VPH positivo/citología negativa, se les repetía la prueba de VPH a los 12 meses, si persistía positiva, se ofrecía la posibilidad de elegir colposcopia o seguimiento con VPH a los 24 meses, momento en el cual, si persistía VPH+ se les remitía la colposcopia. Las mujeres VPH+ y tenían dos citologías ASCUS+ consecutivas eran remitidas a colposcopia. A las mujeres del grupo control con citología ASCUS o LIEBG se citaron a una segunda citología de base líquida a los 6 meses. Si la citología persistía con LIEBG, se remitía a colposcopia y trataba cualquier NIC, pero si era negativa o ASCUS, se citaban a una tercera citología a los 12 meses. Si esta tercera citología era ASCUS+, se remitía a colposcopia, pero si era negativa, se citaban a una cuarta citología a los 24 meses. Durante la colposcopia, se tomaron muestras de biopsia de áreas anormales solamente, no se tomaron biopsias aleatorias en casos de colposcopia negativa y satisfactoria. En casos citología LIEAG se optó por biopsia dirigida o LLETZ.

## Tamización con AND VPH en muestras autorecolectadas por mujeres inasistentes a tamización regular.

**Autor(es):** GDG<sup>a</sup>

**Pregunta:** Tamización por Auto-toma comparado con Invitación a Tamización usual en mujeres inasistentes a programas de tamización organizados

**Configuración:** Mujeres de 30 a 65 años

**Bibliografía:** Arbyn, M; Smith, SB; Temin, S; Sultana, F; Castle, P. Detecting cervical precancer and reaching under screened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4823>

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño o de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización por Autotoma	Invitación a Tamización Usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Participación en la tamización por envío de Kits por correo versus carta recordatoria por correo

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización por Autotomía	Invitación a Tamización Usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
19	ensayos aleatorios	serio <sup>l</sup>	no es serio	serio <sup>m</sup>	no es serio	ninguno	29833/120293 (24.8%)	7509/65295 (11.5%)	OR 2.33 (1.86 a 2.91)	153 más por 1000 (de 99 más a 220 más)	 BAJA	IMPORTANTE

**Participación en la tamización por invitación en campañas comunitarias**

1	ensayos aleatorios	serio <sup>l</sup>	no es serio	serio <sup>m</sup>	serio <sup>b</sup>	ninguno	63/404 (15.6%)	26/430 (6.0%)	OR 2.58 (1.67 a 3.99)	96 más por 1000 (de 41 más a 181 más)	 BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	---------------	-----------------------	---------------------------------------	--	------------

**Participación en la tamización, invitación puerta a puerta**

4	ensayos aleatorios	serio <sup>l</sup>	no es serio	serio <sup>m</sup>	serio <sup>c</sup>	ninguno	12173/12868 (94.6%)	9164/17194 (53.3%)	OR 2.01 (0.66 a 6.15)	538 más por 1000 (de 181 menos a 1000 más)	 BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	---------------------	--------------------	-----------------------	--	--	------------

**Muestras insatisfactorias para VPH (evaluado con: Porcentaje)**

16	ensayos aleatorios	serio <sup>l</sup>	serio <sup>d</sup>	serio <sup>m</sup>	no es serio	ninguno	777/117745 (0.7%)		0.70 por 100 <sup>e</sup> (0.38 a 0.99)		 BAJA	IMPORTANTE
----	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	---------	-------------------	--	---	--	--	------------

**Prueba positiva para ADN-VPH (evaluado con: Porcentaje)**

23	ensayos aleatorios	serio <sup>l</sup>	serio <sup>f</sup>	serio <sup>m</sup>	no es serio	ninguno	17417/156910 (11.1%)		11.1 por 100 (9.8 a 12.4)		 BAJA	IMPORTANTE
----	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	---------	----------------------	--	---------------------------	--	--	------------

**Adherencia al seguimiento si ADNVPH positivo (evaluado con: Porcentaje)**

20	ensayos aleatorios	serio <sup>l</sup>	serio <sup>g</sup>	serio <sup>m</sup>	no es serio	ninguno	84756/105156 (80.6%)		RR 0.91 (0.80 a 1.04) <sup>h</sup>		 BAJA	CRÍTICO
----	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	---------	----------------------	--	------------------------------------	--	--	---------

**Detección de NIC2+ (seguimiento: rango 6 a 18 meses; evaluado con: biopsia dirigida por colposcopia)**

18	ensayos aleatorios	serio <sup>l</sup>	no es serio	serio <sup>m</sup>	serio <sup>i</sup>	ninguno	81409	61209	RR 1.13 (0.63 a 2.04) <sup>jk</sup>		 BAJA	CRÍTICO
----	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	-------	-------	-------------------------------------	--	--	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

- a. El metaanálisis incluye ensayos clínicos aleatorizados, tuvo por objeto evaluar si el hecho de ofrecer equipos de auto muestreo a las mujeres no adherentes generaba mayores tasas de respuesta que el envío de cartas de invitación o recordatorio. Los resultados secundarios fueron las tasas de positividad de la prueba, el cumplimiento del seguimiento en las mujeres que se sometieron a la tamización y la detección de NIC2+. La calidad de los ECC se evalúa utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane. Tres (12%) de los 25 ensayos fueron evaluados como de bajo riesgo de sesgo en todas las categorías. En ocho ensayos (32%) la asignación fue aleatoria y oculta, en 14 ensayos (56%) la asignación fue poco clara, y en tres ensayos (12%) la asignación fue deficiente. Todos los ensayos tenían datos completos para el resultado de la participación y, por lo tanto, tenían un bajo riesgo de sesgo de abandono. La calidad de la información fue adecuado en 12 ensayos (48%), incompleta en un ensayo e intermedia en los otros ensayos
- b. Se degrada 1 Nivel, número de eventos pequeño
- c. se degrada 1 nivel por Intervalo amplio
- d. Se degrada 1 Nivel por Heterogeneidad sustancial I2= 77.48%
- e. No calculado en el grupo control
- f. Se degrada 1 Nivel por Heterogeneidad sustancial I2= 92.2%
- g. Se degrada 2 niveles por Heterogeneidad sustancial (98.7%) la prueba fue usada como prueba primaria, antes de triaje con citología, VIA, VPH16/18 o con edad.
- h. Adherencia (%) Cuando se usa como tamización primaria: 92.3%, Triage con citología: 70.4%, Triage por edad: 68.5, VIA: 45.2, Triage con citología solo si otros VPH-ar+: 75.7
- i. Se degrada 1 Nivel por intervalos de confianza amplios, y diferencia de resultados según el uso de la prueba (como prueba primaria: 3.03 vs como Triage: 1.79)
- j. La tasa de detección de NIC2+ en mujeres tamizadas por autotoma fue de 2.6 x 1000 mujeres (IC95%1.4 a 4.1)
- k. La tasa de detección de CIN2+ en el grupo de auto-muestreo varió entre 0 y 11 por cada 1000 mujeres invitadas. En promedio, la tasa de detección fue 2,28 veces (IC95% 1,44 a 3,61) más alto en el grupo de auto-muestreo que en el grupo de control. En el análisis por protocolo, sólo se incluye a las mujeres que autorecolectaron la muestra en el brazo experimental. En el análisis por intención de tratamiento, que reflejan el efecto general en la salud pública en una situación de la vida real y que incluimos en la tabla de evidencia, se incluyó además a las mujeres del grupo experimental a las que se les había ofreció la posibilidad de auto-recolectar la muestra, pero que optaron por una muestra tomada por el personal de salud.
- l. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Serias limitaciones en el riesgo de sesgos. Algunas limitaciones en los dominios generación de la secuencia. Ocultamiento de la asignación, reporte selectivo.
- m. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Serias limitaciones en la aplicabilidad de la evidencia. La totalidad de la intervención podría no estar cubierta por el plan de beneficios en salud.

## Tamización primaria con VPH más triaje con citología comparada con citología más triaje con VPH. Seguimiento a 48 meses

Autor(es): GDG

Pregunta: La tamización primaria con VPH comparado con citología vaginal para la detección de neoplasia intraepitelial de alto grado <sup>ab</sup>

Configuración: pacientes ambulatorios

Bibliografía: Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajdin M, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2018 Dec 4;320(21):2273]. JAMA. 2018;320(1):43-52. doi:10.1001/jama.2018.7464

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	VPH /citología a triaje	Citología/VP H triaje	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 3 o mayor (NIC3+) (seguimiento: media 48 meses; evaluado con: histopatología)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	ninguno	22/9540 (0.2%) <sup>e</sup>	52/9408 (0.6%) <sup>f</sup>	RR 0.42 (0.25 a 0.69) <sup>g,h</sup>	3 menos por 1000 (de 4 menos a 2 menos)		CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------------------------	---	---	---------

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 o mayor (NIC 2+) (seguimiento: media 48 meses; evaluado con: histopatología)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	48/9540 (0.5%) <sup>i</sup>	100/9408 (1.1%) <sup>j</sup>	RR 0.47 (0.34 a 0.67) <sup>k</sup>	6 menos por 1000 (de 7 menos a 4 menos)		CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------------------	------------------------------	------------------------------------	---	---	---------

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 o mayor (NIC 2+) en mujeres con prueba de ingreso negativa (seguimiento: media 48 meses; evaluado con: histopatología)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	VPH /citología a triage	Citología/VP H triage	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	32/8769 (0.4%) <sup>l</sup>	91/9074 (1.0%) <sup>m</sup>	RR 0.36 (0.24 a 0.54)	6 menos por 1000 (de 8 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO

Sobre diagnóstico (ronda 1 y 48 meses combinada) (seguimiento: media 48 meses; evaluado con: incidencia acumulada de NIC 2+)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	195/9540 (2.0%) <sup>n</sup>	190/9408 (2.0%) <sup>o</sup>	RR 1.01 (0.83 a 1.23)	0 menos por 1000 (de 3 menos a 5 más)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------------------	------------------------------	-----------------------	---------------------------------------	----------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

a. La prueba primaria de VPH fue seguida por citología base líquida (CBL) en mujeres con resultado positivo para la prueba de VPH. Al inicio del estudio, si el VPH era positivo y la CBL negativa, las mujeres fueron reevaluadas a los 12 meses para Cotest (VPH y CBL). A los 12 meses, si las mujeres eran positivas para VPH o CBL ( $\geq$  células escamosas atípicas de significado indeterminado [ASCUS+]), se derivaron para colposcopia. Si tanto el VPH como la CBL fueron negativas a los 12 meses, se recomendó cribado de salida a los 48 meses. Si el resultado de la CBL basal fue ASCUS+, se derivaron para colposcopia y manejo inmediato. La prueba de VPH se realizó con la prueba de ADN-VPH (Captura de Híbridos 2), que detecta los tipos de VPH de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.

b. La prueba primaria CBL fue seguida por VPH para mujeres con ASCUS. Si ASCUS y VPH fueron positivos al inicio del estudio, las mujeres fueron derivadas para una colposcopia inmediata. Las mujeres con resultados basales ASCUS y VPH negativos fueron citadas de nuevo para CBL a los 12 meses y fueron derivadas para colposcopia si su resultado fue ASCUS+. Las mujeres con lesiones basales intraepiteliales escamosas de bajo grado o mayores fueron derivadas para colposcopia y tratamiento. La tamización de salida para los grupos de intervención y control ocurrió 48 meses después de la evaluación inicial y consistió en pruebas de VPH y CBL (Cotest). La CBL se prepararon utilizando el procesador ThinPrep 2000 y los citólogos del programa examinaron manualmente los frotis. Los resultados anormales de la prueba de citología se remitieron a un citopatólogo para su interpretación final y la presentación de informes.

c. Se incluyeron mujeres de 25 a 65 años que no se había sometido a la prueba de Papanicolaou en los 12 meses anteriores, no estaban embarazadas, no eran VIH positivas ni recibían terapia inmunosupresora, y no tenían antecedentes de NIC2+ en los últimos 5 años; no tenía cáncer cervical invasivo o no tenía histerectomía total.

d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza observado pasa por punto crítico.

e. Tasa de incidencia de 2.3 por cada 1.000 personas (IC 95% 1.5 a 3.5)

f. Tasa de incidencia de 5.5 por cada 1.000 personas (IC 95% 4.2 a 7.2)

g. Cuando se trató de primera ronda a 12 meses: Tasa de incidencia de 7.0 por cada 1.000 personas (IC 95% 5.5 a 8.9) para el grupo de intervención y tasa de incidencia de 4.4 por cada 1.000 personas (IC95% 3.2 a 5.9) para el grupo control. RR 1.61 (IC 95% 1.09 a 2.37).

h. Las tasas de derivación a la colposcopia en el grupo de intervención fueron significativamente mayores en la ronda 1 (intervención: 57.0 [IC 95%, 52.5- 61.9] vs control: 30.8 [IC 95%, 27.5-34.5]; diferencia absoluta entre intervención y control: 26.2 [95% CI, 20.4-32.1]). Sin embargo, a los 48 meses, las tasas fueron más bajas en el grupo de intervención en comparación con el grupo control para todas las edades (intervención: 49.2 [IC 95%, 45,0-53,7]; control: 70,5 [IC 95%, 65,5-75,8]; diferencia absoluta entre intervención y control: -21.3 [IC 95%, -28.3 a -14.8]). Las tasas de referencia de colposcopia acumulada fueron similares entre ambos grupos (intervención: 106.2 [IC 95%, 100.2-112.5]; control: 101.5 [IC 95%, 95.6-107.8]; diferencia absoluta entre intervención y control: 4.7 [95% CI, -4.0 a 13.4]).

i. Tasa de incidencia de 5.0 por cada 1.000 personas (IC 95% 3.8 a 6.7).

j. Tasa de incidencia de 10.6 por cada 1.000 personas (IC 95% 8.7 a 12.9).

k. Cuando se trató de primera ronda a 12 meses: Tasa de incidencia de 15.4 por cada 1.000 personas (IC 95% 13.1 a 18.1) para el grupo de intervención y tasa de incidencia de 9.6 por cada 1.000 personas (IC95% 7.8 a 11.7) para el grupo control. RR 1.61 (IC 95% 1.24 a 2.09).

l. Tasa de incidencia de 3.6 por cada 1.000 personas (IC 95% 2.6 a 5.1).

m. Tasa de incidencia de 10.0 por cada 1.000 personas (IC 95% 8.2 a 12.3)

n. Tasa de incidencia de 20.4 por cada 1.000 personas (IC 95% 17.8 a 23.3)

o. Tasa de incidencia de 20.2 por cada 1.000 personas (IC 95% 17.5 a 23.2)



