



**MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**Recomendaciones para la tamización de neoplasias
del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de
patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia**

ISBN_978-958-98496-4-4

Guías de práctica clínica (No. 3)



Bogotá D.C., diciembre de 2007

DIEGO PALACIO BETANCUR

Ministro de la Protección Social

CARLOS VICENTE RADA ESCOBAR

Director General

Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E.

RAÚL HERNANDO MURILLO MORENO

Subdirector General de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica,
Promoción y Prevención

Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E.

ALEJANDRO GARRIDO SERRANO

Subdirector General de Atención Médica y Docencia

Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E.

JUAN JOSÉ PÉREZ

Subdirector General Administrativo y Financiero

Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E.

Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia

Coordinación

María Elvira Olmos Parra

Participantes (orden alfabético)

Jesús Antonio Acosta Peñalosa
Surella Acosta Preciado
Samuel Andrés Arias Valencia
Mónica Patricia Ballesteros Silva
Juan Sebastián Castillo Londoño
Lilina Alejandra Chicaiza
Jorge Augusto Díaz Rojas
Óscar Andrés Gamboa Garay
Mario García Molina
Alejandro Gómez Aulí
Mauricio González Castañeda
Giovanna Alexandra Hernández
Gustavo Hernández Suárez
Joaquín Gustavo Luna Ríos
Mónica Molano Luque
Raúl Hernando Murillo Moreno
Natascha Ortiz Ortiz
Marion Piñeros Petersen
Ricardo Sánchez Pedraza
Sandra Lourdes Tovar Murillo
Lina María Trujillo
Marco Aurelio Venegas Mariño
Carolina Wiesner Ceballos

Declaración de conflictos de interés

Grupo organizador

Ninguno de los organizadores del presente consenso declaró conflictos de interés.

Grupo de trabajo

Joaquín Luna, Lina María Trujillo, Natascha Ortiz y Mauricio González declararon haber recibido apoyo para investigación de Merck Sharp & Dohme.

Natascha Ortiz y Mauricio González declararon haber actuado como asesores científicos de QuimioLab (representante de Digene en Colombia):

Participantes en el Consenso

María Cristina Franklin, Mónica Medina, Catalina Hoyos, Gonzalo Pérez, Alfonso Correa, Ivette Maldonado, Jaime Enrique Ruiz, Ángela María Ruiz, Andrés Velásquez e Incola Ambrosi declararon haber recibido apoyo para investigación de Merck Sharp & Dohme.

Carlos Humberto Pérez (presidente de la Sociedad Colombiana de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior) declaró actuar en representación de los colposcopistas.

Financiación

La realización del consenso de expertos con revisión sistemática de la literatura fue financiada por el Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E., a través de dineros de inversión de la Nación. Todo el trabajo producido por el Instituto en relación con el presente consenso es editorialmente independiente de sus fuentes de financiamiento.

Derechos de autor y propiedad intelectual

El presente documento y las ilustraciones adjuntas son propiedad del Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E (INC), y no se podrán reproducir sin permiso escrito del INC. El INC se reserva los derechos de autor y en cualquier momento puede cambiar o revocar esta autorización. El INC ha velado por la validez y transparencia de la información contenida en este documento; sin embargo, se espera que cualquier persona que intente aplicar o consultar las recomendaciones generadas por el consenso de expertos tenga en cuenta el contexto en el que se encuentra y las circunstancias clínicas individuales y que emplee su juicio crítico para evaluar la utilidad de éstas en su entorno particular.

Referencia de este documento

Se sugiere citar este documento así: Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Bogotá: INC; 2007.

Contenido

▪ Resumen	8
▪ Introducción	10
▪ Sección I: Recomendaciones	15
▪ Sección II: Revisión sistemática de la literatura	23
▪ Sección III: Consenso de expertos	38
▪ Sección IV: Evaluación económica	52
▪ Anexos: disponibles en el sitio www.cancer.gov.co	

Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia

Resumen

Antecedentes: En general, el cáncer de cuello uterino es la tercera causa de cáncer, y la segunda en mujeres. En Colombia es la principal causa de incidencia de neoplasias malignas en mujeres (TAE 36,4 por 100.000), lo que representa 6.800 casos nuevos al año, con una mortalidad de 18,2 por 100.000. La mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino se presentan en los países en vías de desarrollo, pues su incidencia se relaciona con la pobreza y las malas condiciones sanitarias. Su detección precoz es una medida costo-efectiva que permite salvar muchas vidas. Los programas organizados de tamización en países desarrollados han logrado reducir las tasas de mortalidad hasta en 80%; sin embargo, los países en desarrollo no han logrado mayor descenso de la mortalidad. Debido a las múltiples causas de la falta de impacto de la detección temprana en los países en desarrollo, resulta importante que cada país diseñe programas de tamización con base en la situación específica de la enfermedad y de los servicios de salud, de forma que se generen guías apropiadas sobre los métodos de tamización que se van a utilizar, la población objetivo, los intervalos de tamización y el abordaje de grupos poblacionales especiales.

Objetivo: Generar recomendaciones apropiadas para Colombia sobre la tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres sin antecedente de patología cervical (preinvasora o invasora).

Métodos: El proceso se desarrolló en tres fases. La primera consistió en una revisión sistemática de la literatura médica, que permitió determinar los hallazgos científicos de calidad disponible sobre el tema. La segunda fue una reunión de consenso nacional tipo panel, en la cual se generaron recomendaciones a partir de la opinión de los expertos y de los hallazgos científicos sintetizados. La tercera consistió en una evaluación económica de las recomendaciones del consenso mediante un modelo probabilístico. Las recomendaciones tomaron en cuenta los resultados de las tres fases, pues se buscaba la complementariedad de ellas para resolver las diferencias en los resultados mediante la evidencia científica.

Se conformaron cinco grupos de trabajo: un comité organizador (desarrollo, disseminación, implementación, evaluación y revisión); un equipo de revisión sistemática de la literatura con formación en medicina basada en la evidencia, responsable de la búsqueda, selección, evaluación y análisis de la literatura; el grupo de

expertos (panel), con la responsabilidad de brindar su opinión en el tema; el grupo de evaluación económica encargado de realizar el estudio de costo-efectividad para el contexto local, y el grupo de disseminación e implementación encargado de analizar la situación y generar estrategias para trasladar las recomendaciones al escenario clínico real. En el proceso se involucró tanto un equipo multidisciplinario de expertos técnico-científicos como representantes de los entes territoriales, las sociedades científicas, las aseguradoras, las entidades privadas sin ánimo de lucro y las asociaciones de usuarios.

Población objeto: Mujeres colombianas que han tenido o tienen vida sexual activa sin antecedente de patología cervical (preinvasiva o invasiva).

Usuarios potenciales: Profesionales sanitarios, población femenina colombiana, tomadores de decisiones clínicas, administrativas y políticas.

Recomendaciones: Se generaron recomendaciones sobre la citología cervicouterina convencional, la citología de base líquida, las pruebas del virus del papiloma humano (VPH) y las técnicas de inspección visual. Se revisó la tamización en poblaciones especiales como inmunosuprimidas, embarazadas, entre otras. Se hacen recomendaciones sobre la tamización de cáncer de cuello uterino en Colombia, que comprenden las tecnologías para detección temprana, las poblaciones objetivo, los intervalos de tamización y la organización de los programas.

Introducción

Colombia, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 36,4 por 100.000 y una tasa de mortalidad ajustada por edad de 18,2 por 100.000, se ubica en la franja de más alto riesgo para incidencia de cáncer de cuello uterino en el mundo y en el grupo de países con riesgo alto para mortalidad (1-3).

Aunque analizar la tendencia de la mortalidad es complejo, por el alto volumen de cánceres de útero sin especificar, los índices cambiantes de subregistro, el cambio en la calidad de la certificación y el cambio en la codificación en 1998, es posible afirmar que la mortalidad en los últimos quince años se ha mantenido sin mayor variación(4), a pesar de que en 1991 se creó un Programa Nacional de Detección Precoz (5) y que dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), las actividades para el control de esta patología han sido una prioridad en salud pública (6-7). Esta situación general no es uniforme en el país, ya que algunas regiones, como el Distrito Capital, sí muestran una tendencia a la reducción del riesgo de muerte por este cáncer (8).

En general, el patrón de distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de cuello uterino en Colombia presenta las tasas más altas en departamentos con mayor retraso social y económico, como los ubicados en los antiguos territorios

nacionales; pero simultáneamente otros departamentos, como los del Eje Cafetero, que presentan un buen comportamiento de los indicadores sociales y tienen programas de detección temprana reconocidos, se encuentran también dentro de la franja de alto riesgo de mortalidad por esta causa en el país (8).

La información del Registro Poblacional de Cáncer de Cali señala que la incidencia específica por edad tiene un incremento constante con la edad, sin que se observe reducción del riesgo en ninguna edad, lo que contrasta con el comportamiento de la enfermedad en países desarrollados, donde se observa un riesgo aceptable a partir de los 30 años.

La situación ideal dentro de un programa de prevención es tener una alta incidencia de cánceres in situ y una baja o nula incidencia de cánceres invasores. Nuestro país sólo tiene datos de incidencia de cánceres in situ e invasores para el área urbana de Cali. En esta ciudad, ambos estados del cáncer de cuello uterino muestran una tendencia paralela entre las décadas de los setenta y de los noventa. Por ello, en razón a la situación ideal descrita y a pesar de los cambios en la clasificación de enfermedades preneoplásicas (sistema Bethesda), es posible suponer que tal comportamiento sea el reflejo de pro-

blemas en la cobertura de la detección temprana y, por lo tanto de una baja detección de carcinomas in situ que luego se expresan en tasas de mortalidad que no disminuyen.

Los programas de detección temprana de cáncer de cuello de útero se han basado durante más de 40 años en el uso de la citología repetida como prueba primaria de tamización. Los programas organizados de tamización en países desarrollados han logrado reducir las tasas de mortalidad hasta en 80%. Este impacto se ha logrado mediante estrategias que incluyen la educación de la población, la implementación de sistemas de información, la búsqueda activa de las mujeres, la entrega oportuna de resultados de citología y el aseguramiento del diagnóstico definitivo y el tratamiento (9-11).

Los países han diseñado sus propios programas de tamización y han generado indicaciones precisas sobre los intervalos de edad en los cuales aplicar la prueba, su periodicidad y su uso en grupos poblacionales especiales (12-21). Desafortunadamente, en muchos países en vías de desarrollo no se ha logrado el mismo impacto y la mortalidad no ha mostrado el descenso esperado (11).

Diferentes problemas están relacionados con el bajo impacto de los programas de tamización. Parte de ellos son las características inherentes a la citología, en relación con que esta es operador-dependiente y exige un estricto control de calidad. Un metaanálisis publicado

encontró que la sensibilidad promedio de la citología para detectar neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o cáncer es del 51%, con una especificidad promedio del 98% (22).

En consecuencia, el alto número de falsos negativos se plantea como una limitación mayor, atribuible a errores de interpretación y a fallas en la toma y procesamiento de las muestras. Por otra parte, a pesar de la alta especificidad de la prueba, en poblaciones con baja prevalencia de NIC o cáncer los falsos positivos son comunes. Esta situación induce procedimientos innecesarios y frecuentemente agresivos, los que a su vez aumentan la ansiedad de las mujeres y los costos de los programas (23).

En Colombia, desde mediados de la década de los sesenta, el sistema de salud pública y algunas organizaciones privadas (Profamilia y la Liga Colombiana de Lucha contra el Cáncer) iniciaron la toma de citología. A finales de la década de los ochenta y dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS) se creó un Programa Nacional de Tamización para la Prevención y la Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino (PNPDCU), el cual estuvo bajo la coordinación y administración del Instituto Nacional de Cancerología y tuvo vigencia hasta 1993.

Dentro del SGSSS, las actividades para el control de cáncer de cuello uterino se asignaron a los nuevos actores, según criterios administrativos. Todas las mujeres entre 25 y 69 años de edad y las menores que hayan iniciado vida

sexual y estén afiliadas al SGSSS tienen derecho a la citología sin ningún costo. De acuerdo con la norma, la meta de cumplimiento para la realización de citologías es del 80%. En 2005, el 75,6% de las mujeres colombianas reportaron haberse realizado la citología en los últimos tres años, con deficiencias en algunos departamentos y en grupos poblacionales específicos (14).

A pesar de una cobertura aceptable, como se mencionó, la mortalidad por esta causa no muestra una tendencia clara al descenso. Un aspecto crítico puede ser el insuficiente control de calidad de los laboratorios de citología, ya que actualmente no hay un mecanismo establecido y en funcionamiento para el control de calidad externa y muchos centros contratan este con base en criterios esencialmente económicos. Otro elemento relevante es el inadecuado seguimiento de las mujeres con citología positiva y, por lo tanto, deficiencias en el acceso a los servicios de diagnóstico y tratamiento.

El establecimiento de la infección por virus del papiloma humano (VPH), como condición necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, ha abierto nuevos horizontes para el control de la enfermedad (25-26). En forma paralela se ha avanzado en el desarrollo de nuevas técnicas de citología y de otras pruebas más sensibles que el tradicional Papanicolau para la identificación lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero de basadas en la detección del VPH.

Los métodos de citología en base líquida y la lectura automatizada se han propuesto como alternativas a la citología convencional y se está evaluando si su sensibilidad y especificidad son mejores. Por otra parte, los métodos que permiten identificar el ADN viral han tenido un desarrollo muy importante y han pasado de ser técnicas de laboratorio molecular para investigación a ser pruebas de aplicación clínica altamente sensibles, con un valor predictivo negativo del 100%, que permiten identificar la población en riesgo para aplicar sobre ellas las estrategias para diagnosticar y tratar oportunamente las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero (27).

De la misma forma, se han incorporado las técnicas de inspección visual a los programas de tamización en áreas de escasos recursos con alta incidencia de cáncer, como alternativas más económicas y que permiten hacer la tamización y el tratamiento en una sola visita. El futuro próximo con el desarrollo de las pruebas rápidas de identificación de virus de alto riesgo, los métodos de autotoma de las muestras y de los marcadores biológicos y genéticos de riesgo, prometen un panorama muy optimista en la prevención y seguimiento del cáncer de cuello de útero, y hacen necesario revisar, adaptar e implementar estas nuevas tecnologías que nos van a permitir aplicar las pruebas en periodos más espaciados, con una alta seguridad, lo que seguramente disminuirá costos, permitirá alcanzar mayores coberturas y permitirá implementar tratamientos más oportunos con mejor impacto en la salud pública (28).

En razón a lo expuesto, el Instituto Nacional de Cancerología emprendió una iniciativa orientada a generar recomendaciones para la detección temprana de cáncer de cuello uterino, tendiente a incorporar —con base en métodos científicos— el conocimiento de punta sobre el tema. El trabajo comprendió una revisión sistemática de literatura médica, un consenso de expertos y un ejercicio de análisis económico que de forma integrada favorecen un elevado grado de confianza en los resultados obtenidos.

Este documento incluye las recomendaciones finales y tres capítulos dedicados cada uno a los componentes descritos (revisión sistemática, consenso, análisis económico), los cuales esperamos ilustren de forma amplia la situación y las propuestas contenidas en él. La población objeto de las recomendaciones son las mujeres colombianas que han tenido o tienen vida sexual activa y quienes no tienen antecedente de patología cervical (preinvasora o invasora). Los usuarios potenciales son los profesionales sanitarios, la misma población de mujeres y los tomadores de decisiones en los ámbitos clínico, administrativo y político.

Referencias

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. editors. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC cancer base No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
- 2 Instituto Nacional de Cancerología. El cáncer en cifras. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2004 (acceso 2 de febrero de 2007). Disponible en: <http://www.incancerologia.gov.co/>.
- 3 Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 1995-1999. Bogotá: Imprenta Nacional; 2005.
- 4 Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. *Cancer*. 2004;101(10):2285-92.
- 5 República de Colombia, Sistema Nacional de Salud, Instituto Nacional de Cancerología. Normas técnicas y administrativas. Guía de implantación. Detección y control de cáncer de cuello uterino. Bogotá: Imprenta Nacional; 1994.
- 6 República de Colombia Ministerio de Salud Resolución 412 de 2000. Bogotá: Ministerio de Salud de Colombia; 2000.
- 7 República de Colombia, Ministerio de Salud. Política de salud sexual y reproductiva. Bogotá: Ministerio de Salud; 2000.
- 8 Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad en Colombia: Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología, Instituto geográfico Agustín Codazzi; 2003.
- 9 Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999;318(7188):904-8.
- 10 Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004; 364(9430):249-56.
- 11 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55(2):74-108.

- 12 European Cervical Cancer Screening Network. European guidelines for quality assurance in cervical screening. 2nd Draft of 15. 2003.
- 13 Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L, Gross G, Heinrich J, Hillemanns P, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of HPV infections of the female tract. *Eur J Infect Immunol Dis Obstet Gynecol* 2001; 4:5-12.
- 14 European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia. Conclusions: cervical cancer control, priorities and new directions. International charter. Paris: EUROGIN; 2003.
- 15 World Health Organization. Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2002.
- 16 Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: a manual for managers. Seattle: ACCP; 2004.
- 17 McLachlin CM, Mai V, Murphy J, Fung Kee Fung M, Chambers A. Ontario Cervical Screening Program, Gynecology Cancer Disease Site Group. Cervical screening. Toronto: Cancer Care Ontario; 2005. p 39.
- 18 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer US preventive task force. Rockville (MD); USPSTF; 2002.
- 19 Institute for Clinical Systems Improvement. Cervical cancer screening. Bloomington: ICSI; 2005. p 38.
- 20 Brigham and women's hospital. Cervical cancer: screening recommendations, with algorithms for managing women with abnormal Pap test results. Boston: Brigham and Women's Hospital; 2004. p 11.
- 21 Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2003;7(2):67-86.
- 22 Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367(9505):122-32.
23. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000; 132(10):810-9.
24. Profamilia. Salud sexual y reproductiva en Colombia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS 2005). Bogotá: Ministerio de Salud; 2005.
25. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(11):796-802.
26. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992; 52(5):743-9.
27. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3:S78-89.
28. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3:571-7.

Sección I

Recomendaciones

Independientemente de la posible aplicación en escenarios diversos, las recomendaciones aquí presentadas se proponen para el contexto colombiano y son producto del análisis conjunto de los tres componentes mencionados en la introducción de este documento y que comprenden la revisión sistemática de la literatura médica, el consenso de expertos y el análisis económico. En esa medida, lo consignado como recomendación no se ciñe a ninguno de los tres métodos en particular; por ello cada afirmación puede, de hecho, representar un resultado diferente para uno o dos de los componentes, pero estará siempre en consonancia con al menos uno de ellos.

En el desarrollo de la presentación se explican, de forma breve, los argumentos y el análisis que generan la recomendación. Si se tiene interés en profundizar en el aporte de cada uno de los componentes utilizados en la metodología, se puede consultar el capítulo correspondiente. En razón al gran dinamismo de la investigación en relación con el cáncer de cuello uterino y a la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH), se propone como vigencia de las actuales recomendaciones el período comprendido entre su fecha de publicación y el primero de enero de 2010.

Recomendaciones sobre las alternativas tecnológicas

Citología convencional del cuello uterino

Existe evidencia suficiente acerca de la utilidad de la citología cervicouterina para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino (*Nivel de evidencia II, grado de recomendación C*). Sin embargo, la evidencia sugiere que la tamización de oportunidad (esporádica) con esta tecnología no tiene impacto en la mortalidad y, por ello, su implementación como método base para la tamización de cáncer de cuello uterino sólo tiene sentido si se realiza en el contexto de programas organizados con búsqueda y seguimiento activo de todas las mujeres pertenecientes a la población objetivo.

Son condiciones críticas dentro de los programas de tamización con esta técnica el alcanzar coberturas poblacionales no inferiores al 70% (lo que indica que al menos el 70% de las mujeres en la población objetivo debe haberse realizado la prueba en el intervalo de tiempo definido); la implementación de sistemas de control de calidad centralizados y con independencia técnica y económica de los laboratorios de citología, y el seguimiento estricto a mujeres con citología

positiva (células escamosas atípicas de significado incierto [ASCUS, por su sigla en inglés] o más) para asegurar su acceso a la complementación diagnóstica y el tratamiento que les corresponda.

La edad de inicio para la tamización con citología convencional debe ser a los 21 años de edad. Existen argumentos a favor de iniciarla desde la adolescencia o tres años luego del comienzo de las relaciones sexuales, en razón a la aparición de lesiones preneoplásicas y cáncer invasor en mujeres jóvenes. También existen argumentos en contra del inicio de la tamización con citología convencional antes de los 25 años de edad, particularmente en países con recursos medios o bajos, debido al alto número de lesiones de bajo grado detectadas y a la alta tasa de regresión de estas lesiones en este grupo de edad, lo que implica una elevada inversión de recursos con baja efectividad sobre la mortalidad. La evidencia soporta de la misma forma el inicio de la tamización a los 21 o a los 25 años, y el consenso de expertos sugirió el inicio de la tamización a los 21 años en Colombia, por la falta de sistemas de información que permitan diagnosticar adecuadamente la situación y, por lo tanto, por la posibilidad de tener sin control una situación problemática potencialmente importante. La edad de finalización de la tamización con citología convencional debe ser a los 69 años.

La citología debe realizarse dentro de un esquema 1-1-3, es decir, si se tienen dos citologías normales con diferencia de un año entre ellas, la prueba se debe continuar cada tres años. El análisis eco-

nómico mostró que el costo incremental (véase Glosario) más bajo es para una estrategia de tamización con pruebas de ADN de VPH, y el costo incremental al pasar de esta estrategia a la tamización con citología es mayor para el esquema 1-1-3 que para el esquema 1-1-1-3; sin embargo, la comparación simple de los dos esquemas con citología mostró que el esquema 1-1-3 tiene una mejor relación costo-efectividad.

Adicionalmente, el consenso de expertos también consideró que el esquema ideal para el país es el 1-1-3, en razón a que la mejor costo-efectividad que pudiera tener el esquema 1-1-1-3 estaría dada primordialmente por su mayor efectividad al incrementar la sensibilidad de la citología. En un escenario con grandes limitaciones en el control de calidad, no se tiene certeza del efecto real de adicionar otra citología, ya que la efectividad podría ser mucho menor que la esperada, mientras que los costos se sostendrían injiriendo negativamente en la razón costo-efectividad.

Pruebas de detección de VPH

Existe evidencia suficiente acerca de la capacidad potencial de las pruebas de detección de VPH para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino (*Nivel de evidencia II, grado de recomendación B*). Al momento no hay resultados de ensayos clínicos-aleatorizados ni evidencia histórica sobre reducción de la mortalidad con este método; sin embargo, los resultados de estudios transversales son consistentes al mostrar una mayor

sensibilidad de las pruebas de detección de VPH frente a la citología, que se acompaña a su vez de una menor especificidad; pero en este último parámetro la diferencia entre las dos pruebas es menor que la observada para la sensibilidad.

En el momento existen pruebas de detección de ADN de VPH basadas en amplificación y pruebas basadas en hibridación. Estas recomendaciones contemplan la necesidad de utilizar pruebas que hayan sido validadas en estudios clínicos y que además cuenten con la aprobación de la autoridad competente (INVIMA) para su uso en la práctica clínica, lo cual difiere del uso en estudios de investigación.

Las pruebas de detección de VPH pueden tener efectos importantes en los programas de tamización por dos razones: en primer lugar, por no ser observador-dependiente y, por lo tanto, por la posibilidad de reducir los problemas de calidad, y, en segundo lugar, porque permiten usar intervalos de tiempo mayores entre las pruebas y, en consecuencia, tienen la potencialidad de reducir la complejidad del seguimiento. No obstante, las pruebas de detección de VPH requieren, igual que la citología, la implementación de un programa organizado donde son factores críticos la necesidad de coberturas altas (como con la citología) y la necesidad de seguimiento para confirmación diagnóstica y tratamiento.

A la fecha, las evaluaciones de las pruebas de detección de VPH se han realizado incorporando la citología en serie o en paralelo con ellas, por lo que

se recomienda que su uso se haga en un programa que si bien puede tener como base las pruebas de detección de VPH, necesita a su vez la incorporación de la citología en los algoritmos de manejo.

Un aspecto importante en relación con la utilización de las pruebas de detección de VPH como base para la tamización son los efectos adversos potenciales de un resultado positivo. Esto en razón a la conexión que hace la población general entre infección y cáncer; así como a la condición de transmisión sexual de la infección. En razón a ello, las estrategias de comunicación y educación como parte de los programas son fundamentales en la implementación de esta tecnología para nuestro medio.

La edad de inicio para la tamización con esta tecnología deben ser los 30 años, y la edad de finalización, los 65 años de edad. Existe controversia sobre la edad de inicio, y recientemente se ha propuesto que ésta pudiera estar alrededor de los 20 a 25 años de edad; sin embargo, la evidencia que soporta esta recomendación es más débil que para su uso a partir de los 30 años de edad. Los argumentos en contra de realizar la prueba en menores de 30 años plantean que la prevalencia de infección por debajo de esta edad es muy alta y, por lo tanto, el uso de este tipo de pruebas en esa franja de edad podría inducir un elevado número de falsos positivos con un incremento sustancial de los costos de seguimiento sin mayor impacto en la mortalidad.

De utilizarse las pruebas de detección de VPH como base de la tamización,

el intervalo de tiempo para su aplicación debe ser de cinco años. El análisis económico mostró que la periodicidad quinquenal es más costo-efectiva que la realización de la prueba cada tres años.

Citología de base líquida

Existe evidencia suficientes sobre la capacidad potencial de la citología de base líquida para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino (*Nivel de evidencia II, grado de recomendación C*); sin embargo, la evidencia a favor o en contra de reemplazar la citología convencional por esta tecnología es insuficiente. La implementación de la citología de base líquida como estrategia de tamización primaria para cáncer de cuello uterino no ha mostrado ventajas frente a la citología convencional en los análisis de costo-efectividad realizados para otros escenarios. A pesar de ello, diversos autores plantean ventajas para la operación de los programas de detección temprana con el uso de esta prueba, por reducir los problemas de calidad en la toma y en la lectura. El análisis económico para Colombia no incluyó esta tecnología en razón a que el consenso de expertos concluyó que no debía considerarse como una alternativa para el país.

Técnicas de inspección visual

Existe evidencia suficiente acerca de la capacidad de la inspección visual directa con ácido acético al 5% o con lugol yodado para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino (*Nivel de evidencia I, grado de recomendación B*). Se cuenta con

estudios transversales cuyos resultados presentan una gran variabilidad en los valores de sensibilidad y especificidad, lo que se debe parcialmente a la elevada dependencia del observador que tiene la prueba.

El consenso de expertos concluyó que estas pruebas no se deben incorporar como estrategia de tamización primaria y sugirió esperar por los resultados de los estudios en curso. No obstante, los resultados de investigación que comparan la citología con estas técnicas reportan mejores valores de sensibilidad y menores valores de especificidad. A su vez, las evaluaciones económicas que analizan la utilización de técnicas de inspección visual con tratamiento inmediato, las reportan consistentemente como la alternativa más costo-efectiva cuando existen grandes limitaciones en el acceso a los servicios y dificultades para el seguimiento de las mujeres.

Recientemente fue publicado un ensayo clínico realizado en la India, en el que se observó una reducción del 35% en la mortalidad por cáncer de cuello uterino frente a no hacer tamización. Este resultado se incrementó al 66% cuando el análisis se restringió al grupo de mujeres de 30 a 39 años de edad.

En consecuencia, las técnicas de inspección visual deben considerarse una alternativa para uso restringido a escenarios de demostración en poblaciones que cumplan con las condiciones de deficiencia en el acceso a los servicios y problemas para el seguimiento. Las téc-

nicas de inspección visual tienen utilidad como estrategia de tamización si se ligan al tratamiento inmediato de las lesiones mediante crioterapia o asa electroquirúrgica, y representan un reto en términos de la organización de programas.

La implementación de una estrategia de tamización basada en técnicas de inspección visual debe prestar especial atención al control de calidad, el cual constituye un punto crítico. La edad de inicio para el uso de técnicas de inspección visual debe ser a los 30 años de edad, y la edad de finalización para la tamización con esta técnica son los 50 años, debido a que después de esta edad la visualización de la zona de transformación del cuello uterino se dificulta y altera el rendimiento de la prueba.

Su recomendación para poblaciones con condiciones especiales de acceso y seguimiento implica que las técnicas de inspección visual no se deben incorporar como mecanismos regulares de tamización o seguimiento. En esencia, todos los análisis económicos evalúan esta alternativa considerando su realización una o dos veces en la vida de la mujer con un intervalo de tiempo de hasta diez años y no inferior a cinco.

Recomendaciones sobre tamización en poblaciones especiales

Los análisis y la discusión acerca de la tamización en poblaciones especiales hicieron hincapié en los esquemas de tamización con citología, más que en el uso

de pruebas alternativas; en consecuencia, las recomendaciones generadas se remiten específicamente a esta prueba.

Tamización en mujeres inmunocomprometidas (VIH positivo, inmunosuprimidas)

La tamización con citología cervicouterina para cáncer de cuello uterino en mujeres inmunocomprometidas se debe realizar en el mismo rango de edad que la población general. El esquema de tamización debe incluir la realización de una primera citología que de ser normal debe repetirse cada seis meses durante el primer año. Si estas son normales, permitirán continuar luego con una citología anual (*Nivel de evidencia II, grado de recomendación A*).

Tamización en mujeres embarazadas

La tamización con citología cervicouterina para cáncer de cuello uterino en mujeres embarazadas se debe realizar en el mismo rango de edad y con los mismos intervalos propuestos para la población general (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación B*). La asistencia de las mujeres embarazadas a los programas de control prenatal constituye una importante oportunidad para su ingreso en los programas de tamización. En razón a ello, las mujeres embarazadas deben integrarse al esquema regular de tamización en cualquier momento del embarazo, lo que implica la toma de citología en cualquier trimestre, pero en consonancia con los antecedentes de tamización de la mujer (esquema 1-1-3).

Mujeres con historial sexual exclusivo con mujeres

La tamización con citología cervicouterina para cáncer de cuello uterino en mujeres con historial sexual exclusivo con mujeres se debe realizar en el mismo rango de edad y con los mismos intervalos propuestos para la población general (*Nivel de evidencia II, grado de recomendación B*).

Mujeres con antecedente de histerectomía total

La tamización con citología cervicouterina para cáncer de cuello uterino en mujeres con histerectomía total debe continuar en el mismo rango de edad y con los mismos intervalos propuestos para la población general durante los diez años posteriores a la histerectomía para aquellas mujeres en quienes se sabe que este procedimiento se realizó como tratamiento de lesiones preneoplásicas o para aquellas mujeres de quienes no se conoce la razón de la cirugía. Las mujeres en quienes se llevó a cabo por una patología benigna no requieren continuar en esquemas de tamización (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación C*).

Mujeres vacunadas contra el virus del papiloma humano

El consenso de expertos concluyó que la tamización con citología cervicouterina para cáncer de cuello uterino en mujeres vacunadas contra el VPH debe continuar en el mismo rango de edad y con los mismos intervalos propuestos para la población general (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación C*).

Debido a la introducción reciente de las vacunas contra el VPH, no existe momento evidencia sobre el impacto de la vacunación en los programas de tamización. No obstante, los análisis apuntan a que la vacunación produce un doble efecto en la tamización: por la reducción de los valores predictivos positivos de la citología —dada la menor prevalencia de lesiones— y por la reducción de la sensibilidad —dada también la menor prevalencia de lesiones y la consecuente menor capacidad diagnóstica por ser una prueba operador-dependiente—.

En seguimiento de lo expuesto, los expertos internacionales recomiendan sustituir la citología cervicouterina por las pruebas de detección de VPH en las mujeres vacunadas. Independientemente del método de tamización, existe consenso general acerca de la necesidad de continuar la tamización en las mujeres vacunadas, debido a que los biológicos disponibles no confieren protección total sobre la infección ni sobre el desarrollo de lesiones.

Recomendaciones generales sobre la tamización de neoplasias de cuello uterino en la población de mujeres colombianas sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora)

Consideraciones sobre el contexto

Colombia es un país con una amplia variación en su desarrollo social, eco-

nómico y de los servicios de salud. En consecuencia, es posible encontrar regiones que tienen esperanzas de vida y perfiles epidemiológicos similares a los de los países con menor desarrollo en el mundo, pero simultáneamente es posible encontrar regiones con esperanzas de vida y perfiles epidemiológicos similares a los de naciones industrializadas.

Adicionalmente, existe una gran diversidad en términos geográficos y culturales, que presenta también una amplia variación en los sistemas de valores y creencias entre las distintas regiones de Colombia. Como consecuencia de ello, y a pesar de que no existen estudios específicos sobre el tema, es posible esperar que la aceptabilidad de las pruebas de tamización para el cáncer de cuello uterino tanto por sus características técnicas (toma de muestras) como por su representación sobre los imaginarios de la salud (vinculación a enfermedades de transmisión sexual) tengan variaciones importantes entre sectores urbanos y rurales o entre regiones, lo que genera un potencial impacto en las tasas de participación y la adherencia a los programas de tamización.

Consideraciones sobre los programas de salud pública

Los análisis realizados apuntan a que el mayor impacto en los programas de tamización de cáncer de cuello uterino lo tienen las condiciones del seguimiento tanto en lo económico como en la efectividad para reducir la mortalidad por esta causa. Por ello, la elección de alternativas

debe tomar en cuenta de forma prioritaria los beneficios potenciales sobre este componente.

Con base en la realidad del país, en la revisión de literatura médica y en el análisis económico, el Instituto Nacional de Cancerología recomienda para Colombia no usar un único método para la tamización del cáncer de cuello uterino: sugiere valorar alternativas diferenciales que comprenden la citología convencional, las pruebas de ADN de VPH y la inspección visual con tratamiento inmediato, esta última particularmente para las regiones que tienen mayor retraso en el desarrollo de los servicios, lo que a su vez representa limitaciones importantes para el acceso y seguimiento de las mujeres en la población objeto y coincide con aquellas áreas de menor desarrollo social y económico y menor escolaridad entre las mujeres.

El consenso de expertos concluyó, sin tener en cuenta los aspectos económicos, que el método base para la tamización primaria en un programa organizado en Colombia debe ser como primera opción la citología convencional y como segunda opción las pruebas de detección del VPH. Los análisis económicos mostraron que la estrategia más costo-efectiva para la detección temprana de cáncer de cuello uterino en Colombia son las pruebas de detección de VPH en los rangos de edad y con la periodicidad descrita en el aparte correspondiente.

En consecuencia, **el Instituto Nacional de Cancerología recomienda que se**

inicie la introducción de las pruebas de detección de VPH en células del cuello uterino como base de la tamización para cáncer de cuello uterino en Colombia. Los análisis realizados no tomaron en cuenta los costos de la transición a una tecnología diferente de la citología cervicouterina, sino que asumieron la comparación entre programas en funcionamiento. Debido a ello se recomienda una transición gradual con escenarios de demostración donde se puedan valorar de manera precisa los requerimientos del sistema, de los servicios, de las instituciones, de los programas, del recurso humano y de las mujeres para la introducción de esta nueva tecnología.

De manera ideal, los escenarios de demostración deberían corresponder a espacios de población (municipios)

donde se produjera la interacción necesaria de todos los actores del sistema; sin embargo, en atención a las características del SGSSS, es posible que estos escenarios estén dados por la población perteneciente a una o más instituciones de aseguramiento, entendiéndose como tal los entes territoriales en lo que a ellos compete.

Finalmente, las recomendaciones presentadas deben entenderse en el contexto de los requerimientos que tendrían los programas organizados de tamización descritos en las recomendaciones particulares sobre cada tecnología. Está demostrado que para el cáncer de cuello uterino la tamización esporádica de oportunidad y sin el soporte de un programa organizado no tiene mayor efecto en la mortalidad.

Correspondencia

Carlos Vicente Rada Escobar

Director General del Instituto Nacional de Cancerología.

Av. 1ª N° 9-85, Bogotá, Colombia. Teléfono: 3340762, fax: 3340785.

Correo electrónico: crada@cancer.gov.co

Raúl Hernando Murillo Moreno

Subdirector General de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención del Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª N° 9-85, Bogotá, Colombia. Teléfono: 3341360, fax: 3341360.

Correo electrónico: rmurillo@cancer.gov.co

Sección II

Revisión sistemática de la literatura

La tamización del cáncer de cuello uterino ha tenido un gran desarrollo en las últimas tres décadas. La existencia de más de 25 mil referencias relacionadas y la expansión reciente de la investigación hace que la integración del conocimiento en esta área sea una necesidad. Previo a la reunión de consenso, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica en los aspectos más relevantes de la tamización del cáncer de cuello uterino, donde se hizo hincapié en las tecnologías disponibles, su utilidad e impacto clínico. En este documento se sintetizan los aspectos metodológicos más relevantes del proceso y se presentan los resultados.

Metodología

Para la revisión sistemática de la literatura el Instituto Nacional de Cancerología (INC) convocó a un grupo de expertos en el campo de interés y en los aspectos metodológicos. Este grupo, integrado por profesionales de las áreas de enfermería, epidemiología, estadística, ginecología, ginecología oncológica, biología del cáncer, medicina familiar, patología y salud pública (Anexo 1), recibió un entrenamiento previo y firmó los respectivos acuerdos legales. Ninguno de los integrantes del grupo declaró un conflicto de intereses que lo inhabilitara para participar en el proceso.

La metodología de la revisión sistemática se fundamentó en los lineamientos propuestos para este fin por The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Centre for Reviews & Dissemination (CDR) y The Cochrane Collaboration.

Preguntas de investigación

Se identificaron puntos clave del proceso de tamización de cuello uterino a partir de los cuales se definieron las siguientes preguntas de investigación:

- Pregunta 1: ¿cuál es el momento apropiado para iniciar y para terminar la tamización de neoplasias de cuello uterino en la población de mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva)?
- Pregunta 2: ¿cuáles son las características operativas y los esquemas de los diferentes métodos de tamización para neoplasias de cuello uterino en la población de mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva, invasiva)?
- Pregunta 3: ¿cuál es el esquema para la tamización de neoplasias de cuello uterino en la población de mujeres inmunocomprometidas (VIH positivo, inmunosuprimidas) sin antecedentes

de patología cervical (preinvasiva o invasiva)?

- Pregunta 4: ¿cuál es el esquema para la tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres embarazadas sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva)?
- Pregunta 5: ¿cuál es el esquema para la tamización de neoplasias de cuello uterino en las mujeres con historial sexual exclusivo con mujeres y sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva)?
- Pregunta 6: ¿cuál es el esquema para la tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres con histerectomía total en quienes no se conoce la razón de la histerectomía?
- Pregunta 7: ¿cuál es el esquema para tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva, invasiva) que han sido previamente vacunadas contra virus del papiloma humano (VPH)?
- Pregunta 8: ¿cuáles son los efectos adversos de la tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva)?

Proceso de búsqueda

La estrategia de búsqueda comprendió la definición de términos, la selección de fuentes de datos y la búsqueda

propia. Para encontrar la información relevante se consultaron las fuentes electrónicas relacionadas en la Tabla 1.

Se realizaron tres fases de búsqueda: una exploratoria, una búsqueda tentativa y una búsqueda definitiva. Luego de haber concluido la revisión, pero previo a la publicación de este documento, los servicios de alerta a los que se encuentran suscritos los miembros del grupo de consensos y guías de práctica clínica aportaron información sobre la publicación de tres artículos relevantes. Dos de ellos publicados en el *New England Journal of Medicine*, correspondientes a ensayos clínicos que evalúan las pruebas de VPH (1-2), y uno publicado en *Lancet*, que evalúa la inspección visual con ácido acético (3).

Debido al efecto sobre las recomendaciones, dado por la evaluación sobre desenlaces, como la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino, se decidió incluir el estudio acerca de la inspección visual directa con ácido acético. Para más detalle de las estructuras y criterios de búsqueda, se remite al Anexo “Revisión sistemática de la literatura”.

Selección de la literatura

Una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes elegidas, se identificaron las principales guías de práctica clínica, los consensos formales de expertos y los estudios tanto primarios como secundarios relevantes en el tema. Para tal efecto, se consolidaron la mayoría de las citas

Tabla 1. Fuentes de bases de datos empleadas para las búsquedas

	Medline, plataforma Pubmed
	Experta Medica data Base (Embase)
	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs)
	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL)
	Cochrane Library Plus
	Current Controlled Trials
Bases de datos electrónicas	Estudios secundarios y primarios
	Centre for Reviews and Dissemination Database (CRD)
	Salud en la Adolescencia (ADOLEC)
	Base de Datos de Enfermería (BDENF)
	Base de datos del Programa Regional de Bioética OPS/OMS (BIOÉTICA)
	Legislación Básica de Salud de la América Latina y del Caribe (LEYES)
	Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud (Medcarib)
	Catálogo de la Biblioteca Sede de la OPS (PAHO)
	Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS (Wholis)
	Guías de practica clínica, consensos de expertos
	Bases de datos genéricas y meta buscadores
	Organismos compiladores, registros o clearinghouses
	Organismos elaboradores
Registros de investigación	CRD, Colciencias
Investigadores y fabricantes	Conciencias, contactos interpersonales con fabricantes e investigadores
Internet	Google Scholar

obtenidas en Reference Manager®, con el fin de eliminar las duplicadas y facilitar los procesos de revisión. Se cruzaron los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos para eliminar las referencias duplicadas.

Para seleccionar la literatura relevante se cumplieron tres pasos: lectura de títulos, lectura de resúmenes y lectura de artículos en texto completo. Para realizar dicha selección se aplicaron los criterios de elegibilidad que se presentaron al inicio de la sección. Esta selección la

efectuaron un experto metodológico y un experto técnico científico, de forma pareada e independiente. Los desacuerdos, entre tanto, se resolvieron por consenso. Los resultados del proceso se presentan en la Tabla 2.

Con el fin de evaluar la calidad del proceso de sección de la literatura, se determinó el grado de acuerdo entre los expertos (evaluación pareada independiente) formalmente mediante una medida de concordancia (Kappa de Cohen). La concordancia fue de 0,9.

Tabla 2. Resultado de la selección de la literatura

Pregunta	Citas potencialmente relevantes identificadas	Citas excluidas con razones	Citas seleccionadas para contextualizar la situación	Citas seleccionadas para evaluación, síntesis y análisis
Pregunta 1	924	900	10	14
Pregunta 2	1.137	1.077	11	49
Pregunta 3	72	66	...	6
Pregunta 4	135	131	3	1
Pregunta 5	10	5	...	1
Pregunta 6	55	50	...	5
Pregunta 7	74	69	3	2
Pregunta 8	60	53	5	2

Evaluación de la literatura

La literatura seleccionada fue evaluada por dos revisores independientes (experto metodológico y experto técnico-científico), quienes con el fin de brindar consistencia al proceso emplearon instrumentos estandarizados:

- Para las guías de práctica clínica: instrumento AGREE (4), que permitió determinar su calidad. Los resultados de la evaluación se presentan en los anexos.
- Para los estudios primarios y secundarios se aplicaron las plantillas de evaluación de SIGN (5) diseñadas para tal fin: permitieron realizar una valoración global (calidad metodológica), valorar la validez y hacer una descripción de cada uno de los estudios.

Síntesis de la literatura

Para la síntesis de la evidencia se construyó una tabla con la sinopsis de la evaluación de cada uno de los artículos revisados (Anexo 2).

Análisis de la literatura

Una vez efectuada la síntesis de la evidencia, se analizó su cantidad, su calidad y consistencia, así como la posibilidad de generalizar los hallazgos de tales estudios, su aplicabilidad a la población objetivo y su impacto clínico. Para llevar a cabo dicho análisis se empleó el formato de consideración del juicio crítico informado de SIGN (5). Una vez considerados estos juicios, el grupo asignó un nivel de evidencia, el cual se discutió para producir finalmente un grado de recomendación (Anexo 2).

La clasificación de los niveles de evidencia y de los grados de recomendación (6) elegida fue la misma escala seleccionada por la Norma Técnica para la Detección Temprana del Cáncer de Cuello Uterino, Resolución 412 del Ministerio de la Protección Social colombiano.

Resultados

Después de todo el proceso de revisión sistemática para las preguntas propuestas, se determinó:

Primera pregunta

El momento apropiado para iniciar y terminar la tamización de neoplasias de cuello uterino en la población de mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva) debe ser:

- a. Edad de inicio: (i) a partir de los 25 años: *nivel de evidencia II, grado de recomendación A.* (ii) *A partir de los 21 años: nivel de evidencia II, grado de recomendación A.*
- b. Edad de finalización: (i) a los 69 años: *nivel de evidencia II, grado de recomendación A.* (ii) *A los 65 años: nivel de evidencia II, grado de recomendación A.*

Para la edad de inicio de la tamización se tuvieron en cuenta los estudios sobre historia natural de la infección por el VPH y la edad de presentación de lesiones avanzadas. Se incluyeron en la

re-visión cuatro estudios, de los cuales dos eran cohortes, uno calificado como (++) (7) y otro calificado como (+) (8); un ensayo clínico (9-10), calificado como (+), y un *cross-sectional* (11), calificado como (++) . Además, se evaluaron cuatro guías de práctica clínica y un consenso de expertos que sugerían comenzar la tamización tres años después del inicio de relaciones sexuales o, en caso contrario, desde los 21 años. Para la edad de finalización, las cuatro guías y el consenso sugirieron suspender la tamización después de los 65-70 años, siempre y cuando la paciente tuviera un historial de citologías negativas previas.

Segunda pregunta

Según Las características operativas y los esquemas de los diferentes métodos de tamización para neoplasias de cuello uterino en la población de mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva, invasiva) debe ser: citología convencional, pruebas de detección de ADN-VPH, técnica de inspección visual directa y citología en base líquida.

Citología convencional

- a. Las características operativas de la prueba permitirían su uso en un escenario de tamización para neoplasias de cuello uterino. *Nivel de evidencia II, grado de recomendación C.*
- b. Esquema-intervalo:
 - 1-1-3. *Nivel de evidencia II, grado de recomendación A.*

- 1-1-1-3. *Nivel de evidencia II, grado de recomendación A.*
- 1-3. *Nivel de evidencia III, grado de recomendación B.*

La efectividad de la citología se ha demostrado a partir de estudios observacionales, comparaciones geográficas y cambios de tendencia en la magnitud del problema. Se evaluaron 19 estudios, además de un metaanálisis, de los cuales todos cuentan con un patrón de referencia, aunque este es diferente entre los diversos estudios y sólo en tres de ellos el patrón es la biopsia independientemente del resultado de la colposcopia (12-13). Todos los estudios usan la citología convencional como técnica para comparar con las demás pruebas.

Uno de los estudios evaluados, publicado en el 2004 por Sankaranarayanan y cols. (14), es un estudio multicéntrico de corte transversal, cuyo objetivo era evaluar la exactitud de la citología convencional para detectar lesiones de bajo y alto grado en mujeres entre 25 y 65 años, utilizando como patrón de referencia la colposcopia o la biopsia. Se reclutaron a 22.663 mujeres entre 1999 y 2003, en cinco centros diferentes de India. La sensibilidad de la prueba fue de 64,5% (IC 95%: 59,3-69,5) para detectar células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS, por su sigla en inglés) y de 58% (IC 95%: 52,7-63,2) para lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL, por su sigla en inglés).

El artículo de Shastri y cols. (15), publicado en el 2005, evalúa simultáneamente las características operativas

de la citología convencional, las técnicas de inspección visual y las pruebas de detección de ADN-VPH de tipo captura híbrida de segunda generación (CH2), utilizando como patrón de referencia, ante la anormalidad, la colposcopia y la biopsia. El estudio, que se realizó en India, con 4.039 mujeres, entre los 30 y los 65 años de edad, fue calificado como (+).

En este estudio se observa una especificidad de la citología convencional superior a la de las otras pruebas (98,6% frente a 93,5% para detección de ADN-VPH y entre 84,3% y 88,4% para las técnicas de inspección visual), aunque con más baja sensibilidad (57,4% frente a 62% para detección de ADN-VPH y entre 59,7% y 75,4% para las técnicas de inspección visual). El valor predictivo positivo de la citología fue el mejor entre las pruebas evaluadas (37,8) y el valor predictivo negativo fue 99,4, muy similar en todas las pruebas evaluadas. Se debe tener en cuenta que la citología convencional es la única técnica de tamización en la cual la mortalidad por cáncer de cuello uterino es el desenlace.

Pruebas de detección de ADN-VPH

- a. Las características operativas de la prueba permitirían su uso en un escenario de tamización para neoplasias de cuello uterino. *Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.*
- b. Esquema:
 - Intervalo: cada 3 años: *nivel de evidencia II, grado de recomendación B;*

cada 5 años: nivel de evidencia II, grado de recomendación B.

- Rango edad: desde los 25 años: *nivel de evidencia II, grado de recomendación B; desde los 30 años: nivel de evidencia II, grado de recomendación A; hasta los 65 años: nivel de evidencia II, grado de recomendación A, y hasta los 69 años: nivel de evidencia II, grado de recomendación B.*

Se revisaron 18 estudios con diferentes niveles de evidencia, así: siete *cross-sectional*, cinco cohortes, tres ensayos clínicos y tres metaanálisis. En cuanto a la calidad metodológica, cinco estudios se calificaron como (-); nueve, como (+), y cuatro, como (++)

Dentro de los metaanálisis, el de Koliopoulos y cols. (16), publicado en el 2007 y calificado como (++) , pretendía evaluar las características operativas de las pruebas de detección de ADN-VPH para NIC2 o mayor, en mujeres entre 18 y 70 años de edad. Incluyó 25 estudios no aleatorizados y se compararon la citología convencional (CCV), la prueba de ADN-VPH (CH2), la prueba de ADN-VPH por PCR y la citología en base líquida (CBL).

Los autores concluyen que al comparar contra la citología, los test de ADN-VPH tanto por CH2 como por PCR son sustancialmente más sensibles para NIC2, pero menos específicos (16). La combinación de HC2 y de la citología tiene la sensibilidad más alta, pero la especificidad es menor. Sin embargo, la reducción de la

mortalidad por cáncer cervical invasor, debida al uso de las pruebas de ADN-VPH, todavía no se ha demostrado.

El estudio de Cuzick y cols. (17), publicado en el 2006, revisa la literatura que comparaba la citología con la prueba de detección de ADN-VPH (CH2), e incluye datos de países desarrollados con programas de tamización en funcionamiento, como Francia, Reino Unido, Alemania, Holanda, Estados Unidos y Canadá. El patrón de referencia fue la colposcopia más biopsia, sólo si la citología era positiva.

Se analizaron datos de más de 70 mil mujeres entre los 30 y los 60 años de edad, y a partir de ahí se registró una sensibilidad para detección de NIC2 o más con el test de ADN-VPH del 96,1% y para la CCV del 53%, con una especificidad del test de ADN-VPH del 90,7% y para la CCV del 97,6%. Hay que tener en cuenta que los estudios incluidos se seleccionaron de manera no sistemática y presentaban amplia variabilidad en sus resultados, lo que afectó la calidad metodológica de este estudio. Sin embargo, las conclusiones fueron muy interesantes, pues refieren que:

... mientras que los programas de investigación bien conducidos basados en la citología han conducido indudablemente a una reducción grande del cáncer cervical en algunos países, la alta variabilidad en la sensibilidad indica la necesidad del control de calidad terminante. La prueba de HPV es altamente reproducible y al ser supervisada más fácilmente, proporciona un resultado objetivo de la prueba que se puede automatizar. (17)

El estudio del grupo de Morelos (18), publicado en la revista de *Salud Pública de México*, muestra los resultados del estudio de VPH (CH2) e indican que su prueba tiene una mayor sensibilidad para detectar los casos de NIC2/3 y cáncer cervical, que la prueba de citología convencional. Además, refieren una aceptabilidad menor al uso de la prueba de citología que al uso de la prueba de VPH automatizada.

La investigación de Kjaer y cols. (7), publicada en el 2006, es un estudio de cohorte cuyo objetivo es encontrar el riesgo absoluto de desarrollar anomalías cervicales en presencia de un test de ADN-VPH (CH2) positivo con citología normal durante un período de diez años. El reclutamiento se hizo entre 1991 y 1993, a partir del registro poblacional de mujeres danesas, con un total de 11.000 mujeres entre los 22 y los 32 años de edad y 2.200 entre los 40 y los 50 años.

A todas se les realizó CCV y prueba ADN-VPH (CH2) con enmascaramiento del resultado del test para el grupo de clínicos. Los autores encontraron un valor predictivo negativo alto (99%) a largo plazo (5 años) de una sola prueba negativa de HPV para NIC2 y NIC3. Una sola prueba positiva de VPH está asociada con un alto riesgo absoluto de desarrollo de anomalías citológicas, ya que 1 de 10 en el plazo de 5 años y 1 de 5 en el plazo de 10 años de las mujeres de 40 a 50 años de edad desarrollaron NIC3. Concluyen que una sola prueba del test del VPH en las mujeres con citología negativa es predictora de LIE

del alto grado, y sugieren que el VPH puede ayudar a estratificar a mujeres en diversas categorías del riesgo para las anomalías cervicales de alto grado.

Los estudios de Ronco y cols. (9-10), publicados en 2006, fueron diseñados como ensayos clínicos aleatorizados que compararon el procedimiento estándar (citología convencional) con un procedimiento experimental (CBL más ADN-VPH [CH2]), con el fin de evaluar la presencia de NIC2 como desenlace, y que usaron como patrón de referencia la colposcopia más biopsia.

Tales estudios se llevaron a cabo en dos grupos de mujeres según la edad: el primer grupo entre los 25 y los 35 años y el segundo entre los 35 y los 60 años. Para las mujeres menores de 35 años los resultados muestran una mejor sensibilidad para el procedimiento experimental que para la citología convencional (razón de sensibilidades de 1,61, IC 95%: 1,05-2,48), con lo que concluyen los autores que el tamizaje con VPH sólo o con citología base líquida podría ser una alternativa factible a la citología convencional para las mujeres menores de 35 años.

Para el segundo grupo de edad, mujeres entre 35 y 60 años, los resultados muestran una sensibilidad mayor para el procedimiento combinado de CBL más detección de VPH, que para citología convencional (razón de sensibilidades de 1,47, IC95%: 1,03-2,09). Sin embargo, al dejar sola la prueba de VPH, se encontró que la sensibilidad sigue siendo mejor que la de la citología

convencional (razón de sensibilidades de 1,43, IC95%: 1,00-2,04), con lo que los autores concluyen que el uso de CBL mejora la sensibilidad sólo marginalmente, pero con el costo de un aumento en los falsos positivos. Es de tener en cuenta que estos son resultados sólo del primer año de seguimiento de este estudio, por lo cual se deben evaluar los resultados definitivos.

Técnica de inspección visual directa (ácido acético, solución de lugol)

- a. Las características operativas de la prueba permitirían su uso en un escenario de tamización para neoplasias de cuello uterino: *nivel de evidencia I, grado de recomendación B.*
- b. Esquema:
 - Intervalo: una vez en la vida: *nivel de evidencia II, grado de recomendación B; hasta dos veces en la vida con intervalo de 10 años: nivel de evidencia III, grado de recomendación B.*
 - Rango edad: a partir de los 30 años hasta los 50 años: *nivel de evidencia III, grado de recomendación B; a partir de los 25 años hasta los 55 años: nivel de evidencia III, grado de recomendación B.*

Se encontraron 15 estudios, la mayoría de los cuales evaluaron con inspección visual con ácido acético (VIA, por su sigla en inglés), en comparaciones con múltiples técnicas. Los tipos de es-

tudios incluidos fueron: 11 estudios de prueba diagnóstica, 2 ensayos clínicos aleatorizados y un ensayo comunitario. Al realizar la evaluación metodológica, 2 estudios se calificaron como (-); 10, con (+), y 3, estudios con (++) . En los estudios existen fluctuaciones normales en las características operativas, por ser una prueba operador-dependiente. La posibilidad de ver y tratar posee el riesgo que puedan pasar inadvertidas lesiones microinfiltrantes e infiltrantes.

El estudio de Belinson y cols. (12), publicado en 2001, fue calificado como (++) . Tenía como objetivo evaluar las características operativas de las técnicas de inspección visual directa, utilizando como patrón de referencia la biopsia. Contó con 1.997 pacientes chinas, con rango de edad entre los 35 y los 45 años. Se encontró una sensibilidad estimada del 71% para cualquier anormalidad y una especificidad del 74%, con valor predictivo positivo (VPP): 11% y valor predictivo negativo (VPN): 98% para cualquier anormalidad. Los autores concluyen que el VIA iguala o excede la sensibilidad reportada de la citología convencional y posee una especificidad similar a la colposcopia para NIC2 o más.

El estudio de Shastri y colaboradores del 2005 (15), ya referenciado, concluye que como prueba única, el examen citológico supone el mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad, pero las pruebas visuales son prometedoras en los entornos con pocos recursos, como India. La sensibilidad de la citología y la prueba del VPH (CH2) aumentaron significati-

vamente cuando se combinó con la VIA o la inspección visual con lugol yodado (VILI, por su sigla en inglés).

El estudio LAMS, realizado en Brasil y Argentina (19), publicado en el 2005, evalúa las técnicas de inspección visual con ácido acético y con lugol (VIA/VILI), la citología y las pruebas de VPH como herramientas de tamización en América Latina. Es un estudio de corte transversal que incluyó a 11.834 mujeres entre 18 y 60 años de edad. La sensibilidad más baja encontrada fue para VIA (45,5%) y la más alta para la detección de ADN-VPH (97%). La especificidad mayor la tuvo la citología, con 99,5%, y la menor, la prueba de ADN-VPH, con 86%. Los valores predictivos tanto positivo como negativo fueron mejores con la citología convencional.

Por último, en el 2007 se publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado realizado en India por Sankaranarayanan y cols. (3), el cual evaluó el efecto de la tamización con tratamiento inmediato, mediante el uso de la VIA, sobre la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Este estudio incluyó aproximadamente 80 mil mujeres, entre 30 y 59 años de edad y demostró una reducción en la incidencia del cáncer de cuello uterino del 25% (HR 0,75 [IC95%: 0,55-0,95]), así como una reducción en la mortalidad de 35% (HR 0,65 [IC95%: 0,47-0,89]) en los pacientes intervenidos. Con estos hallazgos los autores concluyen, que si se cuenta con un buen entrenamiento al personal de salud que realiza la intervención, y un

adecuado control de calidad, la inspección visual es un método efectivo para prevenir el cáncer de cuello uterino en países en vías de desarrollo.

Citología en base líquida

- a. Las características operativas de la prueba permitirían su uso en un escenario de tamización para neoplasias de cuello uterino: *nivel de evidencia II, grado de recomendación C.*
- b. Esquema-intervalo: 1-1-3: *nivel de evidencia II, grado de recomendación C; 1-2: nivel de evidencia II, grado de recomendación C.*

Cinco estudios evalúan la CBL: en tres se comparan las características operativas contra la citología convencional, y de estos en dos también se compara con la detección de VPH.

El estudio de Taylor y cols. (13), publicado en el 2006, compara la citología convencional y la CBL en Sudáfrica utilizando como patrón de referencia la biopsia del hocio de tenca y el endocervix. Incorporó a 5.652 mujeres entre los 35 y los 65 años y los resultados muestran una sensibilidad para detección de una lesión intraepitelial escamosa de grado alto (HSIL, por su sigla en inglés) mejor para la CCV que para CBL (83,6% contra 70,6%) y unas especificidades muy similares para ambas pruebas (85,1% para CCV y 84,8% para CBL). El VPP es mejor para CCV (11,4 contra 9,4) y los VPN son muy similares (99,6 para CCV y 99,2 para CBL).

Karnon y cols., en el 2004 (20), publicaron en el Reino Unido una revisión sistemática y un análisis económico de la tamización cervical con la CBL, que es parte de el proyecto Health Technology Assessment (HTA). El análisis de efectividad, la revisión sistemática de la evidencia económica y un modelo del impacto económico en el Reino Unido causaron que se incorporara esta técnica dentro del sistema de salud. Sin embargo, la calificación metodológica dada por nuestro grupo fue (-).

Coste y cols. (21), en Francia, publicaron un estudio de corte transversal que evaluaba CCV, CBL y la prueba de detección de ADN-VPH (CH2) en la tamización del cáncer cervical, utilizando como patrón de referencia la colposcopia o biopsia, si presentaba anormalidad. Se incluyeron a 1.757 mujeres entre los años 1999 y 2000, con una edad media de 37,8 años. Se encontró una sensibilidad igual tanto para la CCV como para la CBL (51%) e igual especificidad (99%); mientras la prueba de ADN-VPH tuvo una sensibilidad de 96% y una especificidad del 85%. En este artículo concluyen que la CBL no presenta beneficios operativos frente a la citología convencional.

Sería necesario contar con los datos de los ensayos clínicos aleatorizados que están en curso. Existe una adecuada consistencia en los resultados de los estudios respecto a las características operativas de la CBL, así como la comparación frente a otras pruebas y no ha demostrado ser más sensible ni tener

una mayor especificidad frente a la CCV; sin embargo, podría mejorar la calidad de las muestras (al disminuir el número de citologías inadecuadas), así como obtener una muestra para detectar el ADN-VPH. Al revisar la evidencia no se encontraron estudios donde se evaluara la costo-efectividad de la CBL, comparada con las otras pruebas de tamización.

Tercera pregunta

El esquema para la tamización de neoplasias de cuello uterino en la población de mujeres inmunocomprometidas (HIV positivo, inmunosuprimidas) sin antecedentes de patología cervical (pre-invasiva, invasiva) puede ser:

- a. En un esquema anual. *Nivel de evidencia III, grado de recomendación C.*
- b. En el primer año cada 6 meses y después anual. *Nivel de evidencia II, grado de recomendación A.*
- c. Con colposcopia simultánea en esquema anual. *Nivel de evidencia III, grado de recomendación E.*

Al revisar la literatura se encontraron dos estudios de cohorte en mujeres VIH positivas (22-23) de calidad adecuada (+). Entre los dos estudios se evaluaron a 1.482 mujeres. Además de estos, se valoró una guía de práctica clínica acerca del VIH y dos guías de la práctica clínica acerca del tamizaje de cáncer de cuello uterino, en las cuales se contemplaba esta pregunta. No es razonable la gene-

realización absoluta, ya que no se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados; sin embargo, son estudios que sirven como referencia, a pesar de sus limitaciones. Se continuaría con el mismo esquema de tamizaje y con la misma tecnología. Debido a esto el impacto clínico es mínimo.

Cuarta pregunta

El esquema para la tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres embarazadas sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva) debe realizarse de la misma forma que en las mujeres no embarazadas: *nivel de evidencia III, grado de recomendación B*.

Se encontró una guía de práctica clínica en la cual se evalúa el tema y se presenta una buena metodología. No se considera que las mujeres embarazadas sean diferentes en una u otra región. La guía está basada en la opinión de expertos; luego la generalización tiene límites. No se encontraron estudios donde la población objetivo fueran las mujeres embarazadas para evaluar el rendimiento de las diferentes tecnologías de tamizaje.

Quinta pregunta

El esquema para la tamización de neoplasias de cuello uterino en las mujeres con historial sexual exclusivo con mujeres y sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva) debe realizarse de la misma forma que en las mujeres heterosexuales: *nivel de evidencia II, grado de recomendación B*.

Se encontró una guía de la práctica clínica en la cual se evalúa el tema y que presenta una buena metodología. No parece que existan diferencias entre las mujeres homosexuales. Una de las guías se basa un artículo original que evalúa la prevalencia de VPH en mujeres homosexuales. De las guías y artículos evaluados sólo hubo una recomendación. El impacto clínico es importante, más allá del porcentaje de mujeres homosexuales, dado que la historia sexual incluye los contactos heterosexuales previos que han tenido las mujeres.

Sexta pregunta

El esquema para la tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres con histerectomía total en quienes no se conoce la razón de la histerectomía debe continuar durante diez años: *nivel de evidencia III, grado de recomendación C*.

Se evaluaron cuatro guías de práctica clínica y un consenso de expertos, los cuales contestaban la pregunta. Las guías dan un nivel de evidencia insuficiente, pero se pueden hacer recomendaciones sobre otros supuestos, como la opinión de expertos. Dado que no se presentaron diferencias en las recomendaciones presentadas, dentro de los límites de la evidencia se considera pertinente la generalización de las recomendaciones. Todos los estudios presentan la misma recomendación.

Séptima pregunta

El esquema para tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres

sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva) que han sido previamente vacunadas contra VPH debe realizarse:

- a. De la misma forma que en mujeres no vacunadas: *nivel de evidencia III, grado de recomendación C.*
- b. Con intervalos más prolongados: *evidencia dada por modelos matemáticos.*

Se revisaron dos artículos narrativos de modelos matemáticos, que evalúan el impacto de la vacunación en la prevalencia de anormalidades citológicas y que proponen un programa de tamización para población vacunada con prueba ADN-VPH y *triage* con citología. De igual manera, se evalúa el impacto de la vacunación tanto epidemiológicamente como económicamente y la importancia de modificar las estrategias de tamización en esta población.

Aún no se puede extrapolar esta información de modelos matemáticos, pues no están disponibles, ni estarán en el corto plazo los datos de los estudios fase IV de pacientes vacunadas para valorar los cambios en los esquemas de tamización. Ambos artículos proponen que los programas de tamización basados en citología, para las pacientes vacunadas deben ser replanteados, tanto por análisis matemáticos de costo-beneficio como por la disminución que tendría el rendimiento operativo de la citología en el diagnóstico de anormalidades, una vez la prevalencia de lesiones disminuya.

Octava pregunta

Los efectos adversos de la tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva o invasiva) son en su mayoría de carácter psicológico y psicosocial: *nivel de evidencia III, grado de recomendación B.*

Se evaluaron dos estudios: uno era un resumen narrativo y el otro aportaba datos sobre el impacto psicosocial que puede presentar la inclusión de la detección con la prueba de ADN-VPH. Son muy aplicables si se decide implementar la prueba de detección de ADN-VPH, ya que se debe realizar una educación a la población general de forma previa, así como paralela a la inclusión de esta.

A pesar de que la evidencia es limitada al parecer es consistente, sobre todo en el impacto psicológico y psicosocial y en la necesidad de educación de la población. Presenta un impacto clínico importante, ya que de incluirse cambiaría la perspectiva con la cual la población general se aproximaría a la enfermedad.

Agradecimientos

Al doctor Juan Manuel Lozano, por sus observaciones respecto a la metodología de la revisión sistemática. A los doctores Andrés Duarte, Ángela Escobar, Álvaro Rojas, Constanza Gómez, Carlos Bonilla, Jairo Amaya, José Ivo Montaña, Gonzalo Pérez y María Mercedes Bravo, por su participación en la elaboración de las preguntas y la selección de artículos.

Referencias

1. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1579-88.
2. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1589-97.
3. Sankaranarayanan R, Esmý PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9585):398-406.
4. The Agree Collaboration. Evaluación de guías de práctica clínica: AGREE instrument. Lindón: The Agree Collaboration; 2001 [acceso 18 de febrero de 2006]. Disponible en: <http://www.agreecollaboration.org>
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Edinburgh: SIGN; 2006 [acceso 14 de febrero de 2006]. Checklists. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
6. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1994;18(3):421.
7. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* 2006;66(21):10630-6.
8. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004;190(12):2077-87.
9. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(7):547-55.
10. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquidbased cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(11):765-74.
11. Petignat P, Faltin D, Goffin F, Billieux MH, Stucki D, Sporri S, et al. Age-related performance of human papillomavirus testing used as an adjunct to cytology for cervical carcinoma screening in a population with a low incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 2005;105(3):126-32.
12. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):441-4.
13. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer.* 2006;118(4):957-62.

14. Sankaranarayanan R, Thara S, Sharma A, Roy C, Shastri S, Mahé C, et al. Accuracy of conventional cytology: results from a multicentre screening study in India. *J Med Screen*. 2004; 11(2):77-84.
15. Shastri SS, Dinshaw K, Amin G, Goswami S, Patil S, Chinoy R, et al. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bull World Health Organ*. 2005;83(3):186-94.
16. Koliopoulus G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevas E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and metaanalysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):232-46.
17. Cuzick J, Clave C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095-101.
18. Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud Publica Mex*. 2003;45 Suppl 3: S388-98.
19. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. *J Med Screen*. 2005;12(3):142-9.
20. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004;8(20):iii, 1-78.
21. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*. 2003;326(7392):733.
22. Anderson JR, Paramsothy P, Heilig C, Jamieson DJ, Shah K, Duerr A. Accuracy of Papanicolaou Test among HIV-Infected Women. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):562-8.
23. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions Associated with HIV Serostatus, CD4 Cell Counts, and Human Papillomavirus Test Results. *JAMA* 2005;293(12):1471-6.

Correspondencia

Mónica Ballesteros

Coordinadora del Grupo de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología.
 Av. 1ª N°. 9-85, Bogotá, Colombia. Teléfono: 334 0093, fax: 334 2467.
 Correo electrónico: moballesteros@cancer.gov.co

Sección III

Consenso de expertos

En Colombia, y teniendo en cuenta las limitaciones de la citología de cérvico-uterina para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) hizo una revisión sistemática sobre la eficacia de otras tecnologías, como la citología de base líquida, la prueba ADN-VPH y las técnicas de inspección visual de cuello uterino. La metodología y los resultados de esta revisión se presentan en un capítulo independiente.

La revisión sistemática de la literatura permitió encontrar evidencias contradictorias en el tema. Por esta razón se seleccionó un método útil que contribuyera en la toma final de las decisiones, como es el consenso de expertos. Esta metodología participativa busca generar sugerencias a partir de la opinión de personas con experiencia, conocimientos científicos, técnicos y prácticos en el control del cáncer de cuello uterino (1).

Se planteó como objetivo del consenso discutir las conclusiones alcanzadas en la revisión sistemática de la literatura para llegar a un acuerdo respecto a la estrategia óptima de tamización en Colombia, la edad de inicio y la finalización de la tamización, así como las necesidades en grupo especiales —por ejemplo, las mujeres inmunosuprimidas, las mujeres

homosexuales, las mujeres con histerectomía sin antecedente de patología cervical y las adolescentes—.

Este consenso de expertos, realizado con técnicas formales, se constituyó en uno de los insumos de las recomendaciones finales que servirá de fundamento para que el Ministerio de la Protección Social de Colombia pueda tomar decisiones en salud en el tema del control de cáncer de cuello uterino, que constituye un importante problema de salud público en el país.

Metodología

Para desarrollar la reunión del consenso y para estructurar el panel de expertos se utilizaron los lineamientos metodológicos sugeridos por varias instituciones internacionales con experiencia en el tema (2-4). El consenso se llevó a cabo en dos fases: en la primera se conformó y preparó el panel y en la segunda se dio la reunión del consenso propiamente dicha.

Conformación y preparación del panel

El primer paso se basó en asegurar la participación de expertos de diversas disciplinas (en biología del cáncer, citotecnología, colposcopia, enfermería, epidemiología, ginecología, ginecología

oncológica, medicina, familiar, patología, pediatría y salud pública), en contar con representatividad de distintas regiones del país y en el respaldo académico, que estuvo dado por tener publicaciones científicas relacionadas, formación académica o experiencia certificada en el área, o pertenecer a una sociedad científica o grupo académico.

El grupo seleccionado fue de 120 expertos nacionales, de los cuales 84 confirmaron su participación y diligenciaron la documentación correspondiente para asegurar su independencia. Ellos recibieron la documentación relacionada con un mes de antelación.

Reunión de consenso

La reunión de consenso se realizó en Bogotá, el 7 de febrero de 2007, en una jornada de un día completo. Previo a la votación, se informó sobre la independencia del panel, se presentaron cuatro conferencias acerca de problemática del cáncer de cuello uterino en Colombia, así como el consolidado de la revisión de guías existentes para tamización de cáncer de cuello uterino y el consolidado de la revisión sistemática de la literatura. Posteriormente, se discutieron los postulados en cuatro grupos multidisciplinarios. Cada uno de los moderadores presentó al panel en pleno una síntesis de los aspectos discutidos en cada grupo.

El voto de cada experto fue público y se realizó con base en un formulario en el cual estaban organizados los enunciados referentes a los temas objetivos

del consenso. Se solicitó no considerar los aspectos de índole económico en el momento de efectuar su votación. Los temas de votación fueron:

- *Población objeto*: edad de inicio y edad de finalización.
- *Programa de tamización*: organizado, de oportunidad.
- *Métodos y esquemas de tamización*: citología convencional, citología de base líquida, prueba de ADN-VPH, técnicas de inspección visual.
- *Grupos de poblaciones especiales*: mujeres infectadas con VIH e inmunosuprimidas, embarazadas, mujeres con relaciones sexuales exclusivas con mujeres, mujeres con histerectomía por causas desconocida y mujeres vacunadas.

La metodología empleada para calificar la votación se basó en la iteración y la retroalimentación controladas de sometimiento de los enunciados (hasta dos rondas de votación), al igual que en la calificación de la respuesta del grupo en forma cuantitativa tomando en cuenta una escala de uno a nueve (4). Posterior a la votación de cada pregunta se presentaron los resultados obtenidos, que indicaron el grado de acuerdo alcanzado entre los panelistas. Los criterios de no consenso se definieron como:

- No diferencia estadística en la puntuación asignada a los ítems de una pregunta con sólo dos alternativas.

- No diferencia estadística en la puntuación asignada a más de dos de las alternativas con la mayor votación, en una pregunta con más de dos alternativas. En caso de haber opciones con medianas menores que seis (considerando los intervalos de confianza), estas no se incluyen en la declaración de acuerdo.

Para el análisis estadístico de las respuestas del panel se realizaron pruebas para comparar medidas de localización central (medianas). La prueba de Kruskal-Wallis fue empleada considerando las características de distribución no simétrica en los puntajes de votación de todas las preguntas. Para ubicar las diferencias entre los pares de medianas se utilizó la prueba de comparaciones múltiples de Kruskal-Wallis con ajuste de Bonferroni. En todos los casos de pruebas de hipótesis se estableció un nivel de significación de 0,05. Para los estimadores de los puntajes de votación se midió la precisión de estos con intervalos de confianza al 95%.

Resultados

El panel de expertos estuvo conformado por 42 ginecólogos, 16 patólogos, 16 profesionales en salud pública o epidemiología, 6 investigadores de biología del cáncer, 2 médicos familiares, una citotecnóloga y un enfermero (Anexo 1).

Edad de inicio y finalización de la tamización

En Colombia, la tamización primaria para neoplasias de cuello uterino se

debe iniciar en todas las mujeres que han tenido o tienen vida sexual activa a partir de los 21 años, sin tener en cuenta la edad de inicio de la vida sexual (Tabla 1).

La edad de finalización en Colombia de la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino debe ser a los 69 años (Tabla 2).

Métodos de tamización

Con base en la evidencia científica sobre las pruebas de tamización primaria para neoplasias de cuello uterino (rendimiento, características operativas, ventajas y limitaciones), y sin tener en cuenta los aspectos económicos, el método base para la tamización primaria en un programa organizado en Colombia con mayor votación fue la citología convencional y en segundo lugar la prueba de ADN-VPH (Tabla 3).

Citología convencional

La citología convencional para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia se debe utilizar si se cuenta con los recursos necesarios para un programa organizado de tamización (Tabla 4).

El esquema en Colombia para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino con la citología convencional debe ser en primera instancia el esquema 1-1-3, y como opción alterna el esquema 1-1-1-3 (Tabla 5).

Tabla 1. Edad de inicio de la tamización

Edad de tamización	A partir de 21	A partir de 25	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser en Colombia la edad para iniciar la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en mujeres que han tenido o tienen vida sexual activa?	Me 8 IC95%: 7-9	Me 6 IC95%: 4-7,4	p=0,0019

Tabla 2. Edad de finalización de tamización

Edad de tamización	A los 69	A los 65	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser en Colombia la edad para terminar la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en mujeres que han tenido o tienen vida sexual activa?	Me 9 IC95%: 9-9	Me 4 IC95%: 2-4	p=0,0001

Tabla 3. Método de tamizaje

Cual debe ser el método	Citología convencional	Prueba DNA-VPH	Citología en base líquida	Inspección visual	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el método base para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en un programa organizado en Colombia?	Me 9 IC95%: 9-9	Me 7 IC95%: 7-7	Me 4 IC95%: 2-4	Me 2,5 IC95%: 1,2-4	p=0,0001

Tabla 4. Citología convencional

Citología convencional	Programa organizado	Programa de oportunidad	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuándo se debe utilizar la citología convencional para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia?	Me 9 IC95%: 9-9	Me 4 IC95%: 3-6,4	p=0,0001

Tabla 5. Esquemas de tamización con citología primaria

Citología convencional	1-3	1-1-3	1-1-1-3	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el esquema para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia con la citología convencional?	Me 1 IC95%: 1-2	Me 8 IC95%: 5,5-9	Me 7 IC95%: 6,7-8	p=0,0001

Pruebas de detección de ADN-VPH

Las pruebas de detección de ADN-VPH, debidamente aprobadas por las autoridades gubernamentales en Colombia, para uso en tamización primaria de neoplasias de cuello uterino se deben incorporar como primera opción en un programa organizado de tamización, y como segunda opción en escenarios demostrativos. No se observan diferencias entre un programa de oportunidad y el no incorporar las pruebas (Tabla 6).

El rango de edad en Colombia para hacer tamización primaria de neoplasias de cuello uterino con pruebas de detección de ADN-VPH debe ser como primera opción a partir de los 30 años

de edad y hasta los 69 años; opcionalmente, la edad de finalización podría disminuirse a 65 años (Tabla 7).

El intervalo en Colombia para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino con pruebas de detección de ADN-VPH debe ser cada cinco años (Tabla 8).

Técnicas de inspección visual directas (ácido acético, solución de lugol)

Las técnicas de inspección visual directas (ácido acético, solución de lugol) en la actualidad no se deben incorporar en Colombia como prueba de tamización primaria para neoplasias de cuello uterino, y se deben esperar los resultados de los estudios en curso (Tabla 9).

Tabla 6. Prueba de detección de ADN-VPH

Pruebas ADN-VPH	Programa organizado	Escenarios demostrativos	Programa de oportunidad	No incorporar	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuándo se deben utilizar las pruebas de detección de ADN-VPH, debidamente aprobadas por las autoridades gubernamentales en Colombia, para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia?	Me 7 IC95%: 6-8	Me 5 IC95%: 4-7	Me 4 IC95%: 3-5	Me 4 IC95%: 1,6-5	p=0,0001

Tabla 7. Rango de edad para tamización

Pruebas ADN-VPH	30 a 69 años	30 a 65 años	25 a 69 años	25 a 65 años	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál es el rango de edad para hacer tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia con pruebas de detección de ADN-VPH?	Me 7 IC95%: 5-8	Me 6 IC95%: 4-8	Me 2 IC95%: 1-4	Me 2 IC95%: 1-2	p=0,0001

Tabla 8. Intervalo de tamización

Pruebas ADN-VPH	Cada 5 años	Cada 3 años	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál es el intervalo para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia con pruebas de detección de ADN-VPH?	Me 8,5 IC95%: 7-9	Me 6,5 IC95%: 3,9-8	p=0,031

Tabla 9. Uso de las técnicas de inspección visual

Técnicas de inspección visual directa	No incorporar	Escenarios demostrativos	Sin tratamiento	Con tratamiento	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuándo se deben utilizar la técnica de inspección visual directa (ácido acético, solución de lugol) como prueba de tamización primaria para neoplasias de cuello uterino en Colombia?	Me 6 IC95%: 4-9	Me 5 IC95%: 4-7	Me 2 IC95%: 1-4	Me 2 IC95%: 1-3,5	p=0,031

El rango de edad en Colombia para hacer tamización primaria de neoplasias de cuello uterino con técnicas de inspección visual directas (ácido acético, solución de lugol) no pudo definirse en la reunión; después de dos rondas de votación no hubo consenso (Tabla 10).

El intervalo en Colombia para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino con técnicas de inspección visual directas (ácido acético, solución de lugol) es hasta dos veces en la vida, con un intervalo de diez años (Tabla 11).

Citología en base líquida

El consenso no definió cuándo se pueden incorporar las técnicas de citología en base líquida, debidamente aprobadas por las autoridades gubernamentales en Colombia, para su uso en tamización primaria de cáncer de cuello uterino. Después de realizar dos rondas de votación no hubo consenso. Se preguntó al panel de expertos en pleno si se realizaba una tercera ronda de votación o si se

declaraba esta pregunta sin consenso. Los expertos escogieron la segunda opción, y se declaró así ausencia de consenso para esta pregunta (Tabla 12).

El intervalo recomendado en Colombia para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino con citología en base líquida es un esquema 1-1-3 (Tabla 13).

Grupos especiales

Mujeres VIH positivas e inmunosuprimidas

El esquema para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia en mujeres VIH positivas y en mujeres inmunosuprimidas será con la citología convencional, como primera opción en el primer año cada seis meses, y después anual (Tabla 14).

Puede verse que la opción menos recomendada es “colposcopia simultánea en esquema anual”.

Tabla 10. Rango de edad para técnicas de inspección visual directa

Técnicas de inspección visual directa	30 a 50 años	25 a 55 años	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el rango de edad para hacer tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia con técnicas de inspección visual directas (ácido acético, solución de lugol)?	Me 1 IC95%: 1-4	Me 1 IC95%: 1-3	p=0,44 (No consenso)

Tabla 11. Intervalo de tamizaje con técnicas de inspección visual directa

Técnicas de inspección visual directa	Hasta dos veces	Una vez	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el intervalo para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia con técnicas de inspección visual directas (ácido acético, solución de lugol)?	Me 4 IC95%: 1-7	Me 1 IC95%: 1-2	p=0,0019

Tabla 12. Citología de base líquida: consenso sobre su uso

Citología en base líquida	Escenarios demostrativos	No incorporar	Programa organizado	Programa de oportunidad	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuándo se debe utilizar la citología en base líquida debidamente aprobada por las autoridades gubernamentales en Colombia para tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia?	Me 5 IC95%: 4-6	Me 5 IC95%: 3,6-6	Me 4 IC95%: 3-6	Me 2 IC95%: 1,2-4,7	p=0,02 (No consenso)

Tabla 13. Tamización con citología de base líquida

Citología en base líquida	1-1-3	1-2-2	Diferencia entre medianas (prueba Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el intervalo para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia con citología en base líquida?	Me 5 IC95%: 3-7	Me 2 IC95%: 1-4	p=0,014

Tabla 14. Esquema de tamización para mujeres VIH positivas

Grupos especiales (VIH)	Cada 6 meses, posterior anual	Anual	Anual+colposcopia	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el esquema para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia en mujeres inmunocomprometidas (VIH positivas, inmunosuprimidas) con la citología convencional?	Me 9 IC95%: 7-9	Me 7 IC95%: 6-8	Me 2 IC95%: 1-3	p=0,0001

Tabla 15. Tamizaje en mujeres embarazadas

Grupos especiales (embarazo)	En cualquier momento	En segundo trimestre	En primer trimestre	No realizar	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el esquema para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia en mujeres embarazadas que no han cumplido el esquema regular?	Me 9 IC95%: 9-9	Me 6 IC95%: 5-7	Me 5 IC95%: 3,8-7	Me 1 IC95%: 1-1	p=0,0001

Mujeres embarazadas

La tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia en mujeres embarazadas que no han cumplido el esquema regular se realizará en cualquier momento del embarazo (Tabla 15).

Mujeres con historial sexual exclusivo con mujeres

El esquema para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia en las mujeres que tienen historial sexual exclusivo con mujeres debe realizarse de la misma forma en que se realiza en las mujeres hetero-sexuales (Tabla 16).

Mujeres con histerectomía total

El esquema de tamización primaria para neoplasias de cuello uterino en Colombia en mujeres con histerectomía total, en quienes no se conoce la razón de la histerectomía, debe continuar durante diez años después de la histerectomía (Tabla 17).

Mujeres vacunadas previamente contra el virus del papiloma humano

El esquema en Colombia para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en las mujeres que han sido previamente vacunadas contra el virus del papiloma humano (VPH) debe realizarse de la misma forma que en mujeres no vacunadas.

Discusión

Esta sección analiza los argumentos presentados por los participantes en el consenso y las consideraciones generales derivadas de ellas. Los programas de tamización de tipo poblacional deben definir la edad de inicio y de finalización, por cuanto la tamización es una medida de intervención que implica alcanzar los objetivos planteados, en términos de reducción de la mortalidad, mediante un uso racional de los recursos.

Existió una gran discusión frente a las dos opciones planteadas respecto a la edad de inicio. Los participantes a favor de iniciarla a los 21 años se basaron en la racionalidad expuesta en la Guía del Instituto para el Mejoramiento de los Sistemas Clínicos (ICSI) (5) y el consenso de la Sociedad Americana de Cáncer (6). Adicionalmente, y teniendo en cuenta el contexto nacional, se basaron en los datos de la encuesta de Profamilia, en la que se encontró que cerca de un 24% de las niñas de 15 años ya han tenido relaciones sexuales (7). Un último argumento a favor de este punto fue la preocupación frente al hecho de que los aseguradores del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia no autoricen la realización de citologías a menores de 25 años.

Los argumentos a favor del inicio de la tamización a los 25 años consideraban la historia natural del cáncer de cuello uterino, caracterizado por el hecho de que un porcentaje importante

Tabla 16. Tamizaje en mujeres homosexuales

Grupos especiales (historia sexual)	Igual que las demás mujeres	Cada 3 años	Cada 5 años	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el esquema para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia en las mujeres que tiene historial sexual exclusivo con mujeres?	Me 9 IC95%: 9-9	Me 1,5 IC95%: 1-3	Me 1 IC95%: 1-1	p=0,0001

Tabla 17. Tamizaje en mujeres con histerectomía total

Grupos especiales (histerectomía)	Continuar tamización	Suspender tamización	Diferencia entre medianas (prueba de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el esquema para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia en mujeres con histerectomía total en quienes no se conoce la razón de la histerectomía?	Me 9 IC95%: 9-9	Me 1 IC95%: 1-1	p=0,0001

Tabla 18. Tamizaje en mujeres vacunadas contra el VPH

Grupos especiales (vacunación VPH)	Igual que en no vacunadas	Con intervalos mayores	Diferencia entre medianas (p de Kruskal-Wallis)
¿Cuál debe ser el esquema para la tamización primaria de neoplasias de cuello uterino en Colombia en las mujeres que han sido previamente vacunadas contra el VPH?	Me 9 IC95%: 8-9	Me 4 IC95%: 2-6	p=0,0001

de lesiones preneoplásicas asociadas con la infección por VPH regresan espontáneamente (8). El segundo argumento a favor de esta edad fue la perspectiva de la salud pública, que busca racionalizar las actividades de demanda inducida en un grupo de población con baja probabilidad de tener lesiones malignas de cuello uterino y la necesidad de evitar tratamientos innecesarios.

Respecto a la edad de finalización, no hubo mayor discusión, pues la mayoría de los participantes estuvo de acuerdo con que fuera a los 69 años, por la expectativa de vida de las mujeres colombianas, por el pico de incidencia de infección por VPH en mujeres mayores de 50 años y por la incidencia registrada por grupos de edad, donde se ve que la incidencia sigue en aumento después de los 70 años (9). Las personas que argumentaban que la edad de inicio debía ser a los 65 años consideraron que si las mujeres han tenido una adecuada tamización en los últimos 10 años y sus citologías han sido negativas, se podría suspender la tamización. Esto es consecuente con el planteamiento de las guías estadounidenses (6).

En la discusión acerca de las nuevas tecnologías de tamización en la mayoría de los grupos de discusión se resaltaron las ventajas que ofrece la citología en comparación con sus limitaciones. El panel consideró que a pesar de tener una baja sensibilidad, se cuenta con experiencia en su uso y, ante todo, las mujeres colombianas han aprendido a superar las diferentes barreras que im-

plica su práctica. Se resaltó la necesidad de mejorar los sistemas para asegurar un adecuado control de calidad.

Referente a la citología en base líquida, los participantes destacaron en la discusión que la revisión de la literatura no mostraba diferencias sustanciales al comparar con las características operativas de la citología convencional. Sin embargo, se considera una prueba útil frente a la perspectiva de introducción de la prueba ADN-VPH, ya que implicaría la posibilidad de tomar una única muestra, es decir, una sola visita a los servicios de salud por parte de las mujeres. Los participantes resaltaron la necesidad de valorar su costo-efectividad.

Respecto a la prueba de ADN-VPH, el grupo resaltó las ventajas que tiene la prueba en términos de sensibilidad y valor predictivo positivo. Se destacó la importancia de estudiar el impacto particularmente en las mujeres, dados los efectos adversos psicosociales. En este sentido, se propuso diseñar áreas demostrativas para su implementación.

Las técnicas de inspección se plantearon como una opción válida en ciertas regiones de difícil acceso geográfico a los servicios de salud o para mujeres que han sido víctimas del desplazamiento por el conflicto armado y que en general son de difícil seguimiento. Sin embargo, para la gran mayoría de los ginecólogos presentes en los grupos de discusión esta opción podría significar un retroceso tecnológico: “eso sería echar hacia atrás”.

Igualmente, se expresó la preocupación frente al hecho de que estas técnicas son operador-dependientes; en este sentido, podría suceder algo similar que con la citología convencional, donde no hay un adecuado control de calidad. Dado que no está estandarizado el control de calidad respecto a estas técnicas, los grupos de discusión mostraron una gran preocupación frente a su implementación en regiones de difícil acceso geográfico, donde los funcionarios de salud podrían hacer el tratamiento.

Por otra parte, en el enunciado presentado dentro del instrumento de votación, se presentó como una técnica válida para mujeres no afiliadas al régimen contributivo. Esta posibilidad fue considerada por un grupo importante de participantes como una expresión de inequidad en el acceso a los servicios de salud. En este último sentido, la formulación de los enunciados es un tema que merece también una discusión. De acuerdo con los participantes, su definición debería también ser producto de consenso, pues estos, así como las opciones de respuesta, podrían ser considerados un sesgo.

El hecho de basarse en la revisión de la literatura supondría decisiones informadas con base en la evidencia más que con base en la experiencia. A pesar de no haber indagado entre los participantes sobre aquellos que revisaron la totalidad del material, por el extenso número de artículos y el tiempo que para ello gastó el comité de expertos en el INC, cabe suponer que la

mayoría de los expertos posiblemente seleccionaron para revisión el material de su mayor interés. Acá podría darse un sesgo hacia las tecnologías más novedosas, como los estudios de prueba de ADN-VPH.

Como se mencionó en la Metodología, la votación en el consenso se realizó bajo la premisa de no tener en cuenta los aspectos económicos y basarse exclusivamente en la revisión sistemática de la literatura y en el contexto local. Esta consideración se hizo con el fin de seleccionar las estrategias que sirvieran de insumo para las comparaciones posteriores en el estudio de costo-efectividad. Las recomendaciones finales sustentadas en los insumos de la revisión, el consenso y la evaluación económica se presentan en la última sección de este documento.

Es necesario considerar que el panel de expertos contó con la participación de un mayor número de ginecólogos, y esto puede tener alguna influencia en los resultados obtenidos, particularmente en torno a las técnicas de inspección visual. Para un mayor detalle de los comentarios realizados en las sesiones de discusión grupal se adjunta la relatoría general de los cuatro grupos de discusión en el Anexo 3.

Agradecimientos

Al doctor Enrique Ardila, por su colaboración en la moderación de la reunión de consenso.

Referencias

1. Olmos ME, Sánchez R, Venegas MA. Los consensos de expertos: una metodología útil en la toma de decisiones en salud. *Rev Colomb Cancerol*. 2006;10(1):50-60.
2. Royal Society of Canada. Expert panels: manual of procedural guidelines. Ottawa: Royal Society of Canada; 2004.
3. King Baudouin Foundation, Flemish Institute for Science and Technology. Assessment. Participatory methods toolkit: A practitioner's manual. Consensus conference. Bruselas. 2005 [acceso abril 2006]. Disponible en: http://www.impactalliance.org/ev_en.php?ID=21096_201&ID2=DO_TOPIC.
4. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, Burnand B, La Calle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual: RAND monograph report. RAND Corporation; 2001 [acceso abril 2006]. Disponible en URL: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269/
5. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Initial management of abnormal cervical cytology (pap smear) and HPV testing. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006. Disponible en: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10041.
6. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002; 52(6):342-62.
7. Ojeda G, Ordóñez M, Ochoa L, Samper B, Sánchez F. Salud sexual y reproductiva: Resultados Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005. Asociación Probienestar de la Familia Colombiana (Profamilia). Bogotá: Profamilia, Bienestar Familiar, United State Agency for International Development, Ministerio de la Protección Social; 2005.
8. Molano M, van de Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003; 158(5):486-94.
9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer incidence, Mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer-Base No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.

Correspondencia

Marion Piñeros

Coordinadora del Grupo Área de Salud Pública del Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª N°. 9-85, Bogotá, Colombia. Teléfono: 334 0093, fax: 334 2467. Correo electrónico: mpineros@cancer.gov.co.

Carolina Wiesner

Coordinadora del Grupo Planificación y Gestión Programas de Prevención del Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª N°. 9-85, Bogotá, Colombia. Teléfono: 334 1353. Correo electrónico: cwiesner@cancer.gov.co.

Sección IV

Evaluación económica

Introducción

Las nuevas tecnologías para la detección temprana de cáncer de cuello uterino, como las pruebas de ADN de VPH y la inspección visual han mostrado resultados promisorios como alternativas a los programas basados en citología convencional, ya que estos últimos no han logrado reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino, de la misma forma que lo han hecho los países desarrollados (1).

El consenso nacional de expertos (véase sección anterior) recomendó la citología cervicouterina y la prueba de ADN de VPH como alternativas válidas para ser utilizadas como base de la tamización en Colombia. A pesar de que este consenso reúne las personas de mayor experiencia en el tema desde diferentes disciplinas, tomar una decisión acerca de una de las dos alternativas requiere de análisis adicionales. Las nuevas tecnologías son prometedoras, pero costosas (2); a su vez, la citología convencional es menos costosa, pero no ha mostrado mayor efectividad en nuestro medio. Dada la limitada disponibilidad de recursos, los tomadores de decisiones requieren estimar la efectividad y los costos de las diferentes alternativas para la tamización, con el objetivo de determinar

cuál puede ser la mejor opción para el escenario colombiano (3).

Los ensayos clínicos o los estudios de cohorte no son capaces de incorporar la totalidad de estos elementos y, evaluar todas las posibles estrategias para todas las poblaciones, en un solo estudio. Los ensayos clínicos no son capaces de incluir todos los costos y resultados en salud necesarios para permitir que sus resultados se soporten con un conocimiento sólido en términos de política. Estos factores junto con la necesidad de tomar una decisión en un escenario particular en el cual la información es incompleta convierten a los modelos analíticos de decisión en una herramienta útil en salud pública (4). Adicionalmente, este tipo de estudios permite realizar varios análisis de decisión para formular conclusiones con la mejor información disponible y adaptada a las condiciones particulares de cada país.

Hasta donde tenemos conocimiento, actualmente no existen estudios de este tipo en Colombia; sin embargo, evaluaciones similares se han realizado en otros países (2,5), pero dadas las especificidades de cada región los resultados de estos estudios no se pueden extrapolar, razón por la que se realizó la evaluación de alternativas en el ámbito económico (costo-efectividad) para nuestro país.

Los resultados de este análisis fueron publicados como artículo científico en la revista Salud Pública de México (6); aquí se reproducen datos resumidos e información complementaria.

Metodología

El grupo de evaluación económica se encargó de llevar a cabo el estudio de costo-efectividad para el país, a partir de las recomendaciones generadas por el consenso nacional de tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasiva, invasiva).

Tradicionalmente se han empleado tres tipos de herramientas para realizar estudios de evaluación económica: los árboles de decisión, los modelos epidemiológicos y los modelos de Markov (4). A diferencia de los dos primeros, los modelos de Markov permiten representar estados de salud que son recurrentes, cuyas probabilidades de transición cambian con el tiempo, y con costos y resultados en salud que son diferentes según el momento en el cual ocurren (7-13). Por las razones anteriormente citadas, los modelos de Markov simulan de forma más realista la historia natural de las neoplasias de cuello uterino, y permiten hacer mejores estimaciones del costo-efectividad de las diferentes estrategias de tamización. Se decidió por tanto construir un modelo de Markov que simulara la historia natural de las neoplasias de cuello uterino, que se comparó con cuatro modelos ajustados que incluyeron las diferentes estrategias de tamización.

Al modelo se ingresó una cohorte hipotética de mujeres sin antecedente de patología cervical, que se movió a través de los diferentes estados de acuerdo con las probabilidades de transición en ciclos anuales, hasta la expectativa de vida de las mujeres colombianas (76 años). Según las recomendaciones generadas por los expertos durante la reunión de consenso, se incluyeron cuatro estrategias de tamización, dos de ellas basadas en citología y dos basadas en las pruebas de VPH de tipo captura híbrida de segunda generación.

Para la citología convencional se utilizaron los esquemas 1-1-3 (citología anual hasta completar dos citologías negativas en años consecutivos, continuando la realización de la citología cada tres años) y 1-1-1-3 (citología anual hasta completar tres citologías negativas en tres años consecutivos, continuando la realización de la citología cada tres años. En ambos casos las pacientes con ASC-US (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado), se manejaron con prueba de ADN para el virus del papiloma humano (VPH), y en los resultados positivos de la prueba, la paciente se remitía a colposcopia.

Para las pruebas de ADN de VPH se utilizaron los esquemas trienal (cada tres años, si las pruebas son negativas) y quinquenal (cada cinco años, si las pruebas son negativas); en ambos casos seguida de citología, si la prueba era positiva. Las pacientes con citología positiva se remitirían a colposcopia.

Para la modelación se asumieron características de la infección y de la enfermedad con base en la revisión de literatura (véase Tabla 1). Todas las mujeres ingresaron de 15 años y sin infección por VPH; los casos de cáncer de cuello uterino se originan sin excepción en infecciones por VPH de alto riesgo (14); la probabilidad de infectarse depende de la edad, al igual que la probabilidad de regresión o progresión de las infecciones y de las lesiones de bajo y alto grado (LSIL y HSIL respectivamente) (15,16); una vez instaurado el cáncer invasor no se regresa a estados previos (se permanece en ese estado, se progresa al siguiente o se muere por cáncer u otras causas); cinco años después de tratado el cáncer cervical las probabilidades de morir son iguales a las de la población general.

En relación con el programa se asumieron los siguientes supuestos:

- La participación de la población base (personas que ingresan al programa) es del 100%. El efecto de la participación sobre la efectividad de programa se manejó en los análisis de sensibilidad.
- Se asumió que no hubo pérdidas al seguimiento (personas que inician el programa y no vuelven). El efecto de las pérdidas al seguimiento sobre la efectividad del programa se manejó en los análisis de sensibilidad. Para estos análisis el modelo asume que las mujeres que se pierden en el seguimiento no ingresarán de nuevo al programa, y sólo serán detectadas una vez que la enfermedad genere síntomas.

- Después de una prueba positiva la mujer vuelve a iniciar el esquema de tamización que se esté modelando.
- Los costos de implementación del programa de tamización son iguales para las diferentes estrategias.
- Las lesiones de bajo grado LSIL no se tratan.
- La edad de comienzo de la tamización fue 21 años y la de terminación, 69 años para los esquemas de citología. La edad de comienzo y terminación en los esquemas con prueba de ADN para el VPH fueron 30 y 69 años, respectivamente.
- El seguimiento de las lesiones de alto grado fue: una consulta cada cuatro meses en el primer año, seguida de una consulta cada seis meses, hasta completar cinco años, seguido de una consulta cada año, hasta completar 10 años.

Los datos de historia natural se extrajeron de estudios de cohorte, de la cohorte bogotana de VPH (15,16) y de revisiones sistemáticas de la historia natural del cáncer cervical (17-21). La efectividad se midió en años de vida ganados, y los valores modelados se obtuvieron de la revisión sistemática de literatura.

Las probabilidades de morir por otras causas se calcularon de acuerdo con la edad de la mujer, con datos del DANE para el año 2002 (22).

Tabla 1. Probabilidades según variable en el modelo de evaluación económica

Incidencia de infección según edad			
Incidencia anual de VPH alto riesgo (15)		Incidencia anual de VPH bajo riesgo (15)	
15	0	15	0
16	0,1	16	0,0122
17	0,12	17	0,0244
18	0,15	18	0,0366
19	0,17	19	0,0488
20	0,15	20	0,061
21	0,12	21	0,059633
31	0,07	51	0,021
50	0,072	82	0,052
85	0,0004	83	0,053
		84	0,054
		85	0,055
Progresión/Regresión de infección y lesiones por edad			
Tabla de regresión VPH bajo a normal (16)		Tabla de regresión VPH alto a normal (16)	
15	0,82	15	0,7
85	0,82	85	0,7
VPH alto LSIL (17)		VPH bajo LSIL (18)	
15	0,071682	15	0,036
85	0,071682	85	0,036
VPH alto HSIL (17)		LSIL NORMAL (17)	
15	0,032317	15	0,160518
85	0,042164	85	0,081614
LSIL VPH (17)		LSIL HSIL (17)	
15	0,160518	15	0,017
85	0,081614	85	0,069
HSIL NORMAL (17)		HSIL VPH (18)	
15	0,0692	15	0,05
85	0,0692	85	0,05
HSIL LSIL (17)		HSIL Cáncer I (19,20,21)	
15	0,0692	15	0,01
85	0,0692	30	0,02
		85	0,0498

Progresión de enfermedad según edad			
Cáncer I - Cáncer II (18)		Cáncer II - Cáncer III (18)	
15	0,437	15	0,535
85	0,437	85	0,535
Cáncer III - Cáncer IV			
(17)	0,683		
Síntomas (18)			
Cáncer estado I	0,15	Cáncer estado III	0,6
Cáncer estado II	0,225	Cáncer estado IV	0,9
Supervivencia (17)			
Cáncer estado I		Cáncer estado II	
1 año	0,9688	1 año	0,9066
2 año	0,9525	2 año	0,876
3 año	0,9544	3 año	0,9225
4 año	0,976	4 año	0,9332
5 año	0,9761	5 año	0,9604
Supervivencia a los 5 años	0,839	Supervivencia a los 5 años	0,6566
Cáncer estado III		Cáncer estado IV	
1 año	0,7074	1 año	0,3986
2 año	0,7378	2 año	0,4982
3 año	0,861	3 año	0,7638
4 año	0,9231	4 año	0,8652
5 año	0,9142	5 año	0,8592
Supervivencia a los 5 años	0,3787	Supervivencia a los 5 años	0,1127
Pruebas y tratamiento			
Citología umbral ASCUS (24)		Prueba VPH (24)	
Sensibilidad	72,7	Sensibilidad	90
Especificidad	91,9	Especificidad	86,5
Colposcopia (25)		Efectividad LETZ (26)	
Sensibilidad	87	Efectividad	95
Especificidad	87		

Adaptado de Gamboa, O. *et al.* (6). La tabla original contiene los rangos utilizados para los análisis de sensibilidad.

** Para información sobre las probabilidades de transición en los diferentes rangos de edades consultar al autor.

El estudio tuvo la perspectiva del pagador, y sólo se incluyeron los costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos incluidos son: de las diferentes estrategias de tamización, de los procedimientos de diagnóstico, los costos del tratamiento de las lesiones de alto grado (conización) y los costos del tratamiento del cáncer cervical (cáncer invasor, local, regional y metastásico). Los costos asociados al tratamiento incluyen: los costos actuales del personal asistencial, de los procedimientos quirúrgicos, de los tratamientos médicos y del tratamiento de las complicaciones. Los costos asociados al diagnóstico incluyen aquellos que se producen por los resultados falsos positivos generados por las pruebas.

Se incluyeron los costos de control de calidad para las diferentes estrategias de tamización, pero no se incluyeron otros costos de los programas. Los costos se obtuvieron de un estudio de Fedesalud (23) realizado para el INC, y se actualizaron a 2007 (véase Tabla 2). Los análisis se realizaron con el programa DATA 4,0.

Resultados

Reducción en el riesgo de morir por cáncer cervical

La reducción relativa en el riesgo de morir por cáncer cervical comparado con no tamizar fue: 82% para el esquema con citología 1-1-1-3, 79% para el esquema de citología 1-1-3, 77,6% para el esquema con prueba de detección de ADN para VPH cada tres años y 69,3% para el

Tabla 2. Costos usados en el análisis

Variable	Costos
Citología	\$14.187,788
Prueba VPH	\$ 27.092
Colposcopia	\$102.111,6
Colposcopia + biopsia	\$ 304.356
Tratamiento HSIL (LETZ)	\$500.774,74
Tratamiento cáncer estado I	\$6.605.553,5
Tratamiento cáncer estado II	\$8.385.383,3
Tratamiento cáncer estado III	\$8.385.383,3
Tratamiento cáncer estado IV	\$8.385.383,3
Seguimiento HSIL*	\$2.138.836,8
Seguimiento cáncer invasor	\$3.634.504,7
Diagnóstico de confirmación LSIL HSIL	\$518.330,25

*La estrategia de seguimiento fue: una consulta cada cuatro meses por un año, seguida de una consulta cada seis meses hasta completar cinco años, seguida de una consulta anual hasta completar 10 años. Los costos incluidos son: consulta especializada, citología en cada consulta, colposcopia en cada consulta y la toma de biopsia en aproximadamente el 5% de todas las colposcopias.

La tabla publicada en Gamboa, O. *et al.* (6) contiene los rangos utilizados en los análisis de sensibilidad

esquema con prueba de detección de ADN cada cinco años (véase Figura 1).

En este análisis se tomaron las variables no descontadas temporalmente, teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

- Los horizontes temporales de algunas de las alternativas no son comparables, lo que generaría un sesgo a favor de las estrategias introducidas más tardíamente.

- A pesar de su uso frecuente, la tasa de descuento introduce supuestos de valoración que no son equitativos para las diferentes generaciones, lo cual genera incoherencias al estudiar proyectos de carácter social a largo plazo.
- La variable de resultado es la esperanza de vida medida en el presente.

En la figura dos se muestran los costos a lo largo de la vida y los años ganados para cada estrategia de tamización.

Razones costo efectividad incremental

El costo-efectividad de cada una de las estrategias de tamización se usó para calcular las razones de costo-efectividad incremental (RCEI).

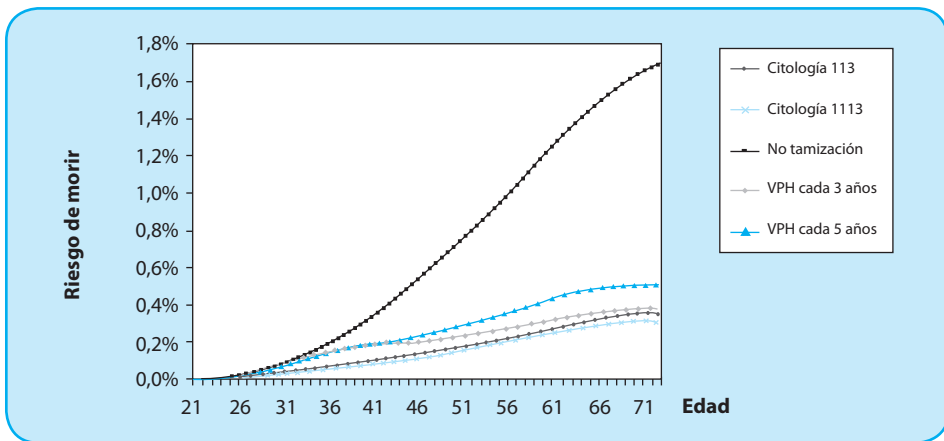


Figura 1. Riesgo de morir por cáncer cervical

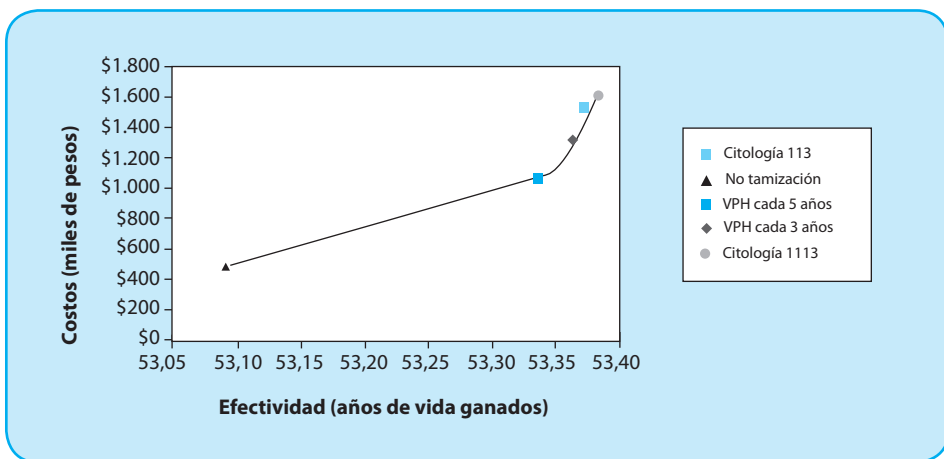


Figura 2. Costo – efectividad de las diferentes estrategias de tamización para cáncer cervical

La última columna de la tabla tres muestra cuánto cuesta ganar un año de vida al pasar de una estrategia a la inmediatamente posterior. La estrategia de citología 1-1-3 está dominada por las dos estrategias vecinas, lo que indica que partiendo de una estrategia con prueba ADN para VPH cada tres años sería mejor mantenerla o pasar a la estrategia con citología 1-1-1-3, que implementar citología 1-1-3. Este análisis sugiere que

la estrategia citología 1-1-3 no es recomendable frente a las otras alternativas consideradas en este estudio.

La razón costo-efectividad incremental de la tabla cuatro indica que el costo adicional por año de vida ganado (comparado con la opción de no tamizar) va de \$2.357.724 para la estrategia con prueba ADN para VPH cada cinco años, hasta \$3.846.416 para citología

Tabla 3. Costo efectividad incremental entre alternativas sucesivas

Estrategia	Costos	Costos incrementales	Efectividad	Efectividad incrementales	Razón C/E	Razón C/E incremental
Sin tamización	\$480.000	...	53,09	...	\$ 9.041
VPH cada 5 años	\$1.060.000	\$580.000	53,336	0,246	\$ 19.874	\$2.357.724
VPH cada 3 años	\$1.321.000	\$261.000	53,363	0,027	\$ 24.755	\$9.666.667
Citología 113	\$1.524.000	\$203.000	53,373	0,01	\$ 28.554	\$20.300.000
Citología 1113	\$1.607.000	\$83.000	53,383	0,01	\$ 30.103	\$8.300.000

Tabla 4. Costo-efectividad de las alternativas comparadas con no tamizar

Estrategia	Costos	Costos incrementales	Efectividad	Efectividad incrementales	Razón C/E	Razón C/E incremental
Sin tamización	\$480.000	...	53,09	...	\$ 9.041
VPH cada 5 años	\$1.060.000	\$580.000	53,336	0,246	\$ 19.874	\$2.357.724
VPH cada 3 años	\$1.321.000	\$841.000	53,363	0,273	\$ 24.755	\$3.080.586
Citología 113	\$1.524.000	\$1.044.000	53,373	0,283	\$ 28.554	\$3.689.046
Citología 1113	\$1.607.000	\$1.127.000	53,383	0,293	\$ 30.103	\$3.846.416

Adaptado de Gamboa, O. et al. (6)

1-1-1-3. Por tanto, la opción de mayor costo-efectividad sería la de prueba ADN para VPH cada cinco años.

Al comparar las estrategias basadas en citología se observa que la más costo-efectiva es en el esquema 1-1-3 (Tabla 5).

Análisis de sensibilidad

La Figura 3 muestra el efecto de las pérdidas al seguimiento sobre la efectividad de las estrategias de tamización en la reducción del riesgo de morir por

cáncer cervical. Se observa cómo en esta situación disminuye la brecha entre el escenario base y las diferentes estrategias consideradas.

Las estrategias con prueba ADN para VPH dominan a las estrategias con citología, para valores de pérdidas al seguimiento mayores del 5%.

La Figura 4 muestra el efecto de la participación sobre la efectividad de las estrategias de tamización en la reducción del riesgo de morir por cáncer cervical.

Tabla 5. Costo efectividad incremental entre alternativas sucesivas

Estrategia	Costos	Costos incrementales	Efectividad	Efectividad incrementales	Razón C/E	Razón C/E incremental
Sin tamización	\$480.000	...	53,09	...	\$ 9.041
Citología 113	\$1.524.000	\$1.044.000	53,373	0,283	\$ 28.554	\$3.689.046
Citología 1113	\$1.607.000	\$83.000	53,383	0,01	\$ 30.103	\$8.300.000

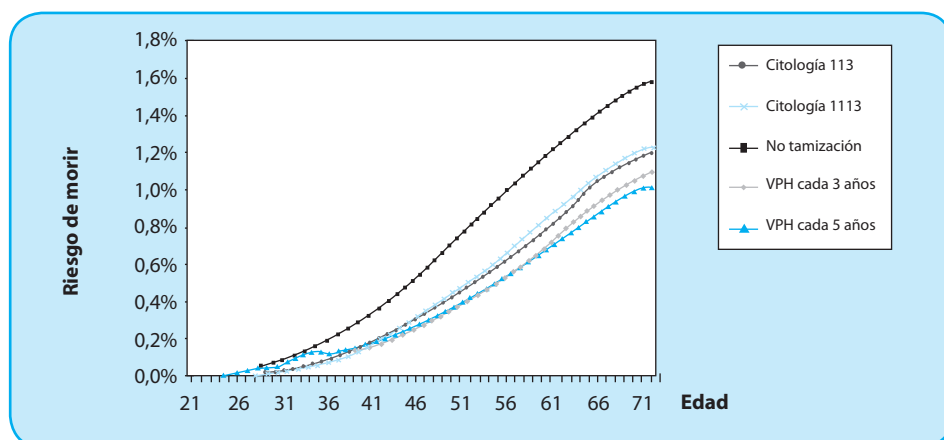


Figura 3. Riesgo de morir por cáncer cervical entre las estrategias de tamización con pérdidas al seguimiento del 15%.

La estrategia con prueba ADN para VPH cada cinco años sigue siendo la de mayor costo-efectividad para cualquier porcentaje de participación.

Las estrategias con citología son dominadas por las estrategias con prueba ADN para VPH para porcentajes de participación menores del 52%.

La Figura 5 muestra el efecto de la participación y las pérdidas al seguimien-

to, sobre la efectividad de las estrategias de tamización en la reducción del riesgo de morir por cáncer cervical.

Al realizar el análisis de sensibilidad considerando diferentes opciones de costo de la prueba ADN para VPH, se encontró que la estrategia con prueba ADN para VPH cada cinco años es costo efectiva para costos por prueba menores de \$70.000. Para costos mayores la estrategia de mayor costo-efectividad es la citología 1-1-3.

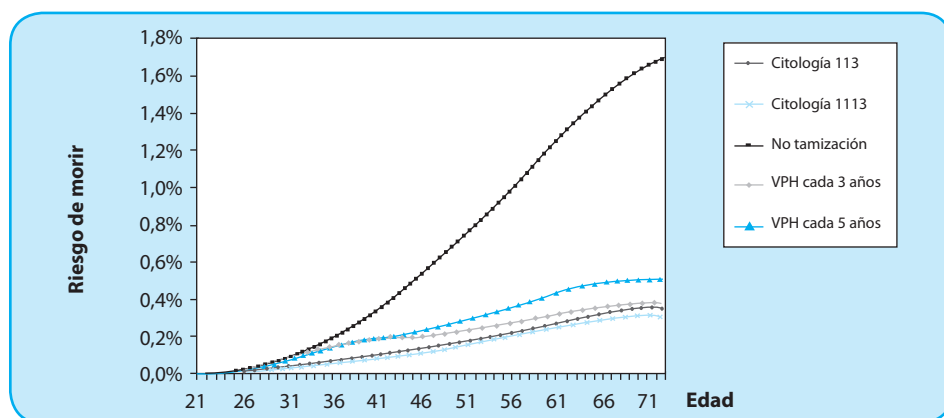


Figura 4. Riesgo de morir por cáncer cervical entre las estrategias de tamización con participación del 80%

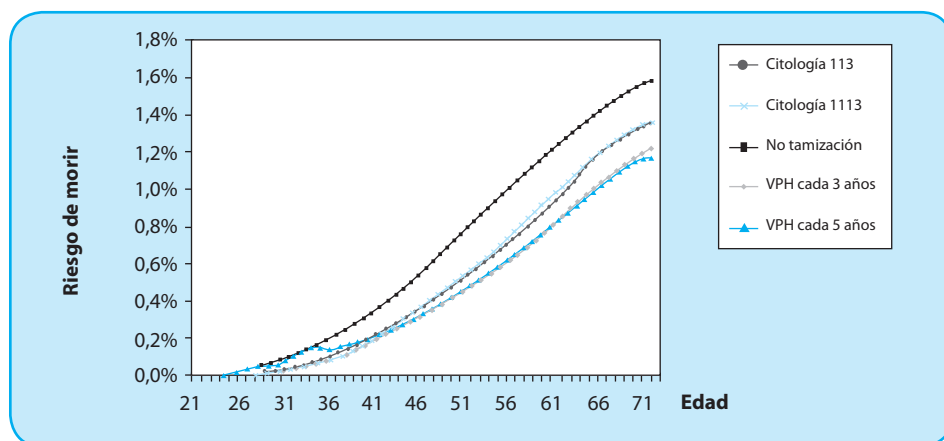


Figura 5. Riesgo de morir por cáncer cervical entre las estrategias de tamización con pérdidas al seguimiento del 15% y participación del 80%.

Las estrategias con citología son dominadas por las estrategias con prueba ADN para VPH, si la sensibilidad de la citología es menor del 57%.

Discusión

A partir del modelo se encontró que en un escenario ideal la tamización con citología 1-1-1-3 reduce el riesgo de morir por cáncer cervical en un 82%, resultado similar al reportado en otros estudios (27), indicando que la tamización para este tipo de cáncer es efectiva en prevenir la muerte por esta causa.

Al comparar las estrategias con la alternativa de no tamizar, la estrategia de mayor costo-efectividad es la prueba ADN para VPH cada cinco años. Para ganar un año de vida adicional con esta estrategia se requiere incurrir en un costo adicional por año de vida ganado de \$2.357.724 (pesos de 2007). Cabe anotar que este es el costo total por persona durante toda la duración del programa (no es un costo anual).

Las estrategias que requieren múltiples visitas, como las realizadas con citología fueron muy sensibles al porcentaje de participación y a las pérdidas al seguimiento. En escenarios reales donde existe la posibilidad de que se presenten porcentajes de participación bajos y, altas probabilidades de pérdidas al seguimiento, la estrategia con prueba ADN para VPH cada cinco años es la de mayor costo-efectividad.

El resultado es robusto ante cambios en los parámetros, excepto para costos

por prueba mayores a \$70.000, donde la estrategia de mayor costo-efectividad es la citología 1-1-3 y para sensibilidad de la citología menor al 57% donde las estrategias con prueba ADN para VPH dominan a las estrategias con citología.

Al comparar las estrategias basadas en citología con la alternativa de no tamizar, se encuentra que la de mayor costo-efectividad es la estrategia en el esquema 1-1-3. Para ganar un año de vida adicional con esta estrategia se requiere incurrir en un costo adicional por año de vida ganado de \$3.689.046.

Nuestro análisis tiene limitaciones. Primero, los datos fueron combinados desde múltiples fuentes que varían en el diseño utilizado (cohortes, ensayos clínicos, registros poblacionales, entre otras) con diferentes criterios de elegibilidad de las participantes, cuyas consecuencias se evaluaron en cortos periodos de tiempo y fueron extrapoladas a largos periodos; cabe anotar que esta limitación es propia de este tipo de estudios. Segundo, el modelo no incluyó los costos de implementar un programa de tamización organizado, costos que pueden ser importantes al momento de escoger la estrategia de tamización.

Referencias

1. Legood R, Gray A, Mahé C, Javant k, Nene BM, Sankaranarayanan R, et al. Screening for cervical cancer in India: How much will it cost? A trial based analysis of the cost per case detected. *Int J Cancer* 2005; 117: 981-987.

2. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber JD, Gordillo A, Levin C, Wright T, et al. Cost-Effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005; 353:2158-68.
3. Alvarez J S. Estudios farmacoeconómicos. ¿por qué, como, cuando y para qué? *Medi Fam* 2001;11:147-155.
4. Milne RJ. Pharmacoeconomic Models in Disease Management. *Dis Manage Health Outcomes* 1998; 4(3):119-134.
5. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright T. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings. *JAMA* 2001; 285 (24): 3107 – 26.
6. Gamboa O, Chicaiza L, García-Molina M, Díaz J, González M, Murillo R et al. Cost-effectiveness of convencional cytology and HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud Publica Mex* 2008;50(4):1-10.
7. Sculpher MJ, Drummond MF, Buxton MJ. The iterative use of economic evaluation as part of process of health technology assessment. *J Health Serv Res Policy* 1997; 2:26-30.
8. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13:322-339.
9. Naimark D, Krahn M, Naglie G, Redelmeier D, Detsky Allan. Primer on medical decision analysis; part 5- working with markov processes. *Med Decis Making* 1997; 17:152-9.
10. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(4):397-409.
11. Salazar JC, Iral R. Estudio de enfermedades progresivas usando un modelo de Markov de estados múltiples. *MedUNAB* 2005; 8:202-7.
12. Terrés R. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000; 24(4): 241-7.
13. Rubio C, Echevarría A. La herramienta clave; modelos de Markov. *Pharmacoeconomics* 2006; 3(2):S71-8.
14. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa L. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24(3): S42 – 51.
15. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van de Brule A, Muñoz A, et al. Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results. *J Infect Dis* 2004;190:2077-87.
16. Molano M, van de Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Aíslan A, et al. Determinants of Clearance of Human Papillomavirus Infections in Colombia Women with Normal Cytology: A Population – based, 5- year Follow- up study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 486 – 94.
17. Myers E, McCrory D, Nanda K, Bastian L, Matchar D. Mathematical Model for the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000; 151(12): 1158 – 71.
18. Sanders G, Taira A. Cost Effectiveness of a Potential Vaccine for Human Papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(1): 37 – 48.
19. Moscicki A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the Natural History of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24(3): S42 – 51.

20. Östör A. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186 – 192.
21. Melnikow J, Nuevo J, Willan A, Chan B, Howell L. Natural History of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions: A meta – analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 4(2): 727-35.
22. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Estadísticas vitales. Disponible en URL: www.dane.gov.co. Consultada 15 de Abril de 2007.
23. Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y La Seguridad Social (FEDESALUD). Construcción de un sistema de pagos por paquetes de diagnóstico – intervención en enfermedades neoplásicas. Bogotá 2003.
24. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):232-46.
25. Olaniyan O, Validity of colposcopy in the diagnosis of early cervical neoplasia: a review. *Afr J Reprod Health*. 2002;6(3):59-69.
26. Hirsch M, Kitchener P. Surgery for Cervical Intraepithelial Neoplasia. The Cochrane Collaboration 1999. Disponible en The Cochrane Library URL: www.cochrane.org.
27. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 year or more. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103: 619-631.

Correspondencia

Oscar Gamboa

Miembro de los grupos de evaluación económica y revisión sistemática de la literatura del consenso; miembro del Programa de Guías de Práctica Clínica y Consensos de Expertos en Cáncer, Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Avenida 1ª #9-85, teléfono: 3340093, fax: 3342467.

Correo electrónico: ogamboa@cancer.gov.co.

Jorge Díaz

Miembro del grupo de evaluación económica del consenso; coordinador del Grupo de Economía y Gestión de la Salud, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Avenida 1ª #9-85, teléfono: 3340093, fax: 3342467.

Correo electrónico: jorge2025a@yahoo.com.