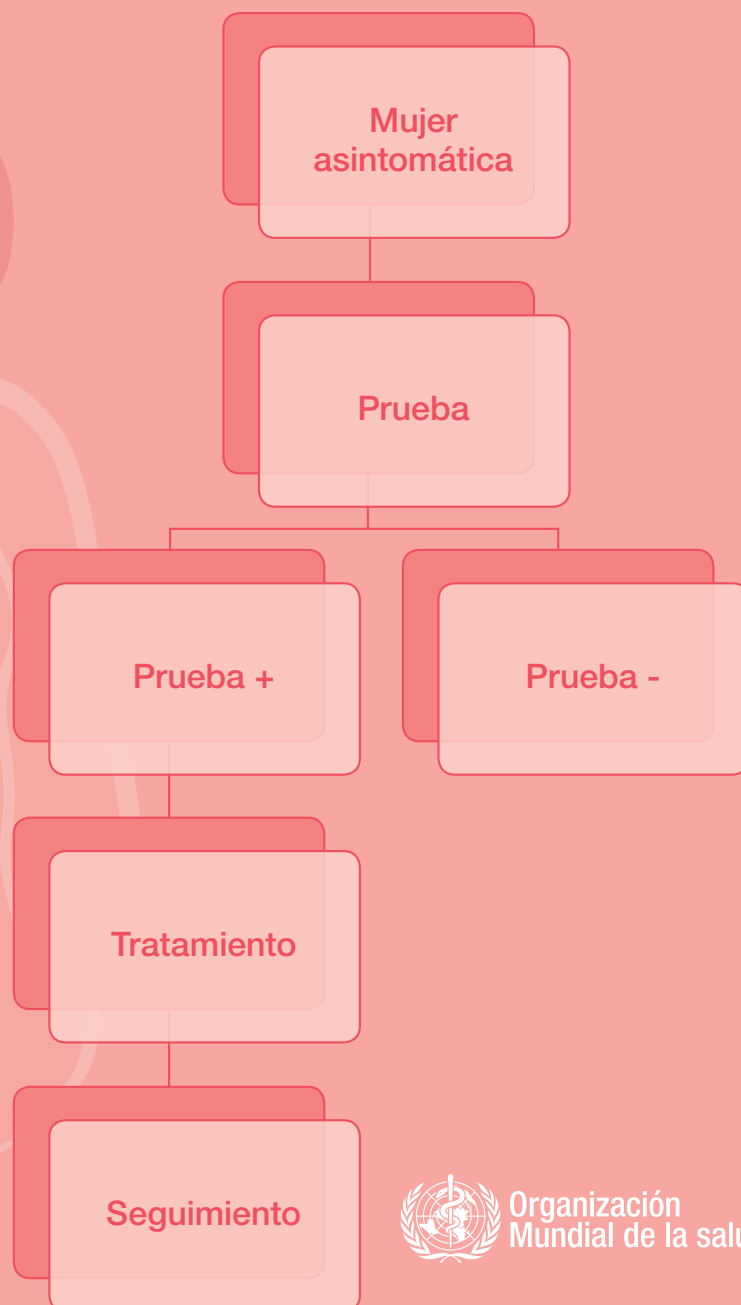
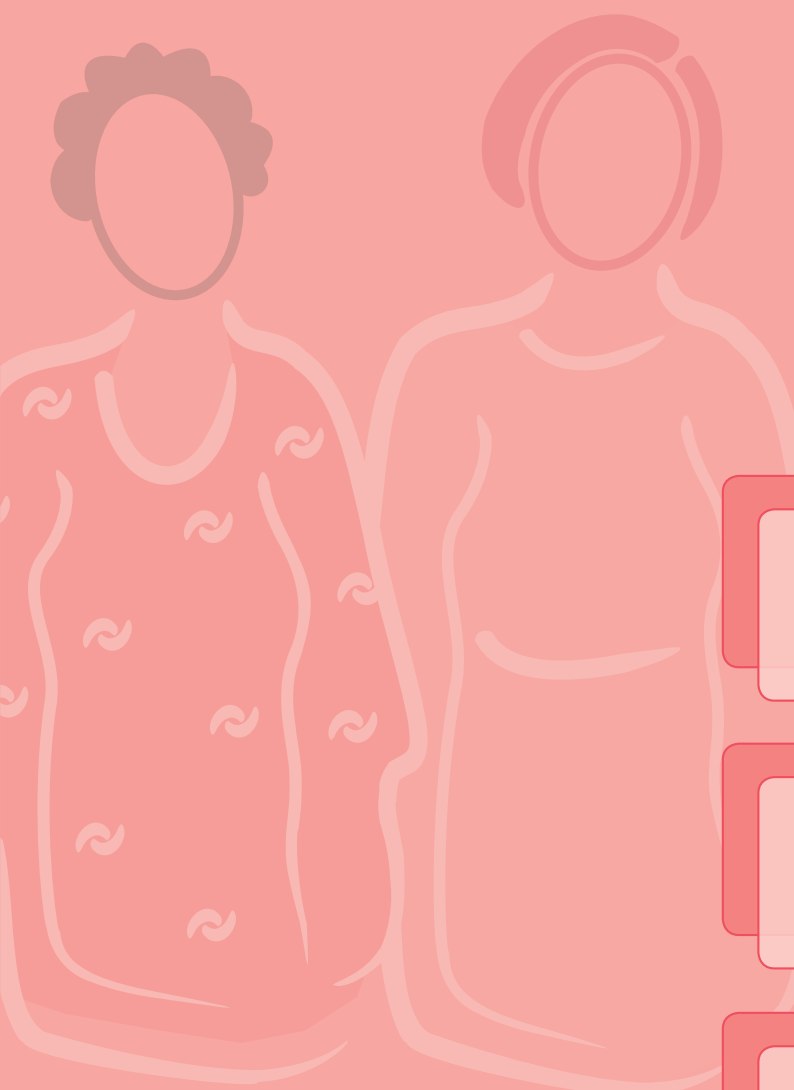


Directrices de la OPS/OMS

Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino



Directrices de la OPS/OMS

**Directrices de la OPS/OMS
sobre tamizaje y tratamiento
de las lesiones precancerosas
para la prevención del cáncer
cervicouterino**



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**



**Organización
Mundial de la salud**

Washington D.C., 2013

Edición original en inglés:

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

© World Health Organization, 2013

ISBN 978-92-75-31833-1

Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

Organización Panamericana de la Salud.

Directrices de la OMS sobre detección y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Washington, DC: OPS, 2014.

1. Ética – investigación. 2. Investigación – estándares. 3. Investigación en Servicios de Salud. 4. Investigación.
5. Estudios de Caso. I. Título. II. Cash, Richard. III. Wikler, Daniel. IV. Saxena, Abha. V. Capron, Alexander M.
VI. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978-92-75-31833-1

(Clasificación NLM : WP 480)

©Organización Mundial de la Salud, 2014. Todos los derechos reservados.

La edición en español fue realizada por la Organización Panamericana de la Salud. Las solicitudes de autorización para reproducir, íntegramente o en parte, esta publicación deberán dirigirse a la Unidad de Comunicación de la Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE. UU. (www.paho.org/publications/copyright-forms). El Departamento de Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental, Unidad de Enfermedades no Transmisibles y Discapacidades (ncdbulletin@paho.org) podrá proporcionar información sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Diagramación de la versión en español: Ocean translations

Impreso en Washington, DC

Contenidos

| | |
|---|-----|
| Listas de participantes | v |
| Proceso de gestión de declaraciones y conflictos de intereses | ix |
| Agradecimientos | x |
| Siglas y abreviaturas | xi |
| Resumen ejecutivo | xii |
| Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias de “tamizaje y tratamiento” | xiv |
| 1. Introducción | 1 |
| Público destinatario | 2 |
| Finalidad | 3 |
| 2. Métodos | 4 |
| Grupos encargados de las directrices | 4 |
| Formulación de preguntas y determinación de los resultados | 4 |
| Síntesis de de la evidencia y preparación de los perfiles de evidencia | 5 |
| Modelización de los resultados de salud | 7 |
| Elaboración de las recomendaciones | 7 |
| Proceso de revisión y aprobación de las directrices | 9 |
| 3. Recomendaciones | 10 |
| Consideraciones importantes aplicables a todas las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” | 10 |
| Recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” | 11 |
| 4. Necesidades de investigación y consideraciones adicionales | 19 |
| 5. Utilización de las directrices | 21 |
| Difusión de las directrices | 21 |
| Evaluación de las directrices | 21 |
| Actualización de las directrices | 22 |
| 6. Referencias | 22 |
| | |
| <u>Anexos</u> | |
| Anexo 1: Declaraciones de intereses | 24 |
| Anexo 2: Diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre estrategias de “tamizaje y tratamiento” | 27 |
| Anexo 3: Diagramas de flujo para estrategias de “tamizaje y tratamiento” (mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido) | 28 |

| | |
|--|----|
| <u>Tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 28 |
| <u>Tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 29 |
| <u>Tamizaje con IVAA y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 30 |
| <u>Tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 31 |
| <u>Tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 32 |
| <u>Anexo 4: Diagramas de flujo para estrategias de “tamizaje y tratamiento” (mujeres seropositivas o de estado desconocido con respecto al VIH en áreas con alta endemicidad de infección por VIH)</u> | 33 |
| <u>Tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 33 |
| <u>Tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 34 |
| <u>Tamizaje con IVAA y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 35 |
| <u>Tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 36 |
| <u>Tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa</u> | 37 |
| <u>Anexo 5: Estrategias de búsqueda para la revisión de la evidencia</u> | 38 |
| <u>Anexo 6: Diagrama de flujo PRISMA para la inclusión y exclusión de estudios para la revisión de la evidencia</u> | 40 |
| <u>Anexo 7: Lista de referencias de todos los estudios incluidos en las revisiones de la evidencia</u> | 41 |

Material adicional*: Tablas GRADE de datos científicos a recomendaciones y perfiles de datos científicos para cada recomendación

Sección A. Estado serológico negativo o desconocido con respecto al VIH

Sección B. Estado serológico positivo o desconocido con respecto al VIH en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH

* Disponible en: www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/index.html

Listas de participantes

Grupo Consultivo de la OMS

Nathalie Broutet (coordinadora)

Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas
Sede de la OMS

Jean-Marie Dangou

Prevención y Control de Enfermedades
Oficina Regional de la OMS para África

Ibtihal Fadhil

Enfermedades No Transmisibles
Oficina Regional de la OMS para
el Mediterráneo Oriental

Gunta Lazdane

Salud Sexual y Reproductiva
Oficina Regional de la OMS para Europa

Silvana Lucian

Prevención y Control del Cáncer
Oficina Regional de la OMS para las Américas/
Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Arvind Mathur

Reducción de los Riesgos del Embarazo
y Salud Reproductiva
Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental

Amolo Okero

Orientación y Pruebas, VIH/SIDA
Sede de la OMS

Somchai Peerapakorn

Salud Reproductiva
Oficina de la OMS en el país
Tailandia

Andreas Ullrich

Prevención y Manejo de Enfermedades Crónicas
Sede de la OMS

Cherian Varghese

Enfermedades No Transmisibles
y Promoción de la Salud
Oficina Regional de la OMS
para el Pacífico Occidental

Adriana Velázquez

Medicamentos Esenciales
y Políticas Farmacéuticas
Sede de la OMS

Marco Vitoria

Tratamiento y Atención del VIH
Sede de la OMS

Lawrence Von Karsa

Garantía de Calidad y Métodos de Detección
Centro Internacional de Investigaciones
sobre el Cáncer

Grupo de Formulación de Directrices

Marc Arbyn

Unidad de Epidemiología del Cáncer
Instituto Científico de Salud Pública Louis Pasteur
Bruselas

Paul D. Blumenthal

Servicios Internacionales de Población (PSI)
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford
Stanford, EUA

Joanna Cain (Presidenta)

Portland, EUA

Michael Chirenje

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Escuela de Medicina, Universidad de Zimbabwe
Harare, Zimbabwe

Lynette Denny

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Groote Schuur Hospital
Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Hugo De Vuyst

Infecciones y Epidemiología del Cáncer, Centro
Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer
Lyon, Francia

Linda O'Neal Eckert,

Directora de Ginecología
Departamento de Salud Mundial,
Centro Harborview sobre Agresión Sexual
y Estrés Traumático
Seattle, EUA

Sara Forhan

Atención y Tratamiento del VIH
Programa Mundial contra el Sida,
Centros para el Control y la Prevención
de Enfermedades (CDC)
Atlanta, EUA

Eduardo Franco

División de Epidemiología del Cáncer
de la Universidad McGill,
Montreal QC, Canadá

Julia C. Gage

División de Epidemiología y Genética
del Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer
Rockville, EUA

Francisco García

American Cancer Society, Tucson, EUA

Rolando Herrero

Grupo de Prevención e Implementación,
Centro Internacional de Investigaciones
sobre el Cáncer
Lyon, Francia

José Jerónimo

PATH
Seattle, EUA

Enrique R. Lu

Jhpiego
Baltimore, EUA

Silvana Luciani

Prevención y Control del Cáncer
Oficina Regional de la OMS para las Américas/
Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Swee Chong Quek

Hospital de Mujeres y Niños
Singapur

Rengaswamy Sankaranarayanan,

Grupo de Prevención e Implementación,
Centro Internacional de Investigaciones sobre
el Cáncer, Lyon, Francia

Vivien Tsu

PATH
Seattle, EUA

Grupo sobre Metodología

Basado en el Centro Colaborador MacGRADE,
Universidad McMaster, Hamilton, Canadá:
equipo de revisiones sistemáticas
y metodólogos de GRADE

Holger Schünemann (investigador principal)

Departamento de Epidemiología
y Bioestadística Clínica

Reem A. Mustafa (Coordinador)

Departamento de Epidemiología
y Bioestadística Clínica

Nancy Santesso (Coordinadora)

Departamento de Epidemiología
y Bioestadística Clínica

Grupo de Revisión Externa**Irene Agurto**

Santiago, Chile

Ahti Anttila

Registro de Métodos de Detección
Aplicados a Poblaciones
Registro del Cáncer de Finlandia
Helsinki, Finlandia

Partha Sarathi Basu

Departamento de Oncología Ginecológica
Instituto Nacional del Cáncer Chittaranjan
Kolkata, India

John-Paul Bogers

Laboratorium voor Cel – en Weefselleer
Faculteit Geneeskunde Campus Groenenborger
Amberes, Bélgica

August Burns

Grounds for Health
Waterbury, EUA

Rolando Camacho-Rodríguez

Coordinador de control del cáncer
Programa de acción sobre el tratamiento
del cáncer
Organismo Internacional de Energía Atómica
Viena, Austria

Silvia de Sanjosé

Institut Català d'Oncologia
L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona, España

Anne Garnier

Departamento de Detección del Cáncer
Instituto Nacional del Cáncer (INCa)
Boulogne-Billancourt, Francia

Martha Jacob

Kochi
Estado de Kerala, India

Namory Keita

Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Docente de Donka
Conakry, República de Guinea

Nancy Kidula

ACCESS Uzima, Jhpiego
Nairobi, Kenia

Rajshree Jha Kumar

Mumbai, India

Anne Levin

Bethesda, EUA

Khunying Kobchitt Limpaphayom

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
Universidad Chulalongkorn
Bangkok, Tailandia

Ian Magrath

Red internacional para tratamiento
e investigación del cáncer
Bruselas, Bélgica

Raúl Murillo

Subdirección Investigaciones y Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología
de Colombia, Bogotá, Colombia

Daniel Murokora

Iniciativa de Salud de la Mujer de Uganda
Kampala, Uganda

Oneko Olola

Centro Médico Cristiano del Kilimanjaro
Moshi, Tanzania

Groesbeck Parham

Centro de investigaciones sobre enfermedades
infecciosas de Zambia
Lusaka, Zambia

Patrick Petignant

Unidad de Oncología Ginecológica Quirúrgica
Hospital Cantonal
Ginebra, Suiza

Ilka Rondinelli

Federación Internacional de Planificación
de la Familia
Londres, Reino Unido

Carlos Santos

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Lima, Perú

Mona Saraiya

División de Prevención y Control del Cáncer
Centro Nacional de Prevención
de Enfermedades Crónicas y Salud
CDC
Atlanta, EUA

Achim Schneider

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische
Onkologie
CharitéCentrum
Berlín, Alemania

Nereo Segnan

Departamento de Detección del Cáncer
y Unidad de Epidemiología del Cáncer
Hospital Universitario del Piamonte
y San Giovanni
Turín, Italia

Tshewang Tamang

Programa contra Enfermedades Prevenibles
por Vacunación
Ministerio de Salud
Thimphu, Bután

Nguyen-Toan Tran

Ginebra, Suiza

Jérôme Viguiet

Santé Publique
INCa
Boulogne-Billancourt, Francia

Steven Weyers

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario de Ghent
Gent, Bélgica

Katherine Worsley

Marie Stopes International
Londres, Reino Unido

Eduardo Zubizarreta

Organismo Internacional de Energía Atómica
Viena, Austria

Proceso de gestión de declaraciones y conflictos de intereses

Funciones de los grupos técnicos y de trabajo

En septiembre del 2010, el Grupo de Revisión Externa (GRE) se reunió para decidir sobre la actualización de *Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales (C4-GEP)*, que se publicó originalmente en el 2006. Una de las conclusiones principales fue que debía actualizarse el capítulo sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Este grupo también formuló recomendaciones a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la composición del Grupo de Formulación de Directrices (GFD).

En el 2011, el GFD y el Grupo sobre Metodología (GM) celebraron varias reuniones conjuntas con objeto de formular las preguntas PICO (población, intervención, comparación, resultado), seleccionar y evaluar la importancia de los resultados para el tratamiento de las lesiones precancerosas del cuello uterino y para el abordaje de “tamizaje y tratamiento” para la prevención del cáncer cervicouterino, así como debatir y acordar la metodología y los parámetros clave a considerar en el ejercicio de modelización a fin de evaluar los resultados del algoritmo de “tamizaje y tratamiento”.

En abril del 2012, el GFD, el GM y el GRE se reunieron en una sesión conjunta para tratar los resultados de la revisión bibliográfica y del ejercicio de modelización, y preparar el borrador de las recomendaciones.

En el 2012 y el 2013, el GFDy el GM celebraron varias sesiones conjuntas, bien por teleconferencia o presenciales, para avanzar en la discusión y finalizar el borrador de las recomendaciones. Dichas recomendaciones fueron enviadas al GRE para su aprobación.

Gestión de los conflictos de intereses

Los conflictos de intereses fueron abordados como se indica a continuación:

1. Antes de comenzar a trabajar para la OMS, todos los expertos que participaron en el proceso tuvieron que completar el formulario de la OMS para la declaración de intereses y se comprometieron a notificar con prontitud a la OMS cualquier cambio en la información revelada que pudiese producirse durante el transcurso del trabajo. Los formularios rellenos fueron examinados por la Secretaría de la OMS con miras a abordar los intereses revelados en relación con la detección y el tratamiento del cáncer cervicouterino.
2. En la reunión del GRE celebrada en septiembre del 2010 y en la primera reunión conjunta del GFD, el GM y el GRE celebrada en el 2013, como parte de la ronda de presentaciones al comienzo de la reunión cada experto reveló a los demás sus intereses declarados para que el grupo fuera consciente de cualquier conflicto de interés existente entre los miembros.
3. Todos los intereses declarados fueron examinados por la Oficina del Asesor Jurídico de la OMS. La decisión fue que todos los expertos podían participar en el proceso, pero los intereses debían revelarse en las directrices.
4. Todos los intereses relevantes declarados (correspondientes a 15 de los 54 expertos) se resumen en este informe (véase el anexo 1).

Cabe señalar que las presentes directrices se centran en el método de tamizaje de lesiones precancerosas en el cuello uterino para permitir el tratamiento precoz y, por lo tanto, impedir su evolución hacia lesiones cancerosas. Las presentes directrices no abordan la prevención primaria del cáncer cervicouterino mediante la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH).

Agradecimientos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) quisiera agradecer a los miembros del Grupo de Formulación de Directrices y del Grupo sobre Metodología su disponibilidad constante y el arduo trabajo realizado. La OMS está también muy agradecida al Grupo de Revisión Externa por haber hecho posible la elaboración de estas recomendaciones esenciales para la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Los nombres de los participantes de cada grupo figuran en las listas reproducidas en las páginas v-vii.

Además, quisiéramos dar las gracias a los siguientes profesionales, becarios y estudiantes de la Universidad McMaster , Hamilton, Canadá, que contribuyeron a la revisión sistemática pero no participaron en la discusión sobre las recomendaciones: Adrienne Cheung, Charmaine Fraser, Shreyas Gandhi, Jessica Hopkins, Rohan Kehar, Rasha Khatib, Nancy Lloyd, Ahmad Mustafa, Marco Pérez y Wojtek Wiercioch.

La OMS también desea expresar su gratitud sincera al Organismo de Cooperación Internacional de Flandes (FICA), al Institut National du Cancer (INCa), de Francia, y a la Alianza GAVI (anteriormente Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización) por haber proporcionado el financiamiento principal de este documento.

Siglas y abreviaturas

| | |
|--------------|---|
| Alianza GAVI | anteriormente Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización |
| ASCUS | células escamosas atípicas de significado incierto |
| CIIC | Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer |
| FICA | Organismo de Cooperación Internacional de Flandes |
| FN | falso negativo |
| FP | falso positivo |
| GFD | Grupo de Formulación de Directrices |
| GM | Grupo sobre Metodología |
| GRADE | clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones |
| GRE | Grupo de Revisión Externa |
| INCa | Institut National du Cancer (Francia) |
| ITS | infecciones de transmisión sexual |
| IVAA | inspección visual con ácido acético |
| LEEP | escisión electroquirúrgica con asa (también llamada LLETZ) |
| LLETZ | exéresis con asa grande de la zona de transformación (también llamada LEEP) |
| NCI | Instituto Nacional del Cáncer (EUA) |
| NIC | neoplasia intraepitelial cervicouterina |
| NIH | Institutos Nacionales de Salud (EUA) |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OPS | Organización Panamericana de la Salud |
| PICO | población, intervención, comparación, resultado |
| PRISMA | elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis |
| QUADAS | evaluación de la calidad para estudios sobre la exactitud diagnóstica |
| VN | verdadero negativo |
| VPH | virus del papiloma humano |
| VP | verdadero positivo |

Resumen ejecutivo

La neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) es una lesión premaligna que puede existir en cualquiera de los tres estadios siguientes: NIC1, NIC2 o NIC3. Si no son tratadas, la NIC2 o la NIC3 (conjuntamente denominadas NIC2+) pueden progresar hacia cáncer cervicouterino. En lugar del método de tamizaje y diagnóstico con la secuencia estándar de citología, colposcopia, biopsia y confirmación histológica de NIC, un método alternativo consiste en un enfoque de “tamizaje y tratamiento” en el que la decisión de tratar se basa en una prueba de tamizaje y el tratamiento se inicia con prontitud o, idealmente, inmediatamente después de la prueba de tamizaje positiva. Las pruebas de tamizaje disponibles son la prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH), la inspección visual con solución de ácido acético (IVAA) y la citología (prueba de Papanicolaou). Los tratamientos disponibles incluyen la crioterapia, la excisión con asa grande de la zona de transformación (LEEP) y la conización con bisturí.

En las presentes directrices se formulan recomendaciones sobre estrategias para un programa de “tamizaje y tratamiento”. Se recogen las directrices existentes de la OMS tituladas *WHO guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia* (publicadas en el 2011) y las nuevas *WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ* (que se publican simultáneamente con las presentes directrices). Las presentes directrices están dirigidas principalmente a instancias normativas, gerentes, oficiales de programas y otros profesionales del sector de la salud responsables de elegir estrategias de prevención del cáncer cervicouterino a nivel nacional, regional y distrital.

Para los países donde ya exista un programa de prevención y control del cáncer cervicouterino, estas recomendaciones se formularon a fin de ayudar a los encargados de adoptar decisiones a determinar si proporcionar una prueba de tamizaje diferente seguida de un tratamiento adecuado, o una serie de pruebas seguidas de un tratamiento adecuado. En los países donde no exista actualmente un programa, estas recomendaciones pueden utilizarse a fin de determinar la prueba de tamizaje y el tratamiento a proporcionar. Además de las recomendaciones, en el anexo 2 se propone un diagrama de flujo para la toma de decisiones a fin de ayudar a los directores de programas a que elijan la estrategia correcta según el contexto nacional o regional específico. Una vez elegida la estrategia, se puede seguir el diagrama de flujo de “tamizaje y tratamiento” apropiado para dicha estrategia. Los diagramas de flujo para todas las estrategias se proporcionan en el anexo 3 (específicamente para las mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido) y en el anexo 4 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido y vivan en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH).

La metodología utilizada para la formulación de las presentes directrices se ajustan a las recomendaciones del manual de la OMS sobre elaboración de directrices (*WHO handbook for guideline development*) y aparece descrita en el capítulo 2 del presente documento. Como parte de este proceso, se estableció un Grupo de Formulación de Directrices integrado por expertos, clínicos, investigadores sobre prevención y tratamiento del cáncer cervicouterino, directores de programas de salud y metodólogos. Los conflictos de intereses fueron abordados según las reglas de la OMS. Las revisiones sistemáticas sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas de tamizaje disponibles y sobre los efectos de diferentes tratamientos de las NIC (véanse los anexos 5 a 7) fueron realizadas por un grupo independiente de investigadores de un centro colaborador de la OMS. La evidencia obtenida fue utilizada para el desarrollo de modelos y la comparación de diferentes estrategias de “tamizaje y tratamiento” de mujeres cuyo estado serológico con respecto al VIH fuera desconocido, mujeres seropositivas al VIH y mujeres seronegativas al VIH. Los resultados fueron presentados al GFD en tablas de evidencia según el método GRADE (clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración

de las recomendaciones). Los perfiles GRADE de evidencia y las tablas de evidencia a recomendaciones están disponibles en línea (material adicional, secciones A y B).

En las presentes directrices se formulan nueve recomendaciones sobre estrategias de “tamizaje y tratamiento” para prevenir el cáncer cervicouterino. En la página siguiente se presenta un breve resumen de las recomendaciones. En el capítulo 3 se muestran las recomendaciones completas acompañadas de observaciones y de un resumen de la evidencia.

Aunque la mejor evidencia científica para evaluar los efectos de una estrategia de “tamizaje y tratamiento” son los procedentes de ensayos controlados aleatorizados, identificamos pocos estudios de este tipo que evaluaran estas estrategias y notificaran resultados importantes para las pacientes. Entre las áreas para investigaciones futuras figuran: estrategias de “tamizaje y tratamiento” utilizando una secuencia de pruebas (por ejemplo, prueba de detección de VPH seguida de IVAA); estrategias de “tamizaje y tratamiento” de mujeres seropositivas al VIH, y medición de los resultados de salud importantes obtenidos después de aplicar una estrategia de “tamizaje y tratamiento”.

Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias de “tamizaje y tratamiento”

Estas recomendaciones se aplican a todas las mujeres, independientemente de su estado serológico con respecto al VIH, pero se han formulado recomendaciones específicas para las infectadas por VIH.

El grupo de expertos¹ recomienda no utilizar la conización con bisturí como tratamiento en una estrategia de “tamizaje y tratamiento”. Por consiguiente, todas las estrategias de “tamizaje y tratamiento” descritas a continuación implican tratamiento con crioterapia, o escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) cuando la paciente no sea elegible para crioterapia.

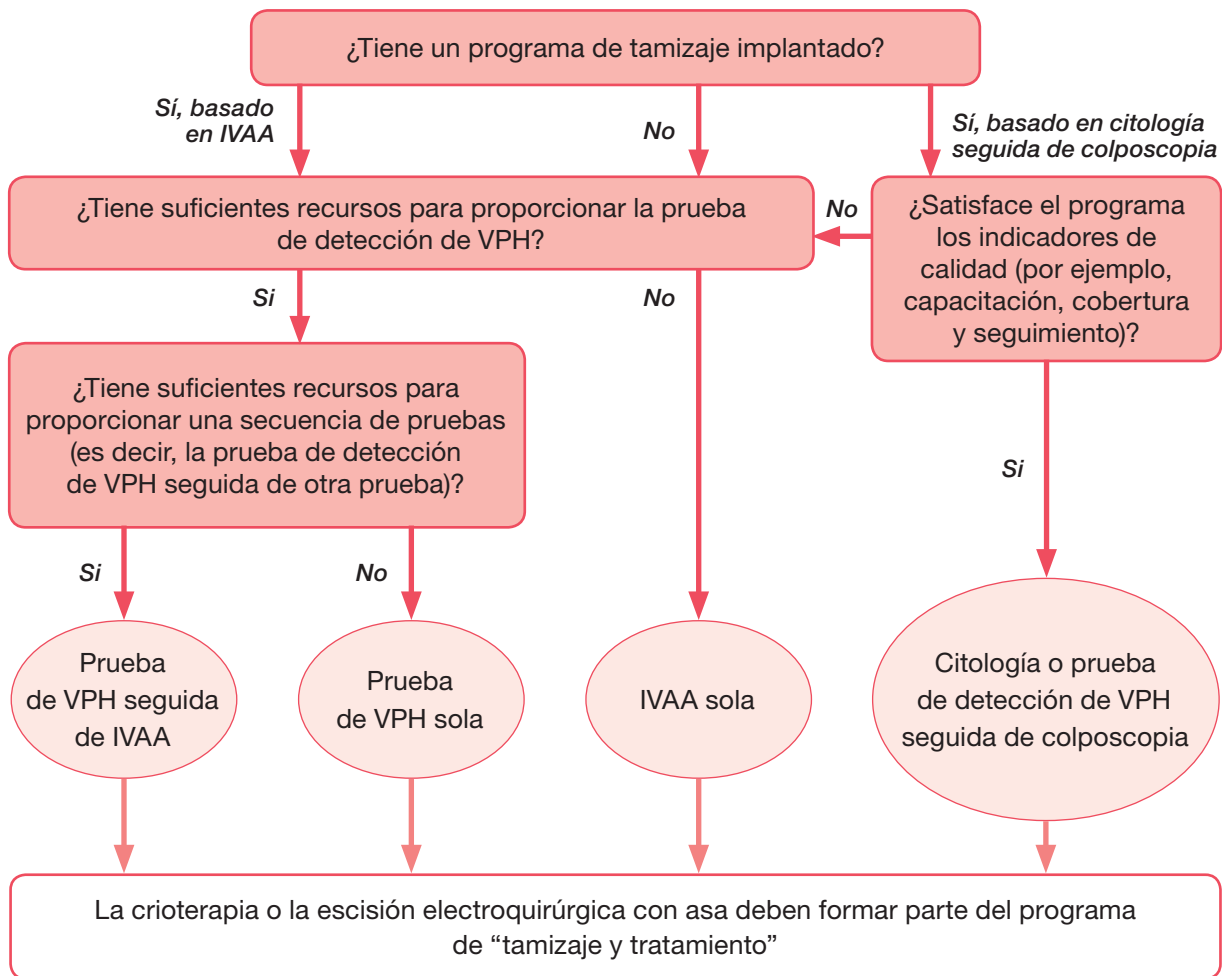
El grupo de expertos sugiere lo siguiente:

- ▶ Utilizar una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento, con preferencia sobre una estrategia de tamizaje con IVAA y tratamiento. En entornos con recursos limitados donde la prueba de detección de VPH no sea factible, el grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con IVAA y tratamiento.
- ▶ Utilizar una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento, con preferencia sobre una estrategia de tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento. Sin embargo, en los países en los que ya exista una estrategia de tamizaje apropiada y de alta calidad basada en citología seguida de colposcopia, podría utilizarse tanto una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia como la citología seguida de colposcopia.
- ▶ Utilizar una estrategia de tamizaje con IVAA y tratamiento, con preferencia sobre una estrategia de tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento. La recomendación de utilizar la IVAA con preferencia sobre la citología seguida de colposcopia puede aplicarse en los países que estén actualmente considerando uno de los dos programas o en los países que actualmente tengan ambos programas disponibles.
- ▶ Utilizar una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento, con preferencia sobre una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento.
- ▶ Utilizar una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento, o bien una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento.
- ▶ Utilizar una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento, con preferencia sobre una estrategia de tamizaje con IVAA y tratamiento.
- ▶ Utilizar una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento, con preferencia sobre una estrategia de tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento.
- ▶ Utilizar una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento, con preferencia sobre una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento.

¹ El grupo de expertos estaba integrado por todos los miembros del Grupo Consultivo de la OMS, el Grupo de Formulación de Directrices (GFD) y el Grupo de Revisión Externa (GRE).

A continuación se muestra un diagrama de flujo para la toma de decisiones (figura asimismo en el anexo 2) que ayudará a los directores de programas a elegir una de las estrategias sugeridas, según el contexto donde vaya a ser aplicada. Los detalles acerca del flujo de cada estrategia también se presentan en los diagramas de flujo que aparecen en el anexo 3 (para las mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido) y en el anexo 4 (para aquellas cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH).

Diagrama de flujo para la toma de decisiones por directores de programas



Nota: cada burbuja color rosado claro se refiere a una estrategia del anexo 3 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido) o del anexo 4 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH).

1. Introducción

La neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) es una lesión premaligna que puede existir en cualquiera de los tres estadios siguientes: NIC1, NIC2 o NIC3². Si no se trata, una NIC2 o una NIC3 (conjuntamente denominadas NIC2+) pueden progresar hacia cáncer cervicouterino. Se estima que cada año aproximadamente un 1 a un 2% de las mujeres tienen NIC2+. Entre las mujeres seropositivas al VIH la tasa notificada es mayor, llegando a un 10% (1–5). La práctica generalizada consiste en someter a tamizaje a las mujeres utilizando citología (prueba de Papanicolaou) y, si los resultados de la citología son positivos, el diagnóstico de la NIC se basa en una posterior colposcopia, biopsia de las lesiones sospechosas, y tratamiento solo cuando se haya confirmado histológicamente la presencia de una NIC2+. Este método tradicional de detección requiere recursos humanos sumamente capacitados y una cantidad sustancial de material de laboratorio. En los países de ingresos bajos y medianos, debido al costo elevado de establecer programas de tamizaje basados en la citología, la cobertura del tamizaje es muy baja por lo que se necesitan métodos alternativos de tamizaje. Además, tras una prueba de citología positiva el seguimiento con colposcopia y biopsia requiere recursos y personal capacitado de los que en gran parte se carece en muchos países. Otros cuellos de botella de los programas de tamizaje basados en citología son la necesidad de derivación a servicios de diagnóstico y de tratamiento situados en establecimientos de salud distantes, así como prolongados períodos de espera antes de tener disponibles los resultados de la citología.

² El diagnóstico de una NIC se establece por examen histopatológico de una biopsia cervical con sacabocados o una muestra de escisión. Se valora si una muestra tisular cervical presenta NIC y en qué grado, en función de las características histológicas de diferenciación, maduración y estratificación de las células y de las anomalías de los núcleos. Para clasificar la NIC se observa la proporción del espesor epitelial que presenta células maduras y diferenciadas. Los grados más avanzados de NIC suelen tener una mayor proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas y solo una delgada capa superficial de células maduras, diferenciadas (9).

Un método alternativo de diagnóstico y tratamiento de una NIC es el abordaje de “tamizaje y tratamiento” en el cual la decisión de tratar se basa en una prueba de tamizaje y no en un diagnóstico histológicamente confirmado de NIC2+, y el tratamiento se proporciona con prontitud o, idealmente, inmediatamente después de una prueba de tamizaje positiva.

El objetivo de un programa de “tamizaje y tratamiento” del cáncer cervicouterino es reducir el cáncer cervicouterino y la mortalidad asociada, con relativamente pocos eventos adversos. El programa debe incluir una prueba de tamizaje o una estrategia de tamizaje (una secuencia de pruebas) y prever el tratamiento apropiado de una NIC y la derivación para tratamiento de las mujeres con cáncer cervicouterino de tipo invasor. Las pruebas de tamizaje habituales que se utilizan ampliamente incluyen las pruebas de detección del virus del papiloma humano (VPH), la citología (prueba de Papanicolaou) y la inspección visual con ácido acético (IVAA). Estas pruebas pueden ser utilizadas como una única prueba o en una secuencia. Cuando se utiliza una única prueba, un resultado positivo indica la necesidad de tratamiento. Al usar una secuencia de pruebas, las mujeres con resultados positivos en la primera prueba reciben una segunda prueba, y sólo se trata a las que tienen resultados positivos en la segunda prueba. A las mujeres con una primera prueba de detección positiva y una segunda prueba de detección negativa se les hace seguimiento. Los tratamientos disponibles incluyen crioterapia, excisión con asa grande de la zona de transformación (LEEP) y conización con bisturí.

En las presentes directrices se formulan recomendaciones sobre estrategias para un programa de “tamizaje y tratamiento”. Se recogen las recomendaciones existentes sobre el uso de crioterapia para tratar una NIC (6, 7) y las nuevas directrices de la OMS tituladas *WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ* (8), que se publican simultáneamente con las presentes directrices. Al formular las directrices, el Grupo de

Formulación de Directrices (GFD) consideró que los países que en ese momento proporcionaban programas de “tamizaje y tratamiento” podrían albergar incertidumbres acerca de qué estrategia utilizar. Por consiguiente, estas recomendaciones se formularon comparando las ventajas y los inconvenientes de diferentes estrategias de “tamizaje y tratamiento”. Para los países donde haya un programa de prevención y control del cáncer cervicouterino, estas recomendaciones se formularon a fin de ayudar a los tomadores de decisiones a determinar si cambiar a una prueba de tamizaje diferente seguida de un tratamiento adecuado, o una serie de pruebas seguidas de un tratamiento adecuado. En los países donde actualmente no exista un programa semejante, estas recomendaciones pueden ser utilizadas para determinar qué prueba de tamizaje y qué tratamiento proporcionar.

Además, en el anexo 2 se propone un marco de toma de decisiones para ayudar a los directores de programas a que elijan la estrategia más adecuada según el contexto nacional o regional específico.

Las recomendaciones y los antecedentes acerca de las diversas pruebas de tamizaje y los tratamientos también están disponibles en la versión actualizada de *Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales* (C4-GEP) (10). El C4-GEP fue publicado originalmente en el 2006 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ayudar a los clínicos y gerentes de programas a diagnosticar y tratar las NIC para prevenir y controlar el cáncer cervicouterino. En el 2009, la OMS se comprometió a actualizar el C4-GEP porque algunos aspectos específicos merecían la formulación de nuevas recomendaciones. En particular, había nueva evidencia disponible acerca de: el uso de crioterapia para tratar la NIC (en el 2011 se finalizó una nueva guía [7]); el tratamiento de la NIC2+ histológicamente confirmada (una nueva guía se publica simultáneamente con las presentes [8]); y estrategias para el tamizaje y el tratamiento de las lesiones precancerosas del cuello uterino (el tema de la presente publicación). Además, hay

una nueva conciencia acerca de que, a la hora de formular recomendaciones sobre estrategias de “tamizaje y tratamiento”, también deben considerarse las consecuencias de tratar o no tratar a las mujeres cuyos resultados tras la aplicación de los métodos de tamizaje hayan sido positivos o negativos. Normalmente, la selección de una prueba de tamizaje se basa en su exactitud, que se determina calculando la sensibilidad y la especificidad de la prueba, y las recomendaciones se basan en esos datos científicos. Sin embargo, estos datos no abordan las consecuencias del “tamizaje y tratamiento” de las mujeres. Cuando se decide sobre una estrategia de “tamizaje y tratamiento”, es fundamental considerar las consecuencias del tratamiento (en caso de una prueba positiva) y de la no administración de tratamiento (en caso de una prueba negativa), por ejemplo el cáncer cervicouterino y la mortalidad asociada, la recidiva de una NIC2+, los efectos adversos del tratamiento (y del tratamiento excesivo), así como el uso de recursos. Estas recomendaciones se basan en la evidencia científica acerca de la exactitud del diagnóstico resultante de cada una de las pruebas de tamizaje, y en la evidencia científica acerca de las ventajas e inconvenientes de los tratamientos.

Público destinatario

Las presentes directrices están destinadas principalmente a instancias normativas, gerentes, oficiales de programas y otros profesionales del sector de la salud responsables de la elección de las estrategias de prevención del cáncer cervicouterino a nivel regional, nacional y distrital. Quienes trabajen en programas de salud sexual y reproductiva, en particular programas de prevención de las infecciones de transmisión sexual (ITS), incluida la infección por VIH/sida, y de planificación familiar, a nivel de distrito y de atención primaria de salud, también deben consultar las presentes directrices para comprender cómo se elaboran las recomendaciones y por qué resulta de vital importancia elegir y aplicar estrategias basadas en la evidencia para prevenir el cáncer cervicouterino.

Finalidad

En las presentes directrices se formulan recomendaciones sobre las estrategias de “tamizaje y tratamiento” dirigidas a prevenir el cáncer cervicouterino (capítulo 3). Además de las recomendaciones, este documento propone un diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre la mejor estrategia de “tamizaje y tratamiento” en un entorno particular a nivel de programa (anexo 2). Una vez elegida la estrategia se podrán utilizar los diagramas de flujo de “tamizaje y tratamiento” presentados para cada estrategia, incluyendo diagramas de flujo específicos para las mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido (anexo 3) y aquellas cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido y vivan en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH (anexo 4). En este documento también se describe la metodología de la OMS utilizada en el desarrollo de las recomendaciones (capítulo 2 y anexos 5 a 7) y se presentan los perfiles GRADE (Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones) de evidencia científica y las tablas GRADE de evidencia³ científica a recomendaciones para cada recomendación⁴ (material adicional, secciones A y B, disponible en línea). Este documento presenta los antecedentes científicos y la justificación de la información práctica encontrada en el C4-GEP (10).

³ En los perfiles de GRADE se resume la evidencia científica resultante de las revisiones sistemáticas y del modelo, con indicación de la calidad de la evidencia.

⁴ Las tablas “de evidencia científica a recomendaciones” describen el proceso que va de la evidencia científica a la formulación de recomendaciones, y explican los juicios y la justificación de los factores que no forman parte de los perfiles de datos de GRADE.

2. Métodos

Los métodos utilizados para formular las presentes directrices se ajustan al *manual de la OMS para la formulación de directrices titulado WHO handbook for guideline development* (11, 12).

Grupos encargados de las directrices

La OMS estableció un Grupo de Formulación de Directrices (GFD) sobre estrategias de “tamizaje y tratamiento” para prevenir el cáncer cervicouterino, presidido por Joanna Cain. Durante todo el proceso de formulación de directrices, los 17 miembros seleccionados proporcionaron orientación y apoyo especializados en materia clínica. La OMS también seleccionó a un Grupo de Revisión Externa (GRE) integrado por 33 profesionales, incluidos proveedores de asistencia sanitaria con experiencia en “tamizaje y tratamiento” de NIC, patólogos, investigadores en prevención y tratamiento del cáncer cervicouterino, directores de programas, educadores de la salud, epidemiólogos, oficiales de salud pública, enfermeras y metodólogos. Un Grupo sobre Metodología (GM) del Centro MacGRADE de la Universidad McMaster, centro colaborador de la OMS, aportó su pericia en los procesos de síntesis de evidencia científica y formulación de directrices.

Formulación de preguntas y determinación de resultados

En febrero del 2011, a fin de incorporar la nueva evidencia científica, el GFD se reunió para examinar las preguntas y los resultados por abordar en el capítulo sobre las estrategias de “tamizaje y tratamiento” que aparecerían en el C4-GEP actualizado. El GFD identificó 15 preguntas posibles para orientar la revisión de la evidencia científica sobre las opciones en materia de estrategias de detección y tratamiento de las lesiones cervicouterinas precancerosas. El GM encuestó al GFD anónimamente en línea utilizando SurveyMonkey⁵ para priorizar las preguntas y determinar cuáles eran las clínicamente pertinentes o utilizadas en la práctica;

⁵ Survey Monkey: www.surveymonkey.com

respondieron 14 de los 17 miembros. Entre las 15 preguntas, el GFD identificó 7 que se relacionaban con comparaciones entre las estrategias estándar de “tamizaje y tratamiento” y las que NO se utilizan habitualmente en la práctica (por ejemplo, una prueba de detección de VPH seguida de citología); por consiguiente, esas siete preguntas quedaron excluidas. Las otras ocho preguntas se retuvieron como base para las recomendaciones sobre métodos de tamizaje (véase el recuadro 1).

En esa misma reunión, el GFD confeccionó una lista de resultados que debían considerarse al adoptar decisiones y formular recomendaciones sobre las estrategias de “tamizaje y tratamiento”.

Recuadro 1: Preguntas priorizadas sobre las opciones de tamizaje para detección de lesiones cervicouterinas precancerosas

1. ¿Debería utilizarse para el tamizaje una prueba de detección de VPH o la IVAA?
2. ¿Debería utilizarse para el tamizaje una prueba de detección de VPH o la citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia)?
3. ¿Debería utilizarse para el tamizaje la IVAA o la citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia)?
4. ¿Debería utilizarse para el tamizaje una prueba de detección de VPH o una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia)?
5. ¿Debería utilizarse para el tamizaje una prueba de detección de VPH seguida de IVAA o una prueba de detección de VPH solamente?
6. ¿Debería utilizarse para el tamizaje una prueba de detección de VPH seguida de IVAA o IVAA solamente?
7. ¿Debería utilizarse para el tamizaje una prueba de detección de VPH seguida de IVAA o citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia)?
8. ¿Debería utilizarse para el tamizaje una prueba de detección de VPH seguida de IVAA o una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia)?

Estos resultados recogían el trabajo anteriormente efectuado en la preparación de las directrices de la OMS sobre el uso de crioterapia para tratar la neoplasia intraepitelial cervicouterina, tituladas *Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia (7)*. Después de la reunión, el GM encuestó en línea a todos los miembros del GFD y del GRE utilizando SurveyMonkey para identificar y calificar los resultados decisivos a la hora de formular recomendaciones. Los participantes calificaron la importancia de los resultados para la toma de decisiones según una escala de 1 (sin importancia) a 7 (decisivo). Respondieron 30 de los 50 miembros encuestados, y para cada resultado se calculó una calificación promedio. Los resultados con una calificación promedio de 4 (importante) o superior quedaron incluidos en la revisión de la evidencia científica y fueron tomados en consideración al formular las recomendaciones (véase el recuadro 2).

Síntesis de la evidencia y preparación de los perfiles de evidencia

Una estrategia de “tamizaje y tratamiento” está constituida de dos partes vinculadas, a saber: la prueba (o las pruebas) de tamizaje seguida (o

Recuadro 2: Resultados de las estrategias de tamizaje y tratamiento considerados importantes para la formulación de recomendaciones (por orden de importancia)

1. Mortalidad por cáncer cervicouterino
2. Incidencia de cáncer cervicouterino
3. Detección de NIC2, NIC3
4. Infecciones graves (que requieran hospitalización y antibióticos, por ejemplo enfermedad inflamatoria pélvica)
5. Hemorragia materna
6. Parto prematuro
7. Fertilidad
8. Identificación de ITS (beneficio)
9. Infecciones menores (que solo requieran tratamiento ambulatorio)

seguidas) del tratamiento de la NIC. Los mejores estudios sobre los que basar las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” son los estudios controlados aleatorizados en los cuales las mujeres se asignan aleatoriamente para que reciban la ‘estrategia de tamizaje y tratamiento A’ o la ‘estrategia de tamizaje y tratamiento B’, y se miden y se presentan los resultados de salud de todas las mujeres (incluso de las que tuvieron resultados falsos negativos en las pruebas de tamizaje y nunca fueron tratadas). Sin embargo, se han realizado pocos estudios de este tipo. En la mayoría de los estudios realizados no se vincula la estrategia de tamizaje con el tratamiento y los resultados. En cambio, hay estudios que miden la exactitud de una prueba para diagnosticar una NIC (sin informar sobre el tratamiento) y otros estudios que solo miden los resultados de salud después del tratamiento de las mujeres con un resultado positivo en la prueba de tamizaje. En consecuencia, no se miden los resultados de salud de las mujeres con resultados verdaderos negativos o falsos negativos en la prueba de tamizaje. Esto es válido en lo concerniente a la bibliografía sobre métodos de detección de lesiones cervicouterinas precancerosas; pocos estudios notifican resultados de salud de todas las mujeres que se sometieron a tamizaje, incluidas las tratadas y las no tratadas. Por esta razón, la evidencia primaria utilizada para formular estas recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” no han podido basarse en evidencia científica obtenida a partir de estudios comparativos aleatorizados. En cambio, las recomendaciones se basan en la modelización de los resultados de salud extraídos de una serie de revisiones sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas de detección disponibles, y de una serie de revisiones sobre los efectos de los diversos tratamientos de las NIC.

El GM efectuó búsquedas en las bases de datos en línea MEDLINE y EMBASE hasta febrero del 2012 en busca de estrategias de tamizaje relacionadas con la prueba de detección de VPH en comparación con IVAA, y la IVAA en comparación con la citología. Se condujo otra búsqueda para actualizar una revisión Cochrane en curso hasta noviembre del 2012 sobre la

prueba de detección de VPH en comparación con la citología. Se realizó otra búsqueda sobre colposcopia hasta septiembre del 2012 (véanse en el anexo 5 las estrategias de búsqueda). El GM utilizó la evidencia científica sobre el tratamiento de las NIC que se estaban recogiendo simultáneamente para la elaboración de *WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ* (8). Las búsquedas no estuvieron restringidas por idioma ni por diseño del estudio para no excluir estudios primarios o revisiones sistemáticas ya publicadas en este área. Se examinaron las listas de referencia de los estudios relevantes y se contactó al GFD de la OMS para obtener referencias adicionales.⁶⁶

Al menos dos miembros del GM revisaron independientemente los títulos y resúmenes, y los textos completos de los artículos relevantes, y un tercer investigador resolvió los desacuerdos. El GM incluyó estudios observacionales sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas considerados de bajo riesgo de sesgo. Por ejemplo, todas las mujeres incluidas en los estudios tenían que recibir las dos pruebas de tamizaje que se estaban comparando, y todas las mujeres con resultados positivos o negativos (o una muestra aleatoria de al menos un 10% de las mujeres con resultados negativos) tenían que recibir la prueba diagnóstica de referencia. Los estudios tenían que incluir a mujeres no embarazadas de 18 años o más que no hubieran sido tratadas antes por NIC. El estado de las mujeres con respecto al VIH podía ser seropositivo, seronegativo o desconocido. Se utilizó la lista de verificación de los elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) a fin de desarrollar el diagrama de flujo para la inclusión y exclusión de estudios (anexo 6).

En el anexo 7 se proporciona una lista de todos los estudios incluidos en las revisiones sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas.

⁶⁶ En el sitio web de la OMS se puede encontrar información más detallada sobre la metodología de las revisiones sistemáticas.

Dos miembros del GM resumieron independientemente los datos acerca de las características de las pacientes, el entorno y la exactitud diagnóstica de las pruebas utilizando un formulario de resumen de datos sometido previamente a prueba. También se recopilaron datos para evaluar la calidad de los estudios utilizando QUADAS (*herramienta de evaluación de la calidad de los estudios sobre exactitud de los diagnósticos*) (13). Agrupamos los datos sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas utilizando el programa informático Stata 12 de análisis de datos y estadística.

El GM elaboró un modelo matemático para calcular los beneficios y los daños de cada estrategia de “tamizaje y tratamiento” en comparación con otras estrategias de “tamizaje y tratamiento” para mujeres de estado desconocido con respecto al VIH y para mujeres VIH positivas. En el modelo se tomaron en consideración la prevalencia de NIC2+, los datos sobre progresión natural, los resultados agrupados sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas y los datos agrupados sobre los efectos y las complicaciones de los tratamientos (véanse en el anexo 7 las referencias utilizadas en el modelo). Las estimaciones de los efectos absolutos previstos sobre los resultados de la atención de salud y un resumen de los supuestos del modelo se presentan de forma transparente en los perfiles de evidencia sobre las mujeres de estado serológico negativo o desconocido con respecto al VIH y sobre las VIH positivas (véase el material adicional, secciones A y B, disponible en línea), así como sobre mujeres de diferentes edades.

Dos miembros del GM evaluaron la calidad de la evidencia utilizando el método de clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones (GRADE) (14, 15) y presentaron la evidencia científica, con indicación de su calidad, en perfiles GRADE de evidencia científica. La evidencia científica sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas de tamizaje se presentan en perfiles de evidencia científica sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas correspondientes a cada recomendación (véase en el material adicional, secciones A y B, en general la sección

2.1 correspondiente a cada recomendación).

La evidencia científica del modelo (es decir, los resultados obtenidos tras haber aplicado una estrategia de “tamizaje y tratamiento”) también se presentan en los perfiles de evidencia científica (véase en el material adicional, secciones A y B, en general las secciones 2.2 y 2.3 correspondientes a cada recomendación, según la edad). La calidad de la evidencia científica o la confianza en las estimaciones sobre los efectos se evaluaron como alta ⊕⊕⊕⊕, moderada ⊕⊕⊕⊖, baja ⊕⊕⊖⊖ o muy baja ⊕⊖⊖⊖, según los criterios de GRADE. Para cada recomendación se elaboraron tablas para facilitar la toma de decisiones sobre las recomendaciones (tablas de evidencia científica a recomendaciones). Estas tablas incluyen un resumen de la evidencia científica (beneficios y daños), una evaluación de la calidad de la evidencia científica, valores y preferencias relevantes de las pacientes y cualquier implicación sobre utilización de recursos y factibilidad (material adicional, secciones A y B).

Modelización de los resultados de salud

Una prueba de tamizaje que tenga máxima exactitud diagnóstica no es necesariamente la preferida en la práctica clínica. La decisión de recomendar una prueba de tamizaje debe justificarse según su repercusión sobre los resultados de salud importantes en el proceso de atención de las pacientes. El análisis de la decisión es una herramienta potente para evaluar una prueba de diagnóstico o tamizaje sobre la base de sus resultados a largo plazo cuando solo se conocen sus resultados intermedios –como la sensibilidad y especificidad de la prueba. Cuando se decida recomendar una prueba de diagnóstico o tamizaje, un grupo de expertos debe considerar los resultados de salud más allá de la aplicación de la prueba. Por ejemplo, los riesgos para la salud asociados a intervenciones en falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) deben compararse con los beneficios para la salud asociados con los verdaderos negativos (VN) y los verdaderos positivos (VP).

Para fundamentar estas recomendaciones establecimos un modelo matemático utilizando el programa informático TreeAge Pro 2012. En este modelo calculamos las proporciones de resultados VP, VN, FP y FN correspondientes a cada una de las pruebas de detección (IVAA, VPH y citología) dadas las estimaciones agrupadas de exactitud de las pruebas y la probabilidad existente antes de la prueba de que haya NIC en esa población. Luego calculamos la probabilidad de llegar a cualquiera de los resultados decisivos para la toma de decisiones (véase el recuadro 2) según el tratamiento que se pueda recibir, las estimaciones combinadas de la eficacia y las posibles complicaciones de los diferentes tratamientos (crioterapia, conización con bisturí y escisión electroquirúrgica con asa). Para hacer una estimación general de los resultados, agregamos la probabilidad de llegar a un resultado en cada una de las categorías (VP, VN, FP, FN) con la misma prueba de detección y opción de tratamiento. Identificamos nuestros supuestos para los modelos a priori. Estos supuestos se resumen en el material adicional, secciones A y B, disponible en línea (debajo de cada tabla GRADE de evidencia científica sobre resultados importantes para las pacientes tras aplicar diferentes estrategias de “tamizaje y tratamiento”). También especificamos a priori el análisis de sensibilidad que realizamos basados en el estado con respecto al VIH (seropositivo en comparación con desconocido) y en diferentes categorías de edad.

Elaboración de las recomendaciones

A principios del 2012 (26 al 28 de abril), el GFD, el GRE y el GM se reunieron para examinar las recomendaciones. Un miembro del GFD y uno del GM presidieron la reunión, a la que asistieron expertos de todo el mundo en representación de diversas disciplinas médicas y de salud pública. Para ampliar la representatividad geográfica del GFD se decidió que el GRE, un grupo numeroso cuyos miembros representaban a muchos países, participaría en el desarrollo de las recomendaciones durante esa reunión. Los miembros del GM presentaron los perfiles de evidencia científica y las tablas de evidencia

científica a recomendaciones, que comprendían datos científicos acerca de los beneficios y los daños, valores y preferencias, recursos y factibilidad.

Con respecto a los valores y las preferencias de las pacientes, el GFD estuvo de acuerdo en que la evidencia científica encontrada podía aplicarse a todas las recomendaciones (16–18). La evidencia científica procedente de los estudios cualitativos sugiere que las mujeres pueden sentir temor al tamizaje y albergar un alto nivel de ansiedad relacionada con la colposcopia o el tratamiento y sentirse agobiadas por la necesidad de una segunda visita para tratamiento. Sin embargo, una vez que deciden someterse a tamizaje, las mujeres encuentran que las pruebas de tamizaje y el tratamiento inmediato son aceptables. Los datos científicos de las revisiones sistemáticas han mostrado una preferencia por un tamizaje más frecuente y un manejo activo entre las mujeres con resultado positivo en el tamizaje para detectar NIC1. Además, la evidencia científica procedente de los estudios comparativos indica que las mujeres consideran aceptable el tratamiento con crioterapia y escisión electroquirúrgica con asa y se sienten satisfechas con un abordaje de “tamizaje y tratamiento” (19).

La OMS ha elaborado recientemente *WHO cervical cancer prevention and control costing tool* (20). Esta herramienta incluye dos módulos, uno sobre el costo de la vacunación contra el VPH y otro sobre el costo de un programa de “tamizaje y tratamiento”. La finalidad de la herramienta es ayudar a los gerentes de programa a elaborar un presupuesto para el programa. Para crear la herramienta, se obtuvo de varios países información sobre el costo de cada intervención y se desarrollaron tablas de cálculo. Este trabajo, además de la experiencia de los miembros del GRE, fue esencial para la discusión sobre los recursos necesarios para cada estrategia.

El GFD y el GRE formularon recomendaciones equilibrando las consecuencias generales deseables e indeseables de las estrategias de “tamizaje y tratamiento”, que incluyeron la

consideración de resultados importantes, valores y preferencias, recursos y factibilidad, junto con el grado de certidumbre de esa información. Los miembros del grupo de expertos tomaron decisiones basadas en el consenso y la votación unánime, que no fue anónima. Los resultados de esas deliberaciones están documentados en las tablas de evidencia científica a recomendaciones para cada recomendación, disponibles en línea en el material adicional, secciones A y B. El GFD y el GRE también identificaron importantes lagunas en las investigaciones. Todas las deliberaciones y decisiones tuvieron lugar durante la reunión de abril del 2012 y no se manifestaron grandes discrepancias.

Cada recomendación se evaluó como ‘firme’ o ‘condicional’, en conformidad con el *WHO handbook for guideline development* (11, 12). Las recomendaciones firmes han sido redactadas utilizando la palabra ‘recomendamos’ y las condicionales utilizando la palabra ‘sugerimos’. Una recomendación firme significa que estaba claro para el grupo de expertos que las consecuencias netas deseables de la estrategia especificada pesaban más que las de la estrategia alternativa. Por otra parte, se formuló una recomendación condicional si estaba menos claro que las consecuencias netas deseables de la estrategia especificada

pesaran más que las de la otra estrategia. En las presentes directrices, muchas recomendaciones son condicionales. El cuadro 1 proporciona una guía para la interpretación de la solidez de las recomendaciones.

Proceso de revisión y aprobación de las directrices

Las estrategias de “tamizaje y tratamiento” establecidas por la OMS para prevenir el cáncer cervicouterino se sometieron al siguiente proceso de arbitraje antes de su formulación y durante la misma:

- Las preguntas formuladas para la elaboración de las directrices se distribuyeron a los miembros del Grupo Consultivo de la OMS, que además las examinó con el GFD. Cuando el GFD y el Grupo Consultivo de la OMS llegaron a un acuerdo sobre las preguntas, estas se enviaron al GRE.
- El protocolo para las revisiones sistemáticas se distribuyó a los miembros del GFD. Este protocolo también se examinó durante la reunión del GRE, que contó con la presencia del Grupo Europeo de Formulación de Directrices, además del Grupo Consultivo de la OMS, el GFD y el GM. Durante esa reunión se examinó la evidencia científica que se había identificado y los borradores de perfiles de evidencia científica.

Cuadro 1. Interpretación de las recomendaciones firmes y condicionales

| Implicaciones | Recomendación firme: “recomendamos...” | Recomendación condicional: “sugerimos ...” |
|--------------------------------|---|---|
| Para las pacientes | La mayoría de quienes se encuentran en esta situación querrían el procedimiento recomendado, y solo una proporción pequeña no lo querría. Probablemente no se necesiten instrumentos para ayudar a la paciente a tomar decisiones compatibles con sus valores y preferencias. | La mayoría de las pacientes que se encuentran en esta situación querrían el procedimiento sugerido, pero muchas no. |
| Para los clínicos | La mayoría de las pacientes deben recibir la intervención. La observancia de esta recomendación conforme a las directrices podría utilizarse como un criterio de calidad o indicador de desempeño. | Los clínicos deben reconocer que diferentes elecciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que los clínicos deben ayudar a cada una a que llegue a una decisión compatible con sus valores y preferencias. Puede ser útil utilizar instrumentos para ayudar a las pacientes a que tomen decisiones compatibles con sus valores y preferencias. |
| Para las instancias normativas | La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones. | La formulación de políticas requerirá debate y una participación sustancial de diversos interesados directos. |

- El GFD celebró regularmente deliberaciones y teleconferencias para examinar los datos de la revisión bibliográfica, los modelos, los parámetros estimados para incluir en los modelos, y los resultados.
- El borrador final de directrices con las recomendaciones se distribuyó a los miembros del GFD para revisión antes de ser sometido al visto bueno de la OMS

3. Recomendaciones

A fin de ayudar a los gerentes de programas a adoptar sus decisiones, se presenta un diagrama de flujo o algoritmo de toma de decisiones para elegir la mejor estrategia de “tamizaje y tratamiento” para un entorno particular a nivel de programa (véase el anexo 2). Una vez elegida la estrategia se pueden seguir los diagramas de flujo para cada una de ellas; estos figuran en el anexo 3 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido) y el anexo 4 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido y residan en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH). El algoritmo y los diagramas de flujo se basan en las recomendaciones detalladas en este capítulo.

Consideraciones importantes aplicables a todas las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento”

Población destinataria de la aplicación de las recomendaciones

Las recomendaciones formuladas en las presentes directrices se aplican a las mujeres de 30 años de edad (edad recomendada para comenzar el tamizaje) o más debido a que corren mayor riesgo de cáncer cervicouterino. Sin embargo, la magnitud del beneficio neto variará entre los grupos de edad y puede extenderse a mujeres tanto más jóvenes como de más edad según su riesgo inicial de NIC2+. Debe asignarse prioridad para someter a tamizaje a las mujeres de 30 a 49 años de edad, en lugar de potenciar al máximo el número de pruebas de detección

durante la vida de una mujer. El tamizaje sería beneficioso aunque se aplicara una sola vez en la vida. Los intervalos entre la realización del tamizaje pueden depender de los recursos financieros, la infraestructura y otros factores.

Para las mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido en áreas con alta endemicidad de la infección, debe observarse lo siguiente.

Aunque la evidencia científica acerca del “tamizaje y tratamiento” para prevenir el cáncer cervicouterino sea de menor calidad en lo concerniente a las mujeres seropositivas al VIH en comparación con aquellas cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido, el tamizaje del cáncer cervicouterino debe aplicarse sin demora a las muchachas y mujeres sexualmente activas que hayan obtenido un resultado positivo en la prueba del VIH.

El material adicional, sección A (mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido) y sección B (mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido y vivan en áreas con alta endemicidad de la infección) aporta evidencia científica y elementos de juicio sobre cada recomendación (este material está disponible en línea).

Consideraciones sobre las pruebas de tamizaje

Las recomendaciones incluyen estrategias basadas en las siguientes 3 pruebas de tamizaje: VPH (punto de corte $\geq 1,0$ pg/ml), citología (punto de corte ASCUS+, células escamosas atípicas de significado incierto) e IVAA. El uso de la IVAA es apropiado en las mujeres cuya zona de transformación sea visible (normalmente en las menores de 50 años de edad).

Esto se debe a que, tras la menopausia, la zona de transformación, donde se presentan la mayoría de las lesiones precancerosas, suele retroceder hacia el canal endocervical y puede dejar de ser completamente visible.

Consideraciones sobre el tratamiento

En todas las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento”, la crioterapia es el tratamiento de primera elección para las mujeres que hayan obtenido un resultado positivo en el tamizaje y reúnan los requisitos para crioterapia. En las mujeres evaluadas como no elegibles para crioterapia, la escisión electroquirúrgica con asa es el tratamiento alternativo. La elegibilidad para crioterapia se determina conforme a las orientaciones proporcionadas en la actualización del C4-GEP (10). Las mujeres que hayan obtenido un resultado positivo en el tamizaje reúnen los requisitos para crioterapia si toda la lesión es visible, la unión escamoso-cilíndrica es visible y la lesión no abarca más del 75% del exocérnix. Si la lesión se extiende más allá del alcance de la criosonda utilizada, o dentro del canal endocervical, la paciente no satisface las condiciones para crioterapia y la opción alternativa es la escisión electroquirúrgica con asa.

Antes del tratamiento, TODAS las mujeres que hayan obtenido un resultado positivo en el tamizaje deben someterse a inspección visual de ácido acético a fin de determinar su admisibilidad para crioterapia y descartar lesiones amplias o un presunto cáncer cervicouterino. La IVAA debe ser realizada por un profesional capacitado.

Obsérvese que en estas recomendaciones se distingue entre (a) realizar una IVAA a fin de determinar la elegibilidad para un tratamiento (es decir, crioterapia frente a escisión electroquirúrgica con asa) y (b) utilizar la IVAA como una prueba de detección para determinar si se administrará tratamiento o no.

a. En el marco de la estrategia de tamizaje con la prueba de detección de VPH y tratamiento, no se trata a las mujeres VPH negativas. Se trata a todas las mujeres VPH positivas y se utiliza la IVAA para determinar la elegibilidad para el tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa.

b. En el marco de la estrategia de detección de VPH seguida de IVAA, no se trata a las mujeres VPH negativas. En todas las mujeres VPH positivas se realiza una IVAA, que se utiliza en este caso como segunda prueba de tamizaje para determinar si se administrará tratamiento o no. Todas las mujeres VPH positivas e IVAA positivas serán tratadas, mientras que las mujeres VPH positivas e IVAA negativas no serán tratadas.

Intervalos entre aplicaciones del método de tamizaje, y seguimiento

Más abajo se indican los intervalos ideales entre aplicaciones del método de tamizaje y en los anexos 3 y 4 se indican los intervalos ideales para todas las estrategias de “tamizaje y tratamiento”.

En las mujeres con resultados negativos en la IVAA o la citología (frotis de Papanicolaou), el intervalo entre las pruebas de tamizaje debe ser de tres a cinco años. En las mujeres que obtienen un resultado negativo en una prueba de detección de VPH, el nuevo tamizaje debe hacerse después de un intervalo mínimo de cinco años. A las mujeres que hayan recibido tratamiento se les debe realizar una prueba de seguimiento posterior al tratamiento al cabo de un año para cerciorarse de la eficacia del mismo. Véanse en el anexo 3 los diagramas de flujo correspondientes a todas las estrategias aplicables a las mujeres cuyo estado serológico con respecto al VIH sea negativo o desconocido.

En las mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido y residan en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH, si la prueba de detección es negativa, el intervalo entre aplicaciones repetidas del método de tamizaje debe ser de tres años. A las mujeres que hayan recibido tratamiento se les debe aplicar un método de seguimiento posterior al tratamiento al cabo de un año para cerciorarse de la eficacia del mismo. Véanse en el anexo 4 los diagramas de flujo correspondientes a todas las estrategias aplicables a las mujeres cuyo estado serológico con respecto al VIH sea positivo o desconocido y residan en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH.

Recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento”

Recomendación 1. El grupo de expertos recomienda no utilizar la conización con bisturí como tratamiento en una estrategia de “tamizaje y tratamiento” (recomendación firme, evidencia ⊕⊖⊖⊖)

Observaciones: Las estrategias de “tamizaje y tratamiento” en las que el grupo de expertos consideró la conización con bisturí como tratamiento incluían la prueba de detección de VPH, la IVAA o la prueba de detección de VPH seguida de IVAA como método de tamizaje. Aunque los beneficios de la conización con bisturí eran similares a los de la crioterapia o la escisión electroquirúrgica con asa en todas las estrategias de “tamizaje y tratamiento”, la conización con bisturí causaba mayores daños. Esta recomendación se aplica a las mujeres independientemente de su estado con respecto al VIH. Véase el material adicional, secciones A y B.

Resumen de la evidencia científica: La evidencia científica de baja calidad procedente de la agrupación de estudios observacionales indicaron que la recidiva de una NIC después de una conización con bisturí puede ser un 3% menor que la recidiva después de una crioterapia o una escisión electroquirúrgica con asa. Sin embargo, esta diferencia no daba lugar a diferencias importantes en la incidencia de cáncer cervicouterino ni en la mortalidad asociada (diferencia de riesgos de un 0,08%).

En cambio, la incidencia de hemorragias graves que requieren hospitalización o transfusiones sanguíneas puede ser mayor (1/1000 entre las tratadas con conización con bisturí frente a 1/10000 entre las tratadas con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa en la mayoría de las estrategias de “tamizaje y tratamiento”) y el riesgo de parto prematuro después del tratamiento con conización con bisturí puede ser mayor que después de la crioterapia o de la escisión electroquirúrgica con asa (cociente de riesgo 3,41 frente a 2,00). El riesgo de padecer estas complicaciones corresponde a todas las

mujeres tratadas, independientemente de que hayan sido clasificadas correcta o incorrectamente como mujeres con una NIC2+ (es decir, incluidas las mujeres con resultados falsos positivos que hayan sido tratadas innecesariamente). Estas diferencias fueron similares a los beneficios y daños encontrados en la modelización aplicable a las mujeres seropositivas al VIH.

Recomendación 2. Donde los recursos lo permitan, el grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las no elegibles para crioterapia) sobre una estrategia de tamizaje con IVAA y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las no elegibles para crioterapia) (recomendación condicional, evidencia ⊕⊖⊖⊖)

En entornos con recursos limitados, donde el tamizaje con una prueba de detección de VPH no sea factible, el grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con IVAA y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) sobre una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) (recomendación condicional, evidencia ⊕⊖⊖⊖)

Observaciones: Los beneficios del tamizaje con una prueba de detección de VPH o con IVAA, y tratamiento, en comparación con ningún método de detección, pesaban más que los daños, pero la reducción de los cánceres y de la mortalidad asociada fueron mayores con una prueba de detección de VPH en comparación con la IVAA. La disponibilidad de la prueba de detección de VPH depende de los recursos y, por consiguiente, el grupo de expertos sugiere que la prueba de detección de VPH se administre con preferencia a la IVAA donde esté disponible y sea asequible, aplicable y sostenible con el

transcurso del tiempo. Esta recomendación se aplica a las mujeres independientemente de su estado con respecto al VIH. Véanse en el material adicional las secciones A y B.

Resumen de la evidencia científica: Datos científicos de calidad baja a muy baja mostraron que puede haber menos recidiva de NIC2+ al aplicar la estrategia de “tamizaje y tratamiento” utilizando una prueba de detección de VPH (3/1000 menos), así como menos casos de cáncer cervicouterino (1/10 000 menos) y menos defunciones (6/100 000 menos) en comparación con una estrategia que utilice la IVAA como método de tamizaje. Estas diferencias obedecen a que hay menos casos de NIC2+ no detectados (es decir, hay menos falsos negativos) al aplicar la estrategia de detección de VPH en comparación con la estrategia de IVAA. La diferencia en cuanto al tratamiento excesivo puede ser relativamente pequeña (157 000 casos detectados con una prueba de detección de VPH frente a 127 000 casos detectados con IVAA de un total de 1 000 000 mujeres). El número de casos de cáncer encontrados tras una primera administración de un método de detección puede ser algo mayor con la IVAA (7/10 000 más). Puede haber poca o ninguna diferencia en cuanto a las complicaciones, como hemorragia grave o infecciones (por ejemplo, 1/100 000 menos con la estrategia de IVAA). Estos resultados son similares a los beneficios y daños encontrados al crear modelos aplicables a las mujeres seropositivas al VIH.

Recomendación 3. El grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) sobre una estrategia de tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) (recomendación condicional, evidencia ⊕ ⊖ ⊖ ⊖)

Observaciones: La reducción de los cánceres y de la mortalidad asociada resultó algo mayor si se había administrado la prueba de detección de VPH sola en comparación con la citología seguida de colposcopia. Aunque puede haber un tratamiento excesivo en poblaciones con prevalencia alta de VPH, y en consecuencia más daños, así como menos cánceres detectados en la primera administración de la prueba de detección de VPH, la citología requiere mayores recursos para control de la calidad y capacitación, y conlleva un período de espera. El agregado de la colposcopia también requiere una segunda visita. Sin embargo, en los países donde ya exista una estrategia de detección apropiada o de alta calidad con citología (y derivación de las mujeres con ASCUS o con una alteración mayor) seguida de colposcopia, podría utilizarse una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia o citología seguida de colposcopia. Véanse en el material adicional las secciones A y B.

Resumen de la evidencia científica: Como había de pocos a ningún estudio que evaluaran la exactitud diagnóstica de la citología seguida de colposcopia en comparación con una prueba de detección de VPH, los efectos de la secuencia de pruebas se calcularon combinando los datos diagnósticos obtenidos de la citología y de la colposcopia, lo que dio lugar a evidencia de menor calidad. Con respecto a la estrategia de citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia), analizamos los datos para dos situaciones, a saber: (1) a las mujeres con resultado positivo en el tamizaje con citología se les realizó solo colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en la impresión colposcópica); y (2) a las mujeres con resultado positivo en el tamizaje con citología se les realizó colposcopia, seguida de biopsia en las mujeres con un resultado positivo en la colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en el resultado de la biopsia). Los datos científicos mostraron que puede haber menos recidiva de NIC2+ si se aplica la estrategia de detección de VPH (3/1000 menos), así como menos casos de cáncer cervicouterino (1/10 000 menos) y menos defunciones (6/100 000 menos) que si se

aplica la citología seguida de colposcopia. Estas diferencias obedecen a que se registra un menor número de casos no detectados de NIC2+ si se aplica la estrategia de detección de VPH (es decir, hay menos falsos negativos). Sin embargo, puede haber un número algo mayor de tratamientos excesivos si se aplica la prueba de detección de VPH en comparación con la citología seguida de colposcopia sin biopsia (7/100 más mujeres) o con biopsia cuando esté indicada (10/100 más mujeres). Esto puede dar lugar a un poco más de complicaciones si se aplica la estrategia de detección de VPH. El número de cánceres detectados al aplicar el método por primera vez puede ser algo mayor con la estrategia de citología seguida de colposcopia (1/1000 más).

Recomendación 4. El grupo de expertos recomienda una estrategia de tamizaje con IVAA y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) sobre una estrategia de tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) (recomendación firme, evidencia ⊕ ⊖ ⊖ ⊖)

Observaciones: Los beneficios y daños de las dos estrategias de “tamizaje y tratamiento” son similares, pero se causan menos daños con la citología seguida de colposcopia, con biopsia cuando esté indicada. A pesar de que hay tratamiento excesivo cuando se aplica la IVAA y menos cánceres detectados al aplicar el método por primera vez, los programas de citología con colposcopia (con o sin biopsia) requieren más recursos para el control de la calidad y capacitación, y un período de espera, así como una segunda visita. La recomendación a favor de la IVAA sobre la citología seguida de colposcopia puede aplicarse en países que estén actualmente considerando optar por una u otra de estas estrategias, o países que actualmente tengan ambas estrategias disponibles. Esta recomendación se aplica a las mujeres independientemente de su estado con

respecto al VIH. Véanse en el material adicional las secciones A y B.

Resumen de la evidencia científica: Como había de pocos a ningún estudio que evaluaran la exactitud diagnóstica de la citología seguida de colposcopia en comparación con la IVAA, los efectos de la secuencia de pruebas se calcularon combinando los datos diagnósticos obtenidos de la citología y la colposcopia, lo que genera evidencia científica de menor calidad. Con respecto a la estrategia de citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia), analizamos los datos para dos situaciones, a saber: (1) a las mujeres con resultado positivo en el tamizaje con citología se les realizó solo colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en la impresión colposcópica); y (2) a las mujeres con resultado positivo en el tamizaje con citología se les realizó colposcopia, seguida de biopsia en las mujeres con resultado positivo en la colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en el resultado de la biopsia). La evidencia científica mostró que puede haber poca o ninguna diferencia entre las estrategias en cuanto a la recidiva de NIC2+, los casos de cáncer cervicouterino y la mortalidad asociada. El tratamiento excesivo, sin embargo, puede ser algo mayor si se aplica IVAA en comparación con citología seguida de colposcopia sin biopsia (11/100 más mujeres) o con biopsia cuando esté indicada (18/100 más mujeres). Esto puede dar lugar a daños algo mayores si se aplica la estrategia de IVAA. El número de cánceres detectados al aplicar el método por primera vez puede ser algo mayor con citología seguida de colposcopia (2/1000 más) en comparación con la estrategia de IVAA.

Recomendación 5. El grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) sobre una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia (o escisión

electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) recomendación condicional, evidencia ⊕⊖⊖⊖)

Observaciones: La reducción de los casos de cáncer y de la mortalidad asociada si se aplica cualquiera de las estrategias compensa con creces los daños y costos de no aplicar ningún método de detección y resulta similar si se aplica cualquiera de las dos estrategias. Aunque el tratamiento excesivo, y en consecuencia los daños, se reducen si se agrega la colposcopia (con o sin biopsia), hay más implicaciones de recursos con la colposcopia porque requiere una mayor capacitación de los proveedores, control de la calidad y un período de espera, con un mayor riesgo de pérdida de mujeres en el seguimiento. El agregado de la colposcopia a una prueba de detección de VPH también requeriría una segunda visita. En los países donde no haya una estrategia de detección, no se recomienda una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia. Esta recomendación se aplica a las mujeres independientemente de su estado con respecto al VIH. Véanse en el material adicional las secciones A y B.

Resumen de la evidencia científica: Como había de pocos a ningún estudio que evaluaran la exactitud diagnóstica de una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia, los efectos de la secuencia de pruebas se calcularon combinando los datos diagnósticos de cada prueba; como resultado, se obtuvo evidencia científica de menor calidad. Con respecto a la estrategia de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia), analizamos los datos correspondientes a dos situaciones, a saber: (1) a las mujeres con resultado positivo en la prueba de detección de VPH se les realizó solo colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en la impresión colposcópica); y (2) a las mujeres con resultado positivo en la prueba de detección de VPH se les aplicó colposcopia, seguida de biopsia en las mujeres con resultado positivo en la colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en el resultado de la biopsia). Los datos científicos indicaron que entre las estrategias puede haber poca a ninguna diferencia respecto de la recidiva

de NIC2+, los casos de cáncer cervicouterino y la mortalidad asociada. Sin embargo, puede haber algo más de tratamiento excesivo si se aplica una prueba de detección de VPH sola en comparación con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia sin biopsia (5/100 más mujeres) o con biopsia cuando esté indicada (12/100 más mujeres). Esto puede dar lugar a daños algo mayores con una estrategia en que se aplique solo una prueba de detección de VPH. El número de cánceres detectados al aplicar el método por primera vez puede ser algo mayor con la estrategia de detección de VPH seguida de colposcopia (1/1000 más) en comparación con una prueba de detección de VPH sola.

Recomendación 6. El grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia), o bien una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) (recomendación condicional, evidencia ⊕⊖⊖⊖)

Observaciones: La reducción del número de casos de cáncer y de la mortalidad asociada resultaba mayor si se aplicaba una prueba de detección de VPH como única prueba de detección en comparación con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA, y esta reducción resultaba aún mayor entre las seropositivas al VIH. Sin embargo, puede haber tratamiento excesivo, y por lo tanto potencialmente mayores daños, si se efectúa “tamizaje y tratamiento” con una prueba de detección de VPH como única prueba. Hay también alguna incertidumbre acerca de los efectos de una prueba de detección de VPH seguida de IVAA, y sobre la eficacia de la IVAA después de una prueba VPH positiva, por falta de evidencia científica directa acerca de esta estrategia. También se pueden requerir más recursos para derivar a las mujeres para una IVAA después de una prueba VPH positiva, efectuar

una segunda visita para la IVAA e impartir mayor capacitación para ambas pruebas. Por estas razones se recomienda una prueba de detección de VPH seguida de IVAA o una prueba de detección de VPH sola, y esta recomendación es condicional. Cabe señalar que los beneficios son más marcados que los daños en las mujeres seropositivas al VIH si se utiliza una prueba de detección de VPH sola. Véanse en el material adicional las secciones A y B.

Resumen de la evidencia científica: Como no había ningún estudio que evaluara la exactitud diagnóstica de una prueba de detección de VPH seguida de IVAA, los efectos se calcularon combinando los datos diagnósticos obtenidos de la aplicación de una prueba de detección de VPH sola con los obtenidos de la IVAA sola; como resultado, se obtuvo evidencia científica de menor calidad. Esta evidencia mostró que con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA puede haber algo más de recidiva de NIC2+ (4/1000 más), así como más casos de cáncer cervicouterino (1/10 000 más) y más defunciones (7/100 000 más) en comparación con una prueba de detección de VPH sola. La diferencia se debía a una tasa algo mayor de casos no detectados de NIC2+ si se aplicaba una prueba de detección de VPH seguida de IVAA en comparación con una prueba de detección de VPH sola (6/1000 más). El número de cánceres detectados al aplicar el método por primera vez puede ser algo mayor con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA (7/10 000 más) y puede haber menos mujeres tratadas innecesariamente (1/10 menos) porque hay menos falsos positivos con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA. Si hay menos mujeres tratadas innecesariamente, puede haber un menor uso de recursos y menos complicaciones al aplicar una prueba de detección de VPH seguida de IVAA.

Sin embargo, se obtuvieron resultados más pronunciados en la modelización para mujeres seropositivas al VIH. Podría haber mayores diferencias en los beneficios y los daños. La evidencia científica correspondiente a las mujeres seropositivas al VIH indicaron que probablemente haya una recidiva aún mayor de NIC2+ si se aplica

una prueba de detección de VPH seguida de IVAA (22/1000 más), así como más casos de cáncer cervicouterino (17/10 000 más) y más defunciones (12/100 000 más) en comparación con una prueba de detección de VPH sola. Sin embargo, puede haber menos mujeres tratadas innecesariamente (1/10 menos) si se utiliza la estrategia de detección de VPH seguida de IVAA, lo que da lugar a menos recursos requeridos para un tratamiento innecesario y menos complicaciones.

Recomendación 7. El grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) sobre una estrategia de tamizaje con IVAA y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) (recomendación condicional, evidencia ⊕ ⊖ ⊖ ⊖)

Observaciones: La reducción de los cánceres y de la mortalidad asociada que se puede conseguir si se aplica una prueba de detección de VPH seguida de IVAA, o la IVAA sola, compensa con creces los daños. Sin embargo, los daños pueden ser mayores al usar la IVAA sola, probablemente debido a un tratamiento excesivo. Pero se puede detectar un número algo mayor de cánceres en el tamizaje inicial con la IVAA sola. Esta recomendación es condicional debido a los costos inciertos de administrar la secuencia de dos pruebas (detección de VPH seguida de IVAA) con preferencia a la IVAA solamente. En los países donde la prueba de detección de VPH no esté disponible, sugerimos el método de detección con la IVAA sola. Esta recomendación se aplica a las mujeres independientemente de su estado serológico con respecto al VIH. Véanse en el material adicional las secciones A y B.

Resumen de la evidencia científica: Como no había ningún estudio que evaluara la exactitud diagnóstica de una prueba de detección de VPH seguida de IVAA, los efectos se calcularon combinando los datos diagnósticos obtenidos

de una prueba de detección de VPH sola con los datos obtenidos de la IVAA sola; como resultado, se obtuvo evidencia científica de menor calidad. Estos datos mostraron poca a ninguna diferencia en cuanto a la recidiva de NIC2+, al cáncer cervicouterino y a la mortalidad asociada si se compara una estrategia de “tamizaje y tratamiento” que utilice una prueba de detección de VPH seguida de IVAA con una estrategia que utilice IVAA solamente. Esto probablemente se debió a las diferencias relativamente pequeñas entre las dos estrategias en cuanto al número de casos no detectados de NIC2+. Aunque el número de cánceres detectados al aplicar el método por primera vez puede ser algo mayor con la IVAA sola (7/10 000 más), puede haber más mujeres tratadas innecesariamente (1/10 más) debido a mayores índices de falsos positivos con la IVAA sola (con un mayor gasto de recursos en tratamiento excesivo). El tratamiento excesivo también puede dar lugar a mayores complicaciones si se aplica la IVAA sola. Estos resultados son similares a los beneficios y daños encontrados en la modelización para las mujeres VIH positivas.

Recomendación 8. El grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) sobre una estrategia de tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia) (recomendación condicional, evidencia ⊕ ⊖ ⊖ ⊖)

Observaciones: Los beneficios de las dos estrategias de “tamizaje y tratamiento” son similares. Sin embargo, los programas de citología pueden requerir mayores recursos para control de la calidad y capacitación, y conllevan un período de espera. El agregado de la colposcopia requiere una segunda visita. Esta recomendación se aplica a las mujeres independientemente de su estado con respecto al VIH. Véanse en el material adicional las secciones A y B

Resumen de la evidencia científica: Como había de pocos a ningún estudio que evaluaran la exactitud diagnóstica de la citología seguida de colposcopia en comparación con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA, los efectos de la secuencia de pruebas se calcularon combinando los datos diagnósticos; como resultado, se obtuvo evidencia científica de menor calidad. Con respecto a la estrategia de citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia), analizamos los datos para dos situaciones, a saber: (1) a las mujeres con resultado positivo en el tamizaje con citología se les realizó solo colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en la impresión colposcópica); y (2) a las mujeres con resultado positivo en el tamizaje con citología se les realizó colposcopia, seguida de biopsia en las mujeres con resultado positivo en la colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en el resultado de la biopsia). La evidencia científica mostró que entre estas estrategias puede haber poca a ninguna diferencia en la recidiva de NIC2+, casos de cáncer cervicouterino y mortalidad asociada. También puede haber entre esas estrategias poca a ninguna diferencia en cuanto a tratamiento excesivo. El número de cánceres detectados al aplicar el método por primera vez puede ser algo mayor con la estrategia de citología seguida de colposcopia (2/1000 más).

Recomendación 9. El grupo de expertos sugiere una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia), sobre una estrategia de tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia (o escisión electroquirúrgica con asa a las no elegibles para crioterapia) (recomendación condicional, evidencia ⊕ ⊖ ⊖ ⊖)

Observaciones: La reducción de los cánceres y de la mortalidad asociada que se puede

conseguir mediante “tamizaje y tratamiento” con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) puede ser algo mayor en comparación con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA. El grupo de expertos estuvo de acuerdo en que los beneficios de cualquiera de las estrategias compensan con creces los daños y los costos; sin embargo, la diferencia de costos entre las estrategias es incierta. Puede haber más consecuencias en materia de recursos si se aplica la colposcopia porque se necesita una mayor capacitación profesional y un control de la calidad, hay un período de espera y existe la posibilidad de que un mayor número de mujeres abandone el seguimiento. Además, está poco claro si las mujeres percibirían una diferencia entre la IVAA y la colposcopia; sin embargo, una biopsia durante la colposcopia podría ser menos aceptable que una IVAA. Esta recomendación se aplica a las mujeres independientemente de su estado con respecto al VIH. Véanse en el material adicional las secciones A y B.

Resumen de la evidencia científica: Como había pocos a ningún estudio que evaluaran la exactitud diagnóstica de ambas estrategias de tamizaje, los efectos de las estrategias se calcularon combinando los datos diagnósticos de cada prueba; como resultado, se obtuvo evidencia científica de menor calidad. Con respecto a la estrategia de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia),

analizamos los datos para dos situaciones, a saber: (1) a las mujeres con resultado positivo en la prueba de detección de VPH se les realizó solo colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en la impresión colposcópica); y (2) a las mujeres con resultado positivo en la prueba de detección de VPH se les realizó colposcopia, seguida de biopsia en las mujeres con resultado positivo en la colposcopia (es decir, la decisión sobre tratamiento se basó en el resultado de la biopsia). La evidencia científica mostró que puede haber menos recidiva de NIC2+ si se aplica la prueba de detección de VPH seguida de colposcopia sin biopsia (3/1000 menos) o con biopsia (4/1000 menos), así como menos cánceres cervicouterinos (1/10 000 menos con o sin biopsia) y menos defunciones (6/100 000 menos, con o sin biopsia) en comparación con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA. Estas diferencias obedecen a un menor número de casos no detectados de NIC2+ si se aplica la estrategia de detección de VPH seguida de colposcopia en comparación con la estrategia de detección de VPH seguida de IVAA (es decir, menos falsos negativos). El tratamiento excesivo, sin embargo, puede ser mayor con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia sin biopsia en comparación con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA (7/100 más mujeres). Puede haber poca a ninguna diferencia entre las estrategias en cuanto al número de cánceres detectados al aplicar el método por primera vez.

4. Necesidades de investigación y consideraciones adicionales

La mejor evidencia científica para evaluar los efectos de una estrategia de “tamizaje y tratamiento” son los procedentes de estudios comparativos aleatorizados en los cuales las mujeres se asignan aleatoriamente para que reciban una u otra estrategia de “tamizaje y tratamiento”, después de lo cual se sigue a todas ellas y se miden los resultados de salud importantes para las pacientes –como recidiva de NIC, cánceres cervicouterinos y complicaciones en el tratamiento. Identificamos pocos estudios comparativos aleatorizados que evaluaran las estrategias de “tamizaje y tratamiento” y los resultados importantes para las pacientes. En particular, había muy pocos estudios que evaluaran las estrategias que el GFD calificó como clínicamente pertinentes (por ejemplo, prueba de detección de VPH seguida de IVAA). De hecho, se encontraron pocos estudios, comparativos aleatorizados u otros, que evaluaran una secuencia de pruebas, por ejemplo una prueba de detección de VPH seguida de IVAA. Además, había pocos estudios que evaluaran la exactitud diagnóstica de las pruebas o informaran sobre los resultados en pacientes VIH positivas o con alto riesgo de serlo.

Hay cierta inquietud ante el uso de programas de citología en áreas donde los sistemas de salud no son fuertes, los recursos son limitados o no se mantiene la garantía de calidad. Los programas de citología han sido y siguen siendo difíciles de establecer en entornos de ingresos bajos y medianos. La garantía de la calidad para asegurar resultados exactos y reproducibles requiere en los programas de citología mayores recursos humanos y financieros que en otras estrategias de detección y, como los resultados de la citología no están disponibles rápidamente, hay mayores probabilidades de que las mujeres no acudan al seguimiento, lo que reduce los beneficios de los programas basados en la citología. La citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) no mostró en esta revisión de la bibliografía mejores resultados de prevención del cáncer cervicouterino en comparación con otras estrategias de detección. El uso de otra prueba de detección, como la de VPH, antes

de la citología tampoco se investigó en esta evaluación de la evidencia científica, ni se hicieron modelizaciones para estas recomendaciones.

Aunque el valor potencial de un algoritmo de “tamizaje y tratamiento” centrado en la detección de VPH seguida de citología es de interés para algunos trabajadores en esta área, el grupo de expertos no dio a la exploración de este algoritmo una calificación suficiente para incorporarlo entre las preguntas de PICO (población, intervención, comparación, resultado) abordadas como parte del proceso de elaboración de las presentes directrices. Esto obedeció en gran parte al hecho de que el grupo de expertos opinó que, para el público con probabilidad de beneficiarse más de las presentes directrices, las cuestiones referentes a la citología no eran tan pertinentes para la orientación del programa como las relacionadas con la prueba de detección de VPH y la IVAA unidas a la crioterapia. Otra razón fue que había consenso en el grupo de expertos en el sentido de que añadir la realización de citología podría suponer una dificultad adicional para lograr una fuerte vinculación entre el tamizaje y el tratamiento. Por consiguiente, no se desarrolló una base de evidencia sobre la detección de VPH seguida de citología y no se ofrecen actualmente recomendaciones sobre ese algoritmo. Una vez que haya disponibles estudios que comparen rigurosamente, por ejemplo, una prueba de VPH y citología con una prueba de VPH e IVAA (o viceversa), estos podrían servir de base para un posterior análisis GRADE, que luego podría generar recomendaciones basadas en la evidencia.

Estas recomendaciones hacen una distinción entre el uso de la IVAA como método para determinar la elegibilidad para el tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa y el uso de IVAA para determinar si se administrará tratamiento o no (véase la explicación en el capítulo 3 bajo el subtítulo *Consideraciones sobre los tratamientos*). Cuando la IVAA se utiliza después de una prueba positiva al VPH, las mujeres son tratadas solo si también tienen IVAA positiva. Sin embargo, pocos estudios evaluaron la exactitud diagnóstica general de esta secuencia

de pruebas de detección o midieron resultados importantes para las pacientes después de la administración de esta secuencia de pruebas. Tampoco hay estudios que comparen los resultados de utilizar la IVAA para determinar la elegibilidad para crioterapia.

El GFD distinguió entre el uso de la ‘impresión colposcópica’ frente al de la ‘impresión colposcópica seguida de biopsia cuando esté indicada’. En el primer caso, una mujer con resultado positivo en una primera prueba de detección sería tratada solo si la visualización por colposcopia resultara positiva para una lesión. Sin embargo, en el segundo caso, una colposcopia positiva iría seguida de una biopsia y solo serían tratadas las mujeres con una biopsia positiva (esencialmente esta no sería una estrategia de “tamizaje y tratamiento”). Esta secuencia de pruebas tampoco se evaluó ni se hicieron comparaciones en estudios comparativos aleatorizados, y no hay evidencia científica disponible resultante de estudios basados en la observación sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas. Por consiguiente, la modelización se utilizó para determinar si al eliminar de la estrategia el paso de la biopsia se obtendrían todavía beneficios netos similares, reduciendo al mismo tiempo el uso de recursos.

Dado que pocos estudios comparativos aleatorizados evaluaron las estrategias de “tamizaje y tratamiento”, el GM utilizó un modelo y por consiguiente necesitaba datos sobre los riesgos iniciales y la historia natural de la enfermedad. Los datos sobre la progresión y la regresión naturales de la NIC2+ en mujeres de muchos grupos de edad y mujeres VIH positivas eran todos poco claros. Aunque hay

aspectos éticos a considerar, debería ser posible realizar estudios que sigan a las mujeres durante períodos de tiempo más largos. Debido a la falta de datos de esa índole, fue difícil determinar la edad a la cual se debía comenzar y concluir la aplicación del método de detección, y con qué frecuencia se debía repetir el tamizaje. Había muchas preguntas sin respuesta acerca de las mujeres de 20 a 35 años de edad y las mayores de 50 años y acerca de los intervalos óptimos para el seguimiento posterior al tratamiento. Aun así, las recomendaciones incluidas en las presentes directrices se basan en la modelización de situaciones que muestran los grupos de edad, la frecuencia de aplicación de la prueba de tamizaje y el período de seguimiento que tiene mayor repercusión sobre la mortalidad por cáncer cervicouterino.

Por último, el GFD identificó y priorizó los resultados de las estrategias de “tamizaje y tratamiento” que eran importantes para el proceso de toma de decisiones. Con respecto a muchos de estos resultados, había datos científicos de calidad baja a muy baja, y solo datos científicos indirectos. El GFD identificó, en particular, la fertilidad y los resultados reproductivos como motivo de inquietud para muchas mujeres. También era motivo de preocupación la transmisión del VIH, pero pocas investigaciones medían este resultado. El CDG identificó otros beneficios del tamizaje, como la detección de infecciones de transmisión sexual y la detección de cáncer cervicouterino, que pueden depender de la prueba utilizada (por ejemplo, la prueba de detección de VPH frente a la IVAA). Sin embargo, por ahora, estos beneficios no se miden sistemáticamente en los estudios.

5. Utilización de las directrices

Difusión de las directrices

Las presentes directrices estarán disponibles en línea en la base de datos de la Biblioteca de la OMS y habrá un enlace en la página web de Salud Sexual y Reproductiva de la OMS y en la *Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS (RHL)*.⁷ La publicación también se anunciará en Reproductive Health Update, del Programa Especial PNUD/UNFPA/UNICEF/OMS/Banco Mundial de Investigaciones, *Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana (HRP)*⁸, que llega a más de 2000 suscriptores y numerosas organizaciones con quienes estamos trabajando. Muchas de estas organizaciones también reproducirán el anuncio en sus boletines informativos.

Las directrices impresas serán distribuidas a los suscriptores de las publicaciones de la OMS, a la lista de direcciones de la OMS para distribución gratuita obligatoria (directores nacionales de salud, ministros de salud o directores generales de salud, bibliotecas depositarias de publicaciones de la OMS, representantes y oficiales de enlace de la OMS, la Biblioteca de la OMS, Oficinas Regionales de la OMS y bibliotecas de oficinas externas), otros receptores no obligatorios de material gratuito (autoridades nacionales competentes en materia de salud sexual y reproductiva, programas de control del cáncer, centros nacionales de investigación sobre salud reproductiva y centros colaboradores de la OMS), personal de la OMS en las oficinas de la Sede, regionales y de países y en otros sitios, ONG pertinentes, asociaciones médicas interesadas en el control

del cáncer o en la salud sexual y reproductiva, revistas científicas (incluidas revistas médicas generales y revistas especializadas en salud sexual y reproductiva o en cáncer), organizaciones internacionales y donantes, donantes potenciales, editores potenciales de las versiones traducidas, así como a todos los que hayan contribuido a los documentos.

Se aceptarán las invitaciones a conferencias para examinar y presentar las directrices.

Ya se han previsto conferencias regionales en el 2013 en las Américas y en África para presentar las nuevas recomendaciones a varios interesados directos involucrados en la planificación de programas nacionales. Las otras regiones serán abordadas en el 2014.

Si lo solicitan las oficinas regionales, se apoyará a los países para que adapten las directrices a las necesidades propias del país e integren el material con las directrices nacionales existentes. Las adaptaciones se harán organizando talleres regionales, subregionales y de país para examinar cada recomendación a fin de adaptarla al contexto epidemiológico, cultural y socioeconómico nacional.

Inicialmente, las directrices estarán disponibles en inglés solamente y se harán traducciones según la disponibilidad de financiamiento. Se promoverá su traducción a idiomas diferentes de los oficiales de las Naciones Unidas y se promoverá asimismo su publicación en esos idiomas por terceros.

Evaluación de las directrices

El número de bajadas de los sitios web de la OMS (Sede y regiones) se utilizará como indicador del interés manifestado hacia las presentes directrices.

Estamos colaborando con las Oficinas Regionales de la OMS a fin de seguir de cerca las solicitudes de asistencia técnica de los países para aplicar las presentes directrices. Con esta finalidad, en los países se organizarán

⁷ La base de datos de la Biblioteca de la OMS se encuentra en <http://www.who.int/library/databases/en/>; la página web de Salud Sexual y Reproductiva de la OMS se encuentra en <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/en/index.html>; la Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS se encuentra en: <http://apps.who.int/rhl/en/>.

⁸ Se puede solicitar una suscripción a WHO Reproductive Health Update en: <http://www.who.int/reproductivehealth/RHUpdate/en/index.html>.

reuniones de interesados directos nacionales y se registrarán las respuestas sobre la claridad, la factibilidad y la utilidad de las recomendaciones.

También seguiremos de cerca, junto con las oficinas regionales, el número de países que modificarán sus recomendaciones tras la publicación de estas nuevas recomendaciones sobre estrategias de “tamizaje y tratamiento”.

Actualización de las directrices

El GFD seguirá colaborando con la OMS de manera especial para que puedan abordarse las necesidades de investigación identificadas durante el proceso. Además, los datos científicos publicados sobre nuevos métodos de detección y tratamiento se seguirán de cerca para que las actualizaciones de estas recomendaciones puedan considerarse con prontitud. Prevemos que unos cinco años después de esta publicación se dispondrá de suficientes datos científicos nuevos para actualizar las presentes recomendaciones y posiblemente añadir otras nuevas.

6. Referencias

1. Arbyn M et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5: F88–99.
2. De Vuyst H et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *British Journal of Cancer*, 2012, 107(9):1624–1630.
3. Denny L et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(6):1380–1387.
4. Joshi S et al. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS*, 2013, 27(4):607–615.
5. Zhang HY et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1):91–96.
6. Santesso N et al.; World Health Organization Steering Committee for Recommendations on Use of Cryotherapy for Cervical Cancer Prevention. World Health Organization Guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2012, 118(2):97–102.
7. *WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia*. Geneva, World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2011 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241502856/en/>, consultado el 24 de octubre del 2013).
8. *WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, large loop excision of the transformation zone (LEEP/LLETZ), and cold knife conization*. Geneva, World Health Organization (en desarrollo).
9. Sellors JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual*. France, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2003 (<http://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>, consultado el 24 de octubre del 2013).
10. *Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales (C4-GEP)*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas y Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud, 2006 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789243547008_spa.pdf, consultado el 20 de agosto del 2013).
11. *WHO handbook for guideline development*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf, consultado el 6 de agosto del 2013).
12. *WHO handbook for guideline development*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, consultado el 6 de agosto del 2013).

13. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, updated March 2011 (www.cochrane-handbook.org, accessed 6 August 2013).
14. Guyatt GH et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336:924–926.
15. Schünemann HJ et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 2008, 336:1106–1110.
16. Bradley J et al. Women's perspectives on cervical screening and treatment in developing countries: experiences with new technologies and service delivery strategies. *Women and Health*, 2006, 43(3):103–121.
17. Melnikow J et al. Management of the low-grade abnormal Pap smear: what are women's preferences? *Journal of Family Practice*, 2002, 51(10):849–855.
18. Frederiksen ME, Lynge E, Rebolj M. What women want. Women's preferences for the management of low-grade abnormal cervical screening tests: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 119(1):7–19.
19. Chirenje ZM et al. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 21(6):617–621.
20. *WHO cervical cancer prevention and control costing tool (C4P)*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://www.who.int/nuvi/hpv/cervical_cancer_costing_tool/en/index.html, consultado el 24 de octubre del 2013).

Anexo 1. Declaraciones de intereses

De los 54 expertos que participaron en este trabajo, 15 declararon un interés relacionado con el cáncer cervicouterino. Aunque no todos esos intereses se relacionaban específicamente con la detección y el tratamiento del cáncer cervicouterino, han sido revelados y se resumen a continuación.

Marc Arbyn fue invitado por la Organización Europea de Investigación sobre las Infecciones Genitales y la Neoplasia (EUROGIN) a hablar en su conferencia del 2011 en Lisboa. EUROGIN sufragó sus gastos de viaje y alojamiento. EUROGIN es una organización que promueve y desarrolla, a nivel de la Región de Europa, la investigación, la capacitación, el tamizaje, la prevención y la información sobre infecciones genitales, afecciones precancerosas y cáncer en mujeres. Las conferencias de EUROGIN están financiadas por diversas empresas farmacéuticas interesadas en el cáncer cervicouterino.

Paul Blumenthal fue el investigador principal de un estudio de investigación operativa realizado por el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford para evaluar la factibilidad y la aceptabilidad de introducir una nueva prueba rápida de detección de VPH (careHPV) preparada por Qiagen para entornos de ingresos bajos y medianos. Qiagen prestó el equipo y proporcionó las pruebas para esta investigación.

John-Paul Bogers es un empleado de la Universidad de Amberes y actúa como consultor de SonicHealthcare Benelux para realizar trabajos clínicos de anatomía patológica y validar nuevas tecnologías en el campo del tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC). SonicHealthcare Benelux es un laboratorio comercial que, entre otras cosas, se ocupa de la detección del cáncer cervicouterino (citología y VPH). Bogers también ha trabajado para otras tres empresas interesadas en la detección del cáncer cervicouterino, a saber: (1) hizo una validación analítica de una prueba de detección de VPH para Innogenetics (valor del contrato: € 60 000); (2) efectuó una validación analítica de una máquina de Becton-Dickinson (BD) (valor del contrato: € 10 000); y (3) realizó una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la NIC para Hologic (valor del contrato: € 5000).

August Burns es Directora Ejecutiva de Grounds for Health, una organización sin fines de lucro cuyo objetivo es establecer una prevención sostenible y eficaz del cáncer cervicouterino y programas de tratamiento en comunidades productoras de café, con miras a reducir la tasa de cáncer cervicouterino. Para patrocinar sus proyectos, Grounds for Health recibió US\$ 15 000 de la Union Internationale Contre le Cancer (UICC), una organización no gubernamental sin fines de lucro que, entre otras cosas, recibe financiamiento de empresas interesadas en el cáncer.

Lynette Denny ha hablado de la vacunación contra el VPH en diversos foros organizados por GlaxoSmithKline (GSK) y Merck. Los honorarios por estas actividades ascendieron aproximadamente a US\$ 4000 por empresa por año y fueron pagados a su empleador, la Universidad de Ciudad del Cabo. El Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Ciudad del Cabo, del cual Denny es jefa, ha realizado además para GSK y Merck dos ensayos de la vacuna contra el VPH. Por estos ensayos la Universidad de Ciudad del Cabo recibió de GSK US\$ 1,6 millones, pero Merck no ha pagado sumas semejantes al Departamento de Salud de KwaZulu Natal. Todo el trabajo realizado por Denny en el proyecto se hizo como servicio público. Denny dio una charla en Hong Kong, en el 2012, sobre la costo-eficacia de la prueba de detección de VPH; Qiagen pagó sus gastos de registro, viaje y alojamiento. Denny está llevando a cabo actualmente un estudio para Roche sobre la capacidad del cobas® 4800 System para detectar cáncer; el costo es de US\$ 25 000. Todos los fondos recibidos por Denny, ya sea como investigadora principal o como oradora, se pagan por entero a las cuentas de investigación de la Universidad de Ciudad del Cabo.

Silvia de Sanjosé ha recibido ocasionalmente de Sanofi, Merck y Qiagen financiación para viajes a fin de asistir a conferencias nacionales e internacionales y presentar en ellas resultados de los estudios coordinados por su institución. Las cantidades oscilaban entre US\$ 1000 y US\$ 3000 por viaje, según el lugar de celebración de la conferencia. Ninguno de los financiadores desempeñaba un papel en la presentación de los resultados. Algunos estudios de investigación en los cuales participa de Sanjosé han sido financiados parcialmente por GSK, Sanofi Pasteur MSD, Qiagen, Roche y Merck y Cia. Inc., lo que ha representado más de US\$ 100 000 al año en los cuatro últimos años. Ninguno de los financiadores ha desempeñado un papel en la recopilación de datos, como tampoco en el análisis o la interpretación de los resultados.

Eduardo Franco ha participado en reuniones de juntas asesoras y foros en relación con estrategias de prevención del cáncer cervicouterino organizadas por Merck, Roche y Gen-Probe (sobre vacunas contra el VPH o sobre pruebas de detección de VPH). Ha recibido honorarios promedio de US\$ 4000 por empresa por estas actividades durante los cuatro últimos años.

Julia Gage, como parte de su trabajo para el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos, ha realizado un proyecto de investigación operativa en Nigeria para evaluar la eficacia de la prueba de detección careHPV fabricada por Qiagen. Qiagen donó y despachó los reactivos, el equipo y los suministros. El NCI pagó todos los otros aspectos del estudio.

Francisco García, mientras estuvo empleado en la Universidad de Arizona, fue el investigador principal en los estudios sobre nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer cervicouterino. La Universidad de Arizona realizó esos estudios en el marco de contratos de investigación con Roche (US\$ 150 000), Innovio (US\$ 70 000), Photocure (US\$ 120 000) y Roche/Ventana (US\$ 100 000). García no recibió ingresos personales por dichos estudios.

José Jeronimo es empleado de PATH, una organización internacional sin fines de lucro involucrada en la creación y la entrega de herramientas de gran impacto y de bajo costo para la salud mundial. PATH ha concertado con Qiagen convenios de colaboración en la investigación y el desarrollo de una prueba rápida de detección de VPH (careHPV) y con Arbor Vita convenios de colaboración en la investigación y el desarrollo de una prueba rápida de detección del cáncer cervicouterino (identificación de las oncoproteínas E6 y E7). PATH ha recibido de ambas empresas muestras y equipo para realizar en diferentes países estudios de validación de esas pruebas. En el acuerdo entre PATH y Qiagen, la comercialización de la prueba en China y la India se considera una prioridad, y se incluirán otros países según sean las condiciones en cada zona geográfica. Estas pruebas se pondrán a disposición del sector público a bajo costo en países de escasos recursos.

Enriquito Lu fue el investigador principal de un estudio sobre la vacunación contra el VPH realizado por su empleador, la organización internacional sin fines de lucro Jhpiego, en el marco de un acuerdo con Merck. La finalidad del estudio era evaluar la factibilidad y la aceptabilidad de una estrategia para prestar servicios integrales de prevención del cáncer cervicouterino en Tailandia y Filipinas incorporando la vacunación contra el VPH a las niñas 9 a 13 años de edad en los programas de detección y tratamiento para las madres. Con esta finalidad, Jhpiego recibió de Merck US\$ 850 000 y vacunas contra el VPH para hasta 4000 niñas por cada sitio del proyecto en los países. Lu no recibió ingresos personales por su trabajo en este estudio.

Raúl Murillo fue consultor de GSK encargado de analizar la costo-eficacia de la vacuna contra el VPH. Recibió en total US\$ 5000 en concepto de honorarios por este asesoramiento (concluido en el 2010).

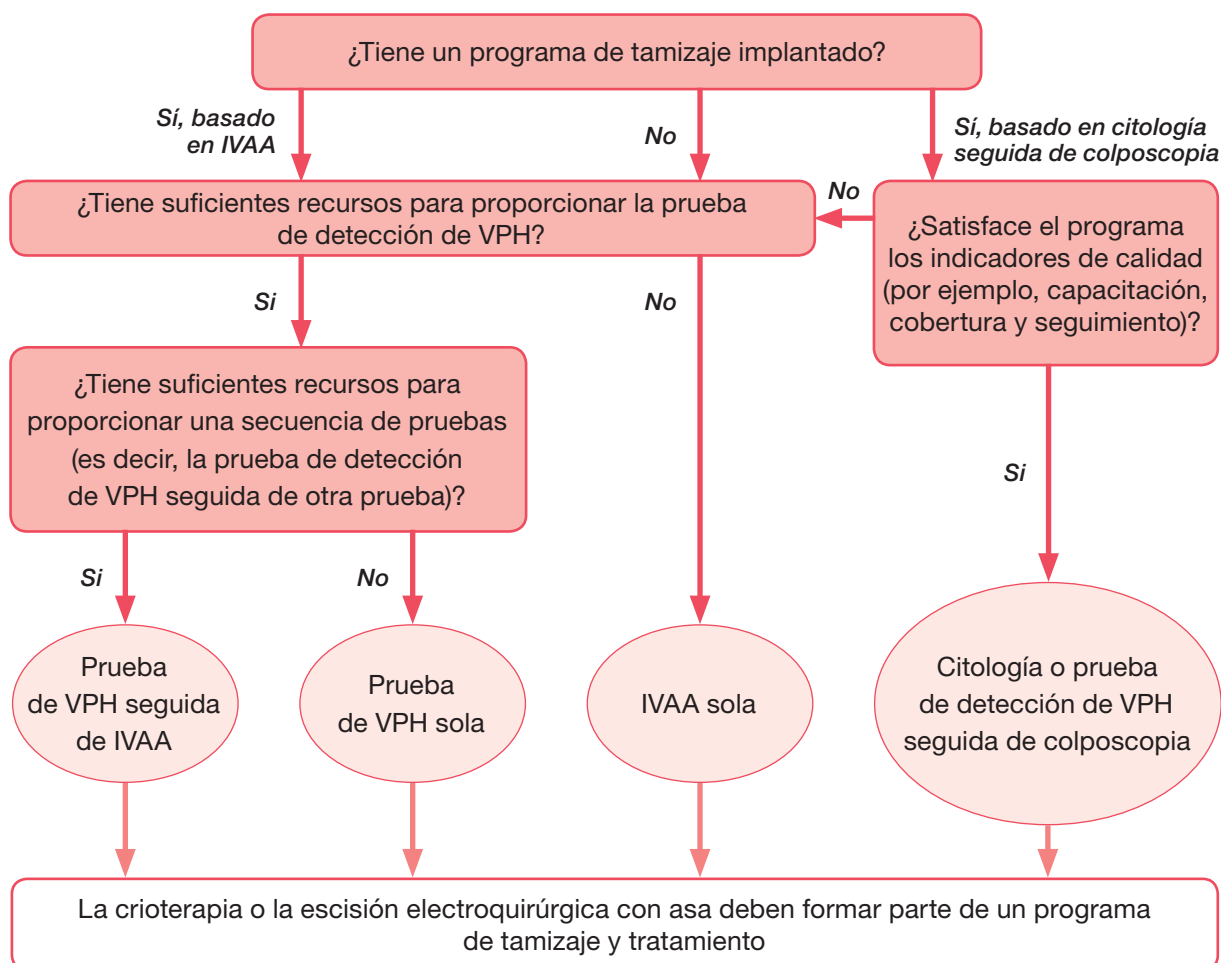
Swee Chong Queck, durante los cuatro últimos años, ha participado en reuniones de juntas asesoras y foros de oradores organizados por GSK y Qiagen. Estas reuniones y foros estaban relacionados con las estrategias de prevención del cáncer cervicouterino, los estudios de eficacia de la vacuna contra el VPH y la importancia clínica de la vacunación contra el VPH para la prevención del cáncer cervicouterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH. Los ingresos totales combinados recibidos por Queck por estas actividades durante los cuatro últimos años fueron de S\$ 9000 (dólares de Singapur).

Achim Schneider es asesor de la empresa Karl Storz en materia de desarrollo de técnicas laparoscópicas e instrumentos para el tratamiento del cáncer cervicouterino y otras enfermedades benignas o malignas, por lo cual recibe honorarios anuales de € 40 000. Schneider también ha participado en reuniones de juntas asesoras y conferencias sobre la vacunación contra el VPH organizadas por GSK y Sanofi, respectivamente. Por estas últimas actividades ha recibido unos ingresos totales combinados de US\$ 20 000 durante los cuatro últimos años.

Vivien Tsu es empleada de PATH, una organización internacional sin fines de lucro dedicada a la creación y la entrega de herramientas de gran impacto y de bajo costo para promover la salud mundial. Como tal, Tsu ha participado en (1) proyectos experimentales de gran escala sobre la prevención, la detección y el tratamiento del cáncer cervicouterino en países en desarrollo, para lo cual PATH ha recibido donaciones de vacunas de GSK y Merck y donaciones de pruebas careHPV de Qiagen; y (2) un estudio sobre un régimen alternativo de dosis realizado en Viet Nam, para el cual PATH ha recibido donaciones de vacunas de Merck.

Anexo 2. Diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre estrategias de “tamizaje y tratamiento”

Este diagrama de flujo o algoritmo para toma de decisiones presenta un árbol de decisiones aplicable como referencia rápida a la hora de elegir una estrategia de “tamizaje y tratamiento” a nivel de programa. Los directores de programas y los encargados de adoptar decisiones pueden comenzar en la parte superior y responder en consecuencia a las preguntas a fin de determinar la mejor opción de “tamizaje y tratamiento” para el contexto en que se prevé aplicar. Se destacan elecciones relacionadas con recursos, que pueden abarcar costos, personal y capacitación. Sin embargo, los directores de programas también tendrán que considerar otros factores, como el número de mujeres que abandonan el seguimiento cuando la estrategia conlleva más de una prueba de detección. Véanse las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en la sección 3 de las presentes directrices para tener una orientación más específica acerca de las estrategias recomendadas, e información sobre los factores específicos a considerar al decidir sobre una estrategia. Más detalles acerca del flujo de cada estrategia de “tamizaje y tratamiento” (por ejemplo, VPH seguida de IVAA) figuran en los diagramas de flujo presentados en el anexo 3 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido) y el anexo 4 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH).



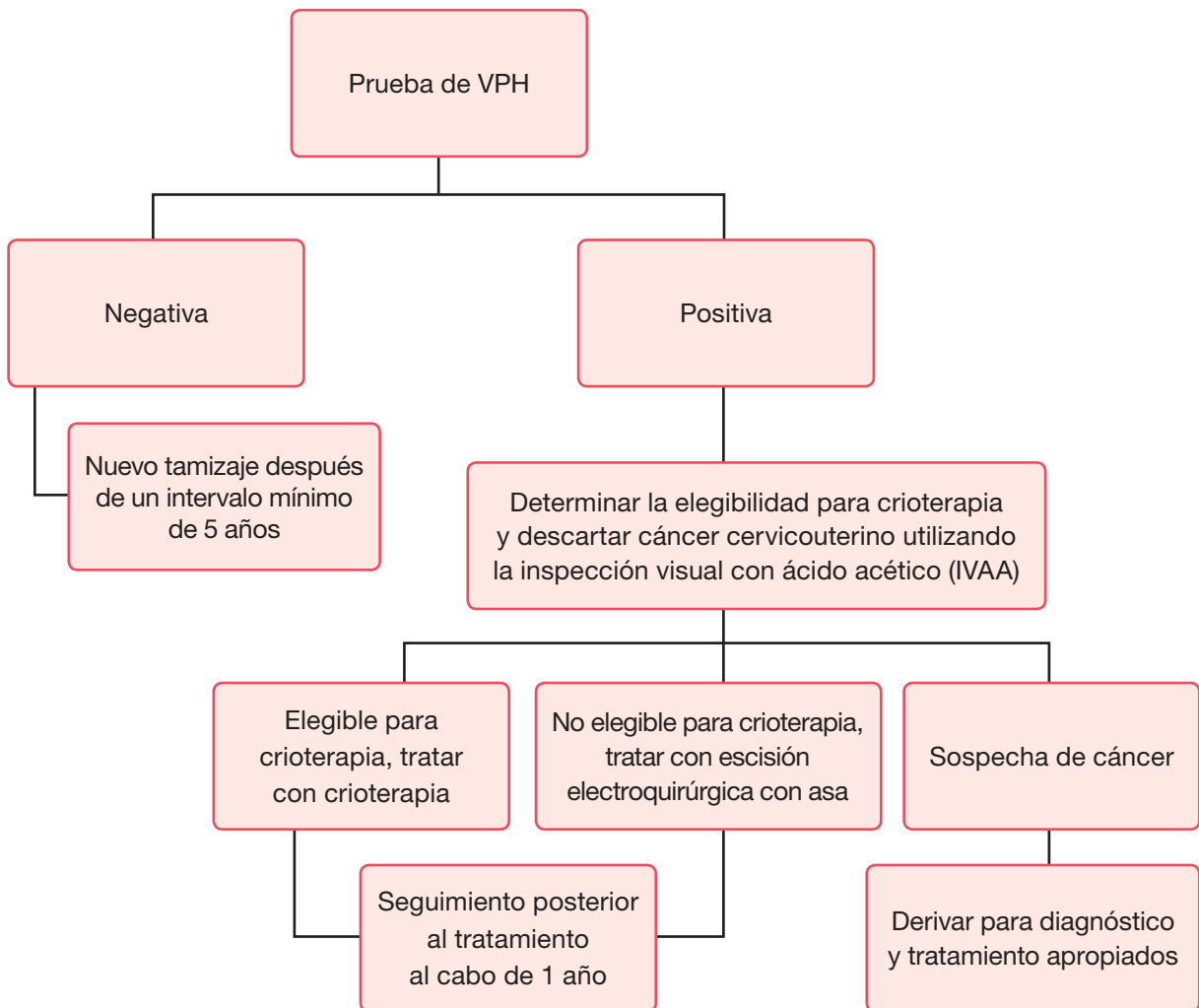
Nota: cada burbuja de color rosado claro se refiere a una estrategia descrita en el anexo 3 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido) o el anexo 4 (para mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seropositivo o desconocido en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH)

Anexo 3. Diagramas de flujo para estrategias de “tamizaje y tratamiento” (mujeres cuyo estado con respecto al VIH sea seronegativo o desconocido)

Los siguientes diagramas de flujo describen los pasos correspondientes a cada una de las estrategias de “tamizaje y tratamiento” disponibles. Los diagramas de flujo *no* indican qué estrategia se prefiere. Véanse las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices para encontrar orientación acerca de qué estrategias se recomiendan y véase el diagrama de flujo para la toma de decisiones presentado en el anexo 2. La información detallada acerca de los factores específicos considerados por el grupo encargado de las directrices al formular las recomendaciones se presenta en las tablas de evidencia científica a recomendaciones correspondientes a cada recomendación (material adicional, secciones A y B).

Tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia

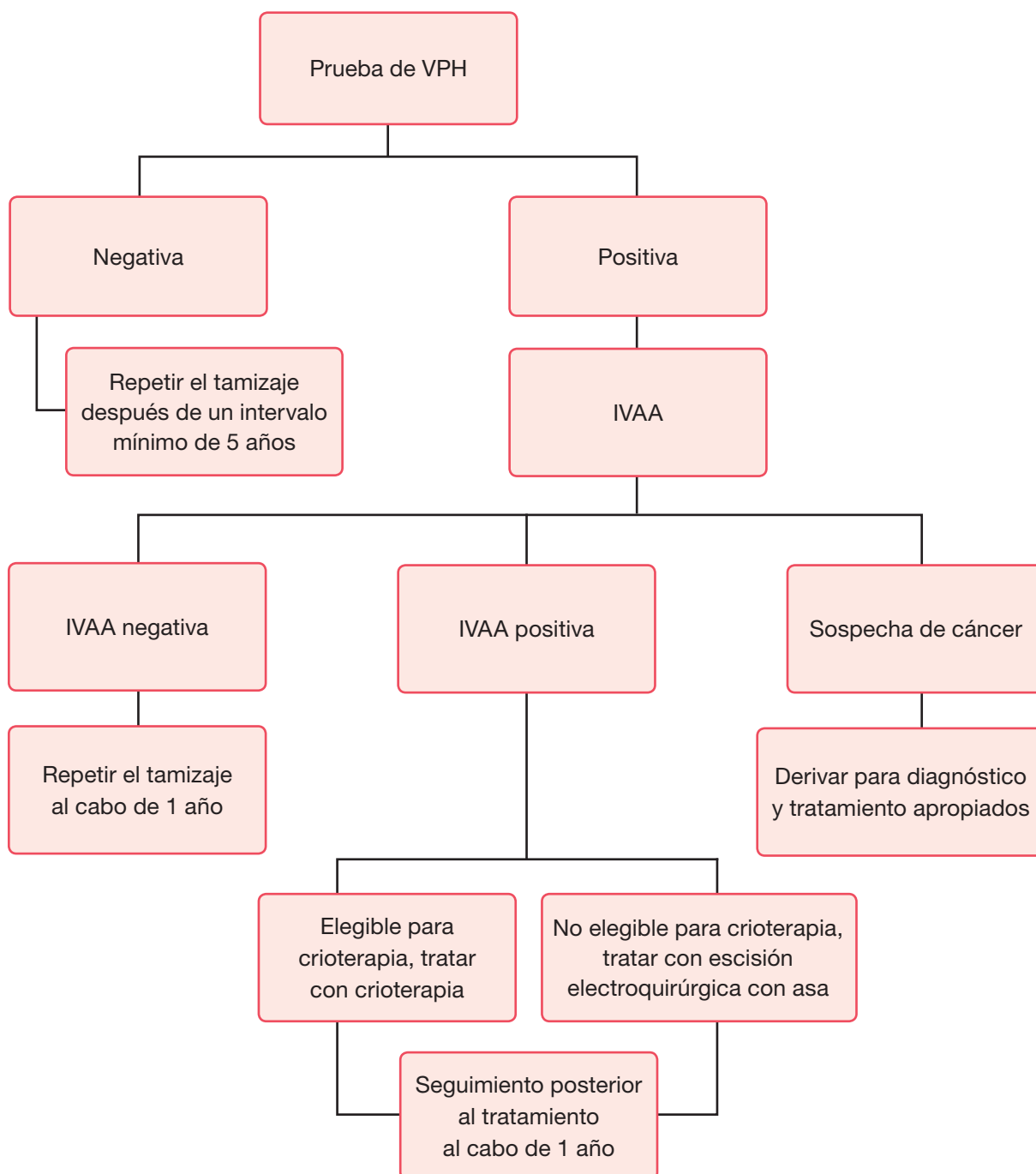
Si la prueba de detección de VPH da un resultado positivo, se administra tratamiento. En esta estrategia se utiliza la inspección visual con ácido acético (IVAA) para determinar la **elegibilidad** para crioterapia.



Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores específicos a considerar al decidir sobre una estrategia.

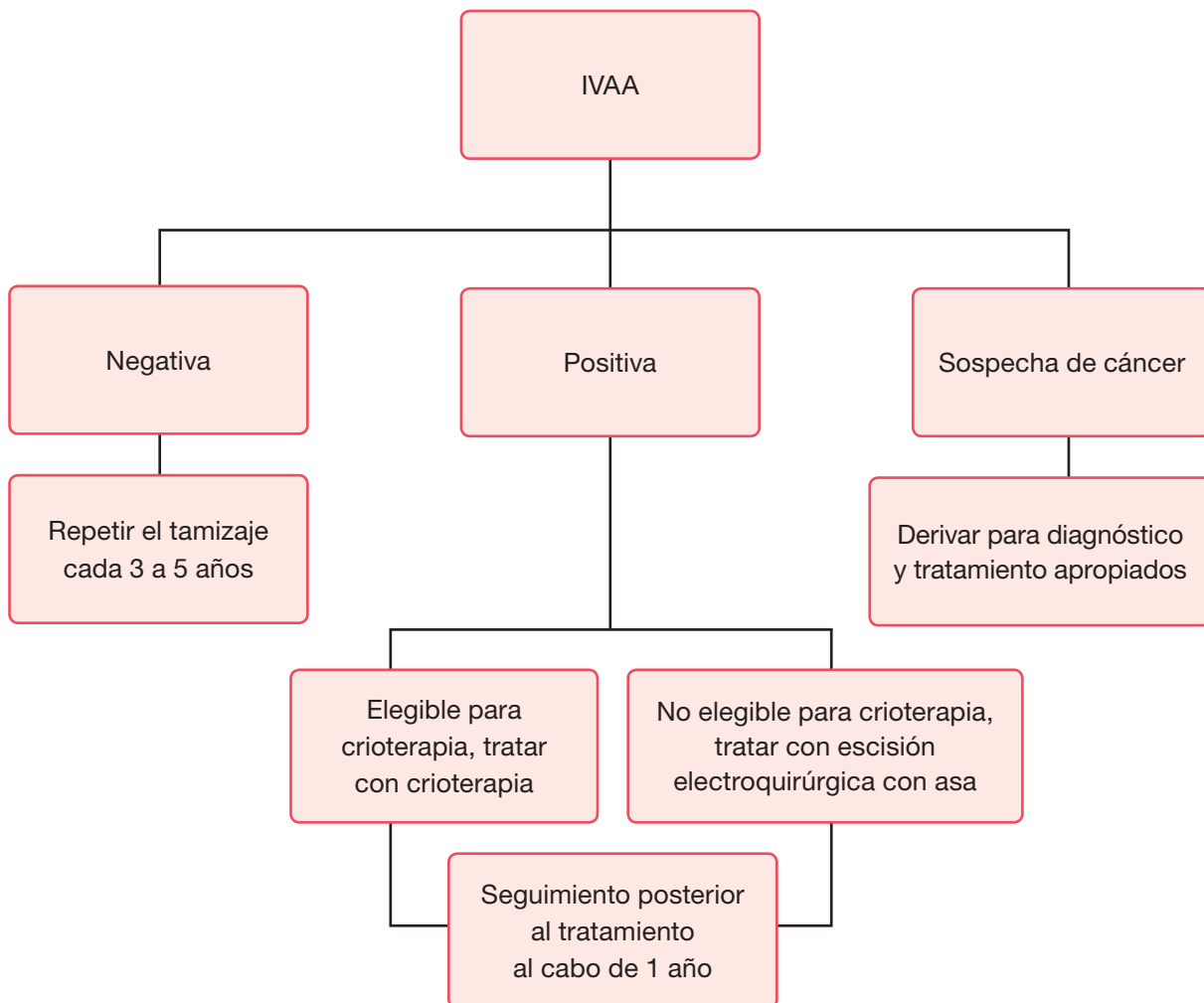
Tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia

Si una prueba de detección de VPH da resultado positivo, se procederá a la IVAA como segunda prueba de tamizaje para determinar si se ofrecerá tratamiento. Se administrará tratamiento solo si son positivas TANTO la prueba de detección de VPH como la IVAA.



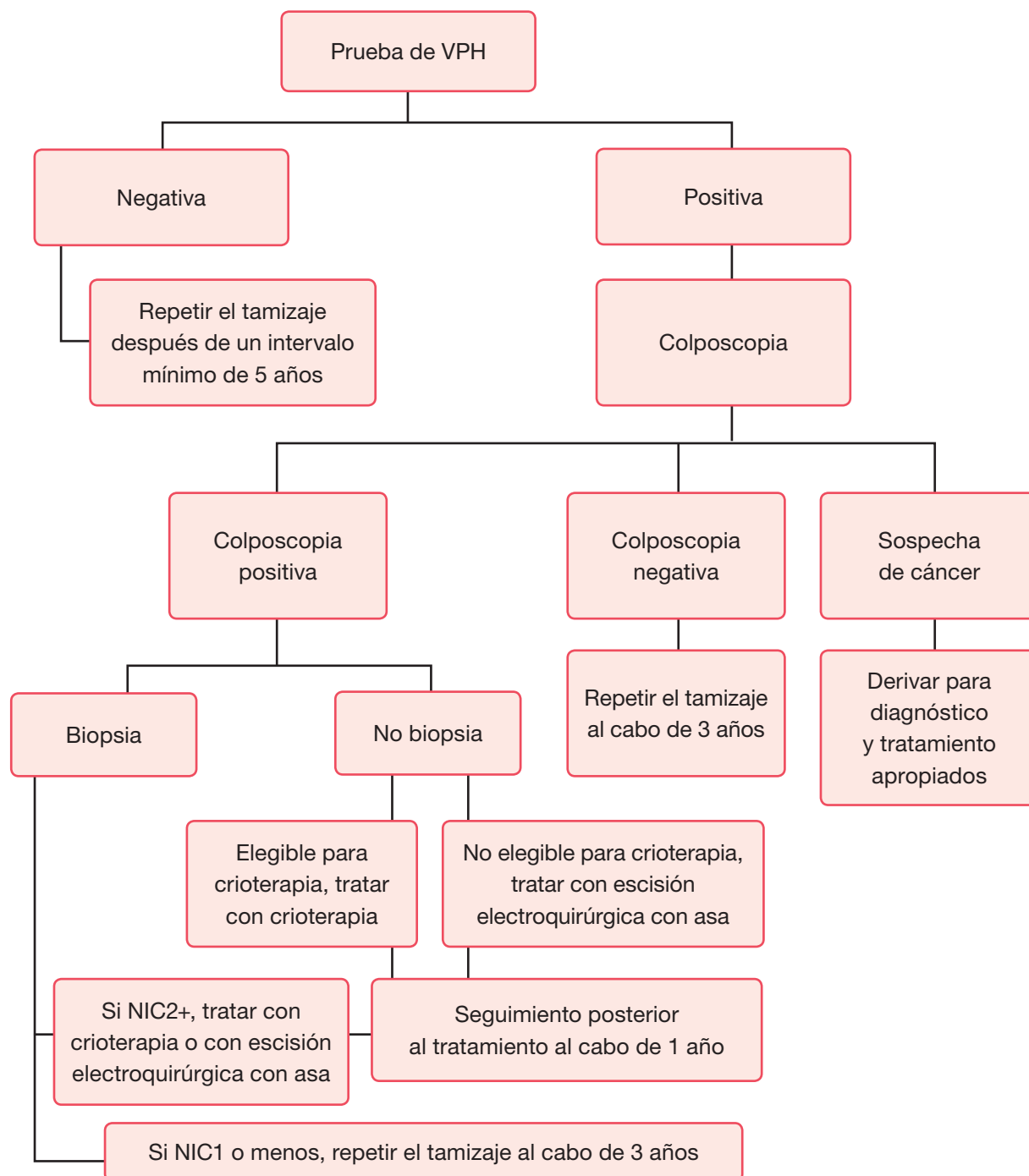
Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores específicos a considerar al decidir sobre una estrategia.

Tamizaje con IVAA y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia



Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores específicos a considerar al decidir sobre una estrategia.

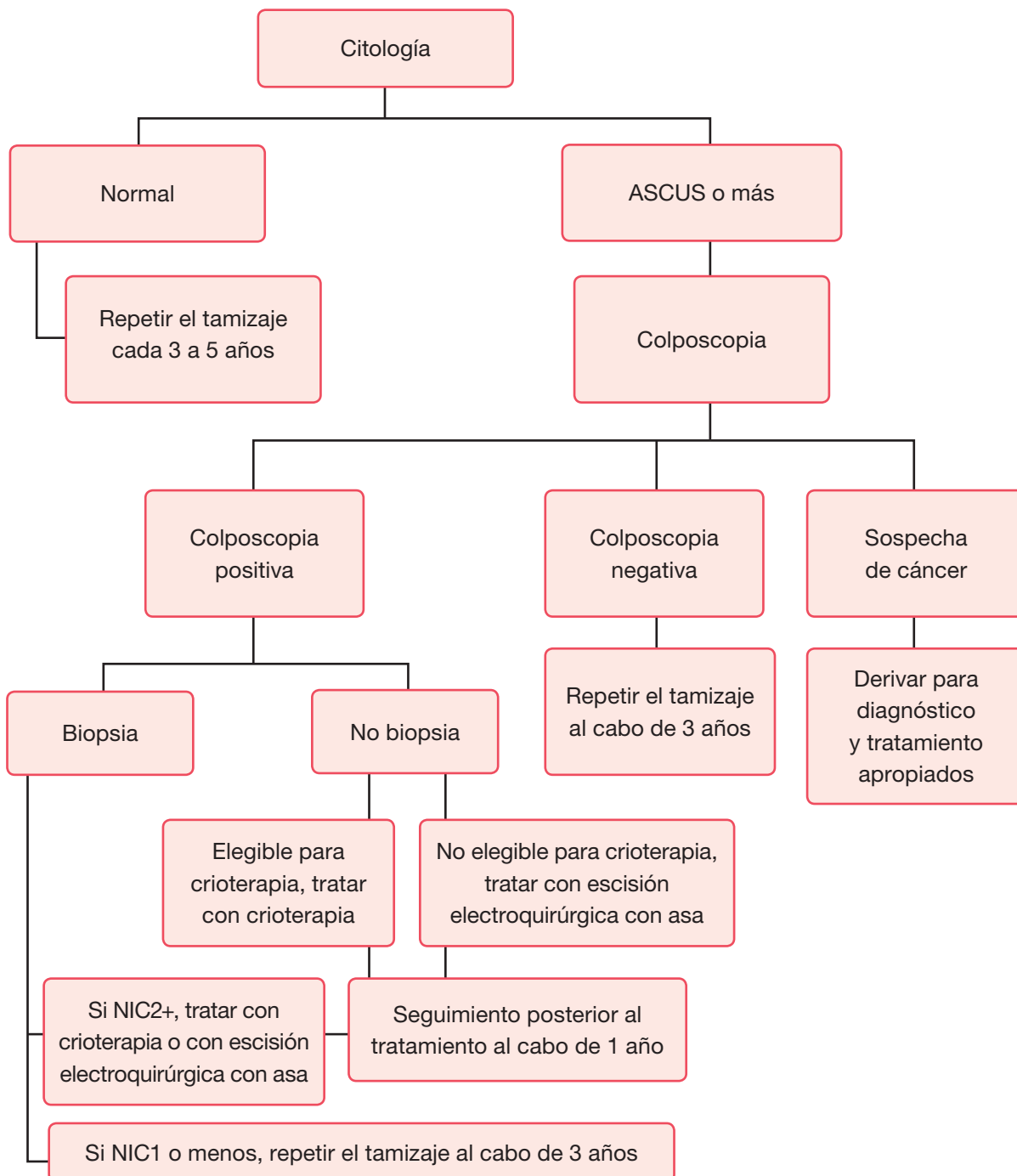
Tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia



Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores específicos por considerar al decidir sobre una estrategia.

¹ Las mujeres con impresión colposcópica positiva pueden recibir una biopsia para confirmación histológica, o recibir tratamiento inmediato.

Tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia



Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores específicos a considerar al decidir sobre una estrategia.

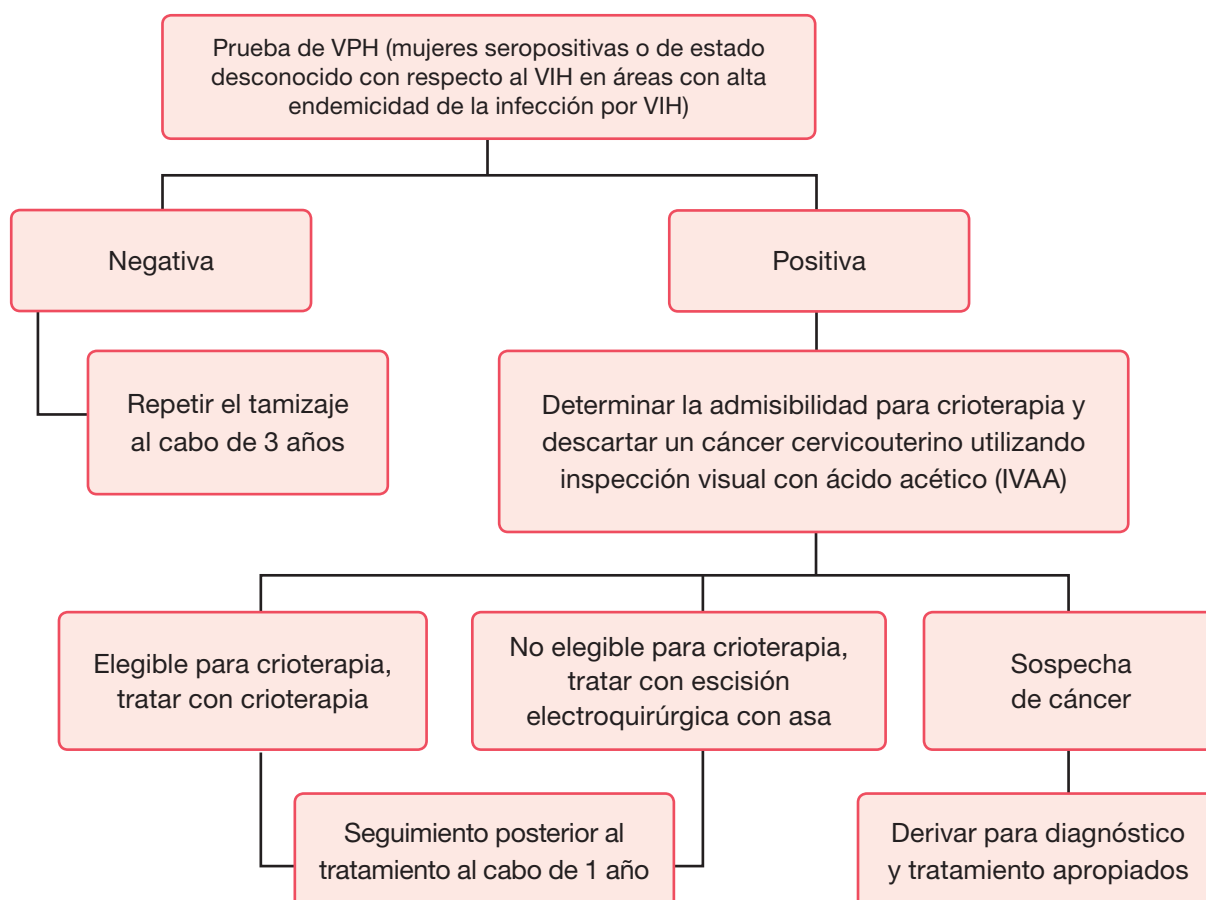
¹ Las mujeres con impresión colposcópica positiva pueden recibir una biopsia para confirmación histológica, o recibir tratamiento inmediato.

Anexo 4. Diagramas de flujo para estrategias de “tamizaje y tratamiento” (mujeres seropositivas o de estado desconocido con respecto al VIH en áreas con alta endemicidad de infección por VIH)

Los siguientes diagramas de flujo describen los pasos correspondientes a cada una de las estrategias de “tamizaje y tratamiento” disponibles. Los diagramas de flujo no indican qué estrategia se prefiere. Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas, y véase el diagrama de flujo para la toma de decisiones reproducido en el anexo 2. Para encontrar información más detallada acerca de los factores específicos considerados por el grupo encargado de las directrices al formular las recomendaciones, remítase a las tablas de evidencia científica a recomendaciones correspondientes a cada recomendación (material adicional, secciones A y B).

Tamizaje con una prueba de detección de VPH y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa a las no elegibles para crioterapia

Si una prueba de detección de VPH da resultado positivo, se proporciona tratamiento. Con esta estrategia, se utiliza la inspección visual con ácido acético (IVAA) para determinar la **elegibilidad** para crioterapia.

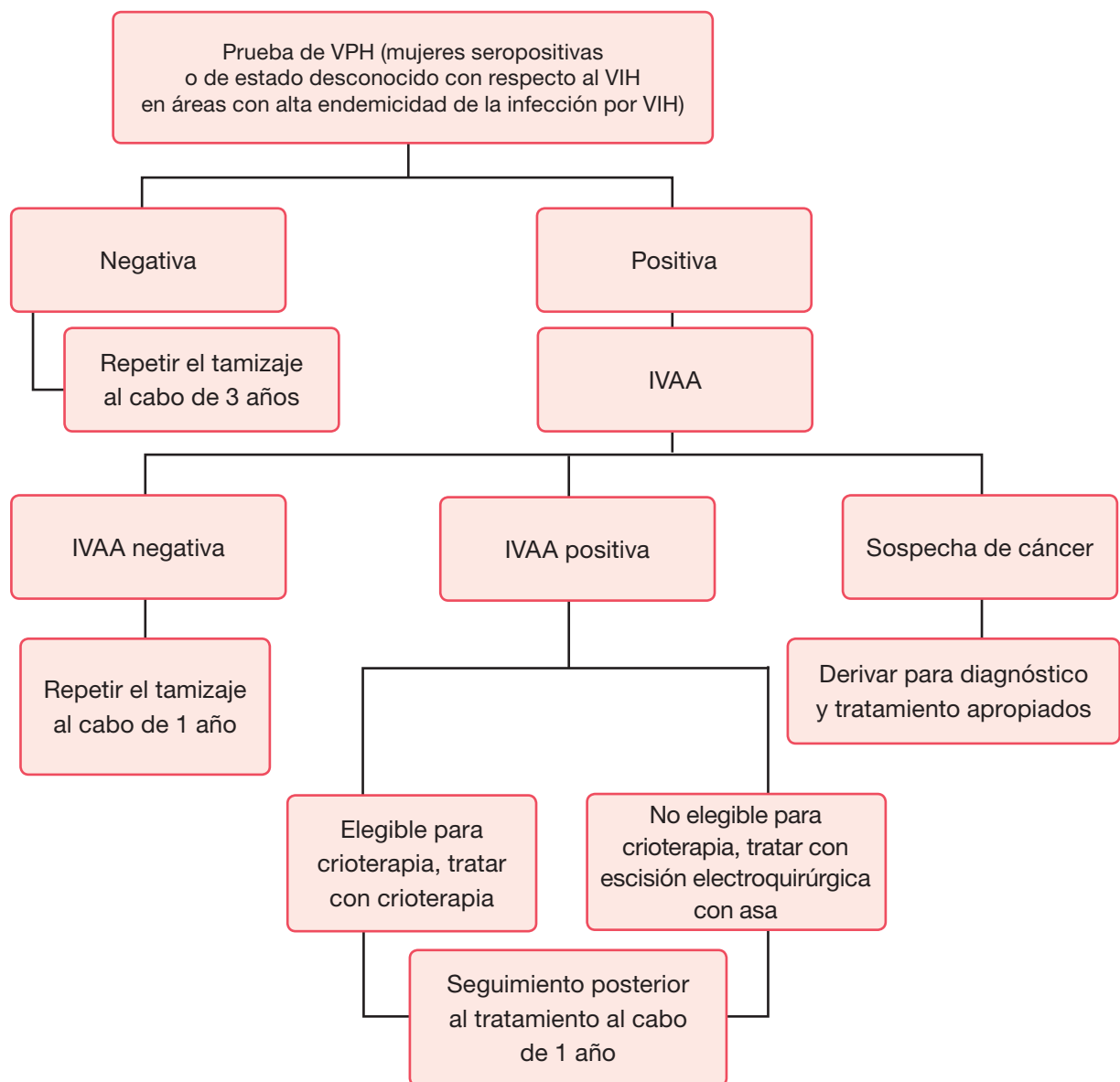


Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores a considerar al decidir sobre una estrategia.

Tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de IVAA y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia

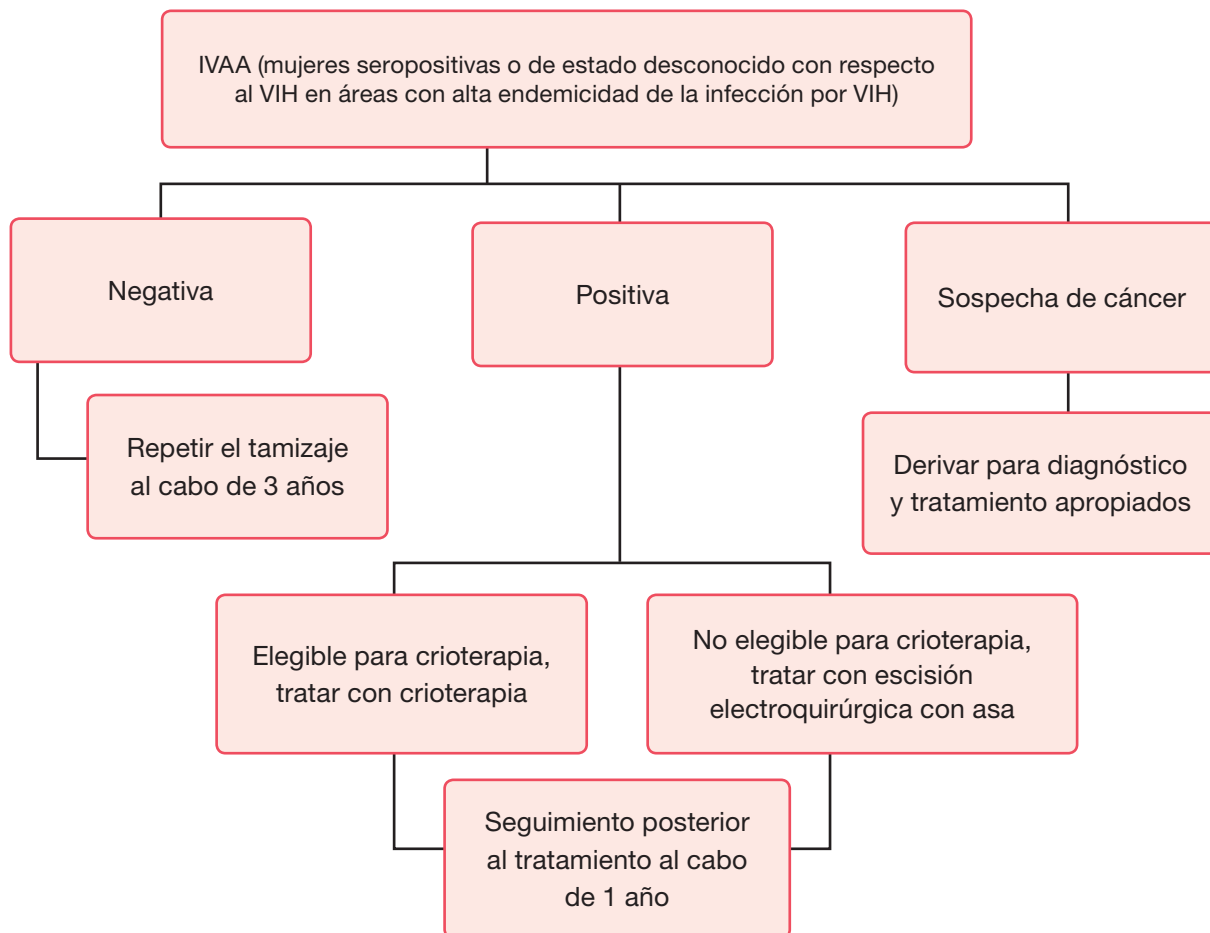
Si la prueba de detección de VPH da resultado positivo, se procederá a la IVAA como segunda prueba de detección para determinar si se ofrecerá tratamiento. Se administrará tratamiento solo si son positivas TANTO la prueba de detección de VPH como la IVAA.

Prueba de VPH (mujeres seropositivas o de estado desconocido con respecto al VIH en áreas con alta endemicidad de la infección por VIH)



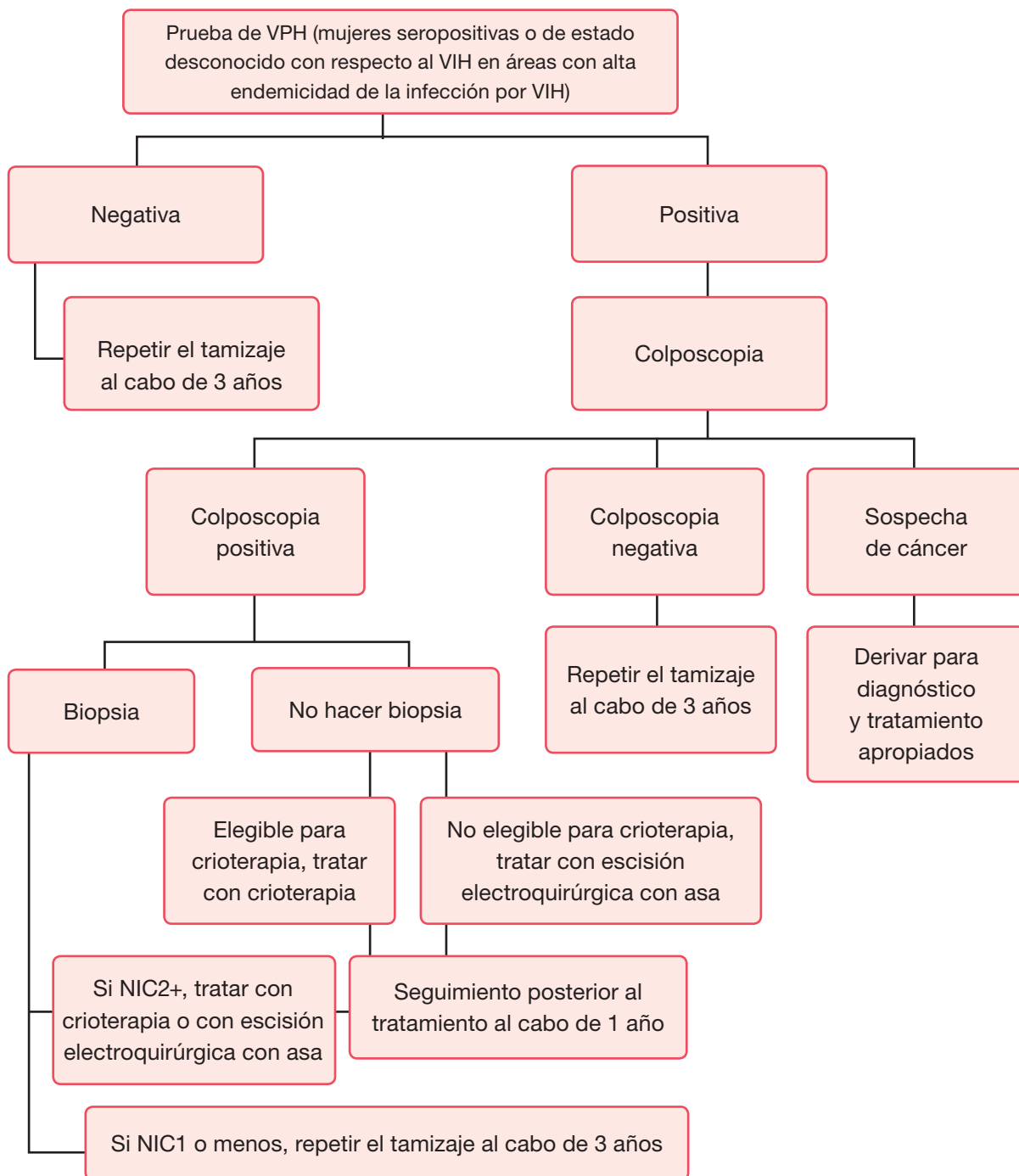
Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores a considerar al decidir sobre una estrategia.

Tamizaje con IVAA y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia



Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores a considerar al decidir sobre una estrategia.

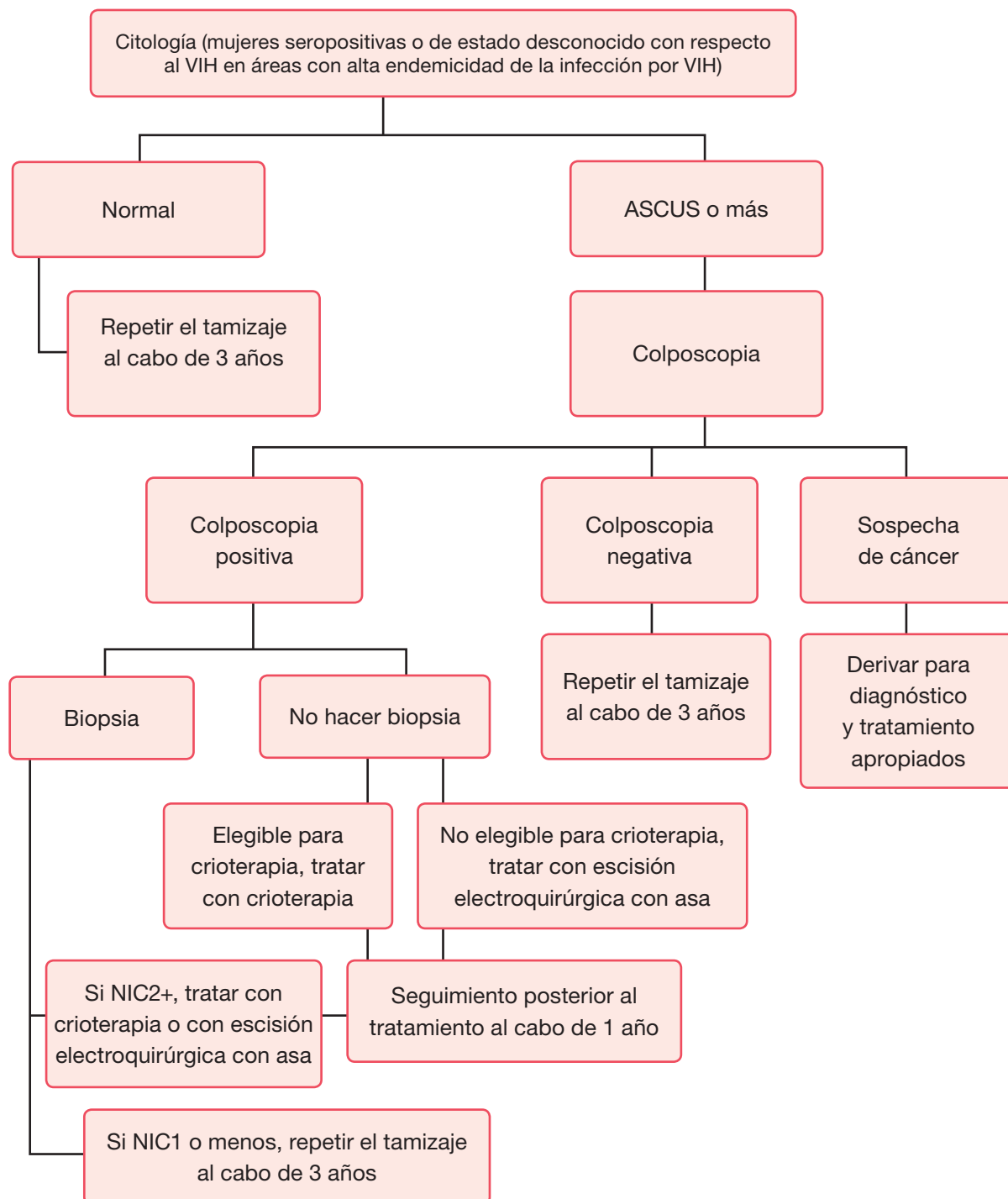
Tamizaje con una prueba de detección de VPH seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia, o con escisión electroquirúrgica con asa en las mujeres no elegibles para crioterapia



Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores a considerar al decidir sobre una estrategia.

¹ Las mujeres con impresión colposcópica positiva pueden recibir una biopsia para confirmación histológica, o recibir tratamiento inmediato.

Tamizaje con citología seguida de colposcopia (con o sin biopsia) y tratamiento con crioterapia o con escisión electroquirúrgica con asa (en las mujeres no elegibles para crioterapia)



Nota: Véanse, en las recomendaciones sobre “tamizaje y tratamiento” formuladas en el capítulo 3 de las presentes directrices, orientaciones sobre las estrategias recomendadas e información sobre los factores a considerar al decidir sobre una estrategia.

¹ Las mujeres con impresión colposcópica positiva pueden recibir una biopsia para confirmación histológica, o recibir tratamiento inmediato.

Anexo 5. Estrategias de búsqueda para la revisión de la evidencia

Exactitud diagnóstica de las pruebas de detección de VPH (virus del papiloma humano), IVAA (inspección visual con ácido acético), Papanicolaou (citología) y colposcopia

La IVAA en comparación con otras pruebas:

Búsqueda en OVID MEDLINE (hasta enero del 2012)

- 1 cervical intraepithelial neoplasia/
- 2 uterine cervical dysplasia/
- 3 uterine cervical neoplasms/
- 4 ((precancer* or pre-cancer* or neoplas* or dysplasia or lesion* or premalignan* or malignan* or cancer* or carcinoma*) adj3 cervi*).tw.
- 5 (cin or cin2* or cin3* or cin1).tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 Acetic Acid/ or acetic acid.tw.
- 8 (VIA and visual).tw.
- 9 (visual adj inspection).tw.
- 10 AAT.tw.
- 11 or/7-10
- 12 HPV.tw.
- 13 (papillomavirus or (papilloma adj virus)).tw.
- 14 exp papillomaviridae/
- 15 (or/12-14) and (test* or detect*).tw.
- 16 Vaginal smears/
- 17 (pap* adj (smear* or test*)).tw.
- 18 cytolog*.tw.
- 19 or/16-18
- 20 11 and 15
- 21 11 and 19
- 22 15 and 19
- 23 15 or 20 or 21 or 22
- 24 6 and 23
- 25 sensitiv.:.mp.
- 26 predictive value:.mp.
- 27 accurac:.tw.
- 28 screen:.tw.
- 29 mass screening/
- 30 diagnostic odds ratio*.tw.
- 31 likelihood ratio*.tw.
- 32 (receiver operator characteristic or receiver operating characteristic or receiver operator characteristics or receiver operating characteristics or roc or roc curve).tw.
- 33 (positiv* adj3 result*).tw.
- 34 or/25-33
- 35 24 and 34

Búsquedas en Embase, la biblioteca Cochrane y LILACS

La búsqueda en OVID MEDLINE se adaptó a los encabezamientos de materia apropiados para cada base de datos

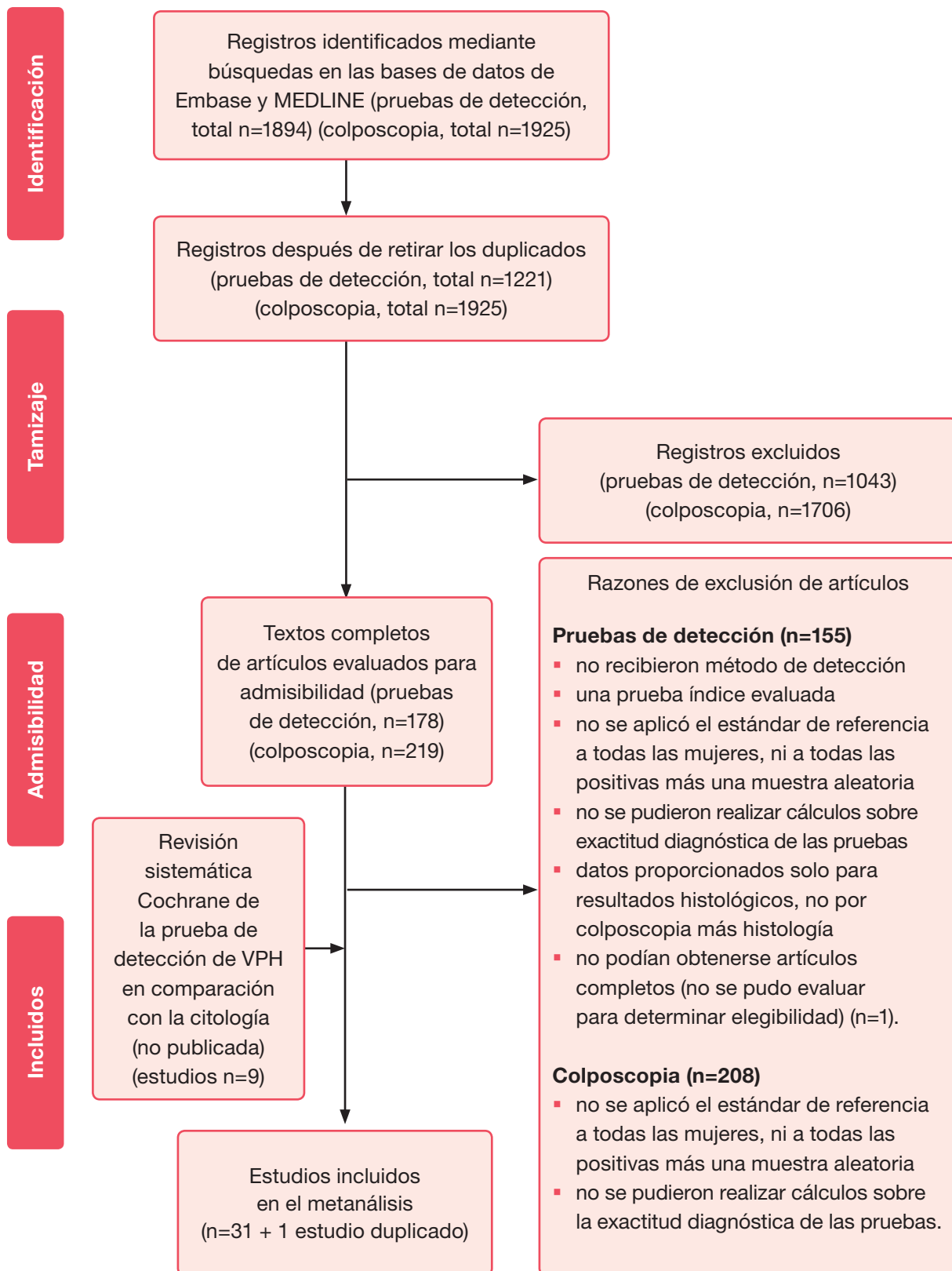
Colposcopia:

Búsquedas en OVID MEDLINE y Embase (hasta septiembre del 2012)

- 1 exp uterine cervix disease/di
- 2 cervical intraepithelial neoplasia/
- 3 uterine cervical dysplasia/
- 4 uterine cervical neoplasms/
- 5 ((precancer* or pre-cancer* or neoplas* or dysplasia or lesion* or premalignan* or malignan* or cancer* or carcinoma*) adj3 cervi*).tw.
- 6 (cin or cin2* or cin3* or cin1).tw.
- 7 or/1-6
- 8 (colposcopy and (sensitivity or specificity or receiver operator characteristic or receiver operating characteristic or receiver operator characteristics or receiver operating characteristics or roc or roc curve or predictive value or likelihood ratio or accurac* or diagnosis or diagnostic)). tw.
- 9 7 and 8

Anexo 6. Diagrama de flujo PRISMA para la inclusión y exclusión de estudios para la revisión de la evidencia

Exactitud diagnóstica de las pruebas de detección de VPH (virus del papiloma humano), IVAA (inspección visual con ácido acético), Papanicolaou (citología) y colposcopia



Anexo 7. Lista de referencias de todos los estudios incluidos en las revisiones de la evidencia

Estudios sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas

Agorastos T et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecologic Oncology*, 2005, 96(3):714–720.

Belinson J et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 2001, 83(2):439–444.

Bigras G, De Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: Results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13 842 women. *British Journal of Cancer*, 2005, 93(5):575–581.

Cantor SB et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(1):7–14.

Cardenas-Turanzas M et al. The performance of human papillomavirus high-risk DNA testing in the screening and diagnostic settings. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2008, 17(10):2865–2871.

Cremer M et al. Adequacy of visual inspection with acetic acid in women of advancing age. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 2011, 113(1):68–71.

Cremer ML et al. Digital assessment of the reproductive tract versus colposcopy for directing biopsies in women with abnormal Pap smears. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2010, 14(1):5–10.

Cristoforoni PM et al. Computerized colposcopy: results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. *Obstetrics & Gynecology*, 1995, 85(6):1011–1016.

de Cremoux P et al. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *American Journal of Clinical Pathology*, 2003, 120(4):492–499.

Depuydt CE et al. BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2011, 20(4):628–637.

De Vuyst H et al. Comparison of Pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005, 89(2):120–126.

Durdi GS et al. Correlation of colposcopy using Reid colposcopic index with histopathology – a prospective study. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 2009, 10(4):205–207.

Elit L et al. Assessment of two cervical screening methods in Mongolia: cervical cytology and visual inspection with acetic acid. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2006, 10(2):83–88.

Ferris DG, Miller MD. Colposcopic accuracy in a residency training program: defining competency and proficiency. *Journal of Family Practice*, 1993, 36(5):515–520.

Ghaemmaghani F et al. Visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia in Iran. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2004, 14(3):465–469.

Goel A et al. Visual inspection of the cervix with acetic acid for cervical intraepithelial lesions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005, 88(1):25–30.

Hedge D et al. Diagnostic value of acetic acid comparing with conventional Pap smear in the detection of colposcopic biopsy-proved CIN. *Journal of Cancer Research & Therapeutics*, 2011, 7(4):454–458.

Homesley HD, Jobson VW, Reish RL. Use of colposcopically directed, four-quadrant cervical biopsy by the colposcopy trainee. *Journal of Reproductive Medicine*, 1984, 29(5):311–316.

Hovland S et al. A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. *British Journal of Cancer*, 2010, 102(6):957–965.

Jones DE et al. Evaluation of the atypical Pap smear. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1987, 157(3):544–549. Kierkegaard O et al. Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1994, 73(8):648–651.

Mahmud SM et al. Comparison of human papillomavirus testing and cytology for cervical cancer screening in a primary health care setting in the Democratic Republic of the Congo. *Gynecologic Oncology*, 2012, 124(2):286–291.

Monsonego J et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer*, 2011, 129(3):691–701.

Mousavi AS et al. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2007, 11(3):147–150.

Pan Q et al. A thin-layer, liquid-based Pap test for mass screening in an area of China with a high incidence of cervical carcinoma a cross-sectional, comparative study. *Acta Cytologica*, 2003, 47(1):45–50.

Patil K et al. Comparison of diagnostic efficacy of visual inspection of cervix with acetic acid and Pap smear for prevention of cervical cancer: is VIA superseding Pap smear? *Journal of SAFOG*, 2011, 3(3):131–134.

Petry KU et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer*, 2003, 88(10):1570–1577.

Qiao YL et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncology*, 2008, 9(10):929–936.

Sahasrabuddhe VV et al. Comparison of visual inspection with acetic acid and cervical cytology to detect high-grade cervical neoplasia among HIV-infected women in India. *International Journal of Cancer*, 2012, 130(1):234–240.

Sankaranarayanan R et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *International Journal of Cancer*, 2003, 106(3):404–408.

Shastri SS et al. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83(3):186–194. Resumen en español: Inspección visual, citología y pruebas del VPH simultáneas como métodos de cribado para la detección precoz de la neoplasia cervicouterina en Mumbai (India). *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*, 2005, 83(3):192.

Sodhani P et al. Test characteristics of various screening modalities for cervical cancer: a feasibility study to develop an alternative strategy for resource-limited settings. *Cytopathology*, 2006, 17(6):348–352.

Estudios sobre los riesgos iniciales incluidos en el modelo

Arbyn M et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5:F88–99.

Denny L et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(6):1380–1387.

De Vuyst H et al. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *European Journal of Cancer Prevention*, 2008, 17(6):545–554.

De Vuyst H et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *British Journal of Cancer*, 2012, 107(9):1624–1630.

GLOBOCAN 2008 [online database]. France, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2010 (<http://globocan.iarc.fr/>, accessed 15 August 2013).

Joshi S et al. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS*, 2013, 27(4):607–615.

Sankaranarayanan R et al; Osmanabad District Cervical Screening Study Group. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *International Journal of Cancer*, 2005, 116(4):617–623.

Zhang HY et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1):91–96.

ISBN 978-92-75-31833-1



9 789275 318331