

Guía de Práctica Clínica

para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino

Sistema General de Seguridad Social en Salud - Colombia

Guía para profesionales de la salud

2014 - Guía No. 44

© Ministerio de Salud y Protección Social

Guía de práctica clínica (GPC) para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino
Guía No. GPC 2014 – 44

ISBN: 978-958-8903-90-3
Bogotá, Colombia
Diciembre de 2014

Nota legal:

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

Como citar:

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



MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO

Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario General

GERMÁN ESCOBAR MORALES

Jefe de la Oficina de Calidad



MINSALUD

ELKIN DE JESÚS OSORIO SALDARRIAGA

Director de Promoción y Prevención

JOSÉ FERNANDO VALDERRAMA VERGARA

Subdirector Enfermedades No Transmisibles

ABEL ERNESTO GONZÁLEZ VÉLEZ

INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO

OMAIRA ISABEL ROLDAN SANCHEZ

JUVENAL DARIO BAENA ACEVEDO

OSCAR IVÁN CAÑÓN LÓPEZ

LILIANA ISABEL BOUDE FIGUEREDO

LIGIA PATRICIA REYES SARMIENTO

Equipo técnico de apoyo



CAROLINA WIESNER CEBALLOS

Directora General (E)

ESTHER DE VRIES

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

JESÚS ANTONIO ACOSTA PEÑALOZA

*Subdirección General de Atención Médica
y Docencia*

JUAN JOSÉ PÉREZ ACEVEDO

*Subdirección General de Gestión
Administrativa y Financiera*

MARTHA LUCÍA SERRANO LÓPEZ

*Coordinadora Grupo Área de
Investigaciones*

OSCAR ANDRÉS GAMBOA GARAY

Coordinador Grupo Área de Salud Pública

GRUPO DESARROLLADOR

LÍDER DE LA GUÍA

MAURICIO GONZÁLEZ CASTAÑEDA, MD.

*Esp. Ginecología Oncológica INC
Asociación Colombiana de
Ginecología Oncológica*

COORDINACIÓN GENERAL

ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL, MD.

*MSc. Epidemiología Clínica
Coordinador de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología*

COORDINACIÓN METODOLÓGICA

LINA MARÍA RINCÓN MARTÍNEZ

*Fonoaudióloga
Esp. Epidemiología General
MSc. Epidemiología Clínica INC*

COORDINACIÓN OPERATIVA

ADRIANA MARCELA TOQUICA ESPITIA

*Bacterióloga y Laboratorista Clínica
Esp. Gerencia y Auditoría de la Calidad en
Salud INC*

EXPERTOS CLÍNICOS

RAÚL MURILLO MORENO, MD.

*MSc. Salud Pública
Director General
Instituto Nacional de Cancerología (INC)*

JAIRO AMAYA GUIO, MD.

*Esp. Obstetricia y Ginecología
Esp. Epidemiología Clínica
Prof. Universidad Nacional de Colombia*

LUZ MARCELA CELIS AMÓRTEGUI, MD.

*Esp. Obstetricia y Ginecología
Esp. Epidemiología Clínica
MSc. Salud Pública*

LUIS JAIRO BONILLA OSMA, MD.

*Esp. Obstetricia y Ginecología
Diplomado en Colposcopia y
Patología Cervical*

NATASCHA ORTIZ ORTIZ, MD.

*Esp. Obstetricia y Ginecología
Esp. Epidemiología
Clínica del Country*

EDGARDO JAVIER YASPE COSTA, MD.

*Esp. Patología Oncológica
Clínica del Country, Fundación Universitaria
de Ciencias de la Salud*

CAROLINA WIESNER CEBALLOS, MD.

*Esp. en Epidemiología Clínica, Filosofía de
las Ciencias y Gerencia de Proyectos
MSc. Salud Pública INC*

GRUPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

OSCAR ANDRÉS GAMBOA GARAY, MD.

*Esp. Estadística
MSc. Economía
INC - IECAS*

ANA MILENA GIL QUIJANO

*Fonoaudióloga
MSc. Salud Ocupacional
IECAS*

GRUPO METODOLÓGICO

LINA MARÍA RINCÓN MARTÍNEZ

Fonoaudióloga

Esp. Epidemiología General

MSc. Epidemiología Clínica INC

ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL, MD.

MSc. Epidemiología Clínica

Coordinador de Investigación Clínica

Instituto Nacional de Cancerología

ANDREA CASTILLO NIUMAN, MD.

Esp. Epidemiología Clínica

Hospital Central de la Policía Nacional

Instituto Nacional de Cancerología

FABIO SIERRA MATAMOROS

Psicólogo

MSc. Epidemiología Clínica

Instituto Nacional de Cancerología

MÓNICA TATIANA ANDRADE

Fisioterapeuta

Esp. Epidemiología General

Instituto Nacional de Cancerología

LUISA MOYANO ARIZA

Bacterióloga y Laboratorista Clínica

Esp. Epidemiología General

Instituto Nacional de Cancerología

ANÁLISIS SITUACIONAL E IMPLEMENTACIÓN

CAROLINA WIESNER CEBALLOS, MD.

Esp. en Epidemiología Clínica, Filosofía

de las Ciencias y Gerencia de Proyectos

MSc. Salud Pública INC

LIDA JANNETH SALAZAR FAJARDO

Bacterióloga

Esp. Epidemiología

MSc. Salud Pública INC

DEVI NEREIDA PUERTO JIMÉNEZ

Esp. Epidemiología

Esp. Gerencia de la Salud Pública

MSc. Administración INC

GRUPO GUÍA DE PACIENTES

CAROLINA ÁVILA PINTO

Enfermera

MSc. Salud Pública

Instituto Nacional de Cancerología

JOANA BEDOLLA DELGADO

Enfermera

MSc. Salud Pública

INC, Universidad Nacional de Colombia

CAROLINA MANOSALVA ROA

Enfermera

MSc. Historia

Instituto Nacional de Cancerología

DIANA CAROLINA VARGAS FRANCO

Enfermera

Instituto Nacional de Cancerología

REPRESENTANTES DE PACIENTES

ÁNGELA SALAZAR

Paciente

Asociación de Usuarios y Familiares de

Pacientes del INC

SANDRA CAROLINA BAUTISTA

Paciente

Saludcoop EPS

INSTITUCIONES DE PACIENTES Y CUIDADORES PARTICIPANTES

Azufinc:

Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del INC

Fundación Simmon:

Sinergias Integradas para el Mejoramiento Oncológico

EVALUADORES EXTERNOS

ROLANDO HERRERO, MD. PhD.

Esp. Oncología Médica

Doctor en Epidemiología

Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC)

CARLOS FERNANDO GRILLO ARDILA, MD.

Esp. Ginecología y Obstetricia

MSc. Epidemiología Clínica

Universidad Nacional de Colombia

JUAN ANTONIO BLASCO AMARO, MD.

MSc. Salud Pública / MSc. Economía de la Salud

MSc. Evaluación de Tecnología Sanitaria

IHCP - JRC - Comisión Europea

PERSONAL DE APOYO

LILIANA DÍAZ RODRÍGUEZ

*Administradora de Empresas
Esp. Gerencia Integral de Proyectos
Instituto Nacional de Cancerología*

DIANA CAROLINA DAZA FRANCO

*Comunicadora Social - Periodista
Esp. Gerencia Mercadeo
Asesor Comunicaciones INC*

JHON HAMILTON VELASCO

*Tecnólogo en Contabilidad y Finanzas
Téc. Administrativo
Instituto Nacional de Cancerología*

NELI ROCÍO TIGUAQUE GONZÁLEZ

*Téc. Profesional Auxiliar en Salud Pública
Téc. Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología*

ESTHER CORREA RUIZ

*Aux. Administrativo
Instituto Nacional de Cancerología*

GERMÁN GIOVANNI BAUTISTA MUÑOZ

*Aux. Administrativo
Instituto Nacional de Cancerología*

Financiación de la guía

La presente guía fue financiada exclusivamente y en su totalidad con recursos públicos asignados por el Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del Convenio 550/2013 - 2014, Código de proyecto No. 210-156-33574, suscrito con el Instituto Nacional de Cancerología ESE. Los rubros fueron destinados a actividades técnicas (pago a expertos, equipo metodológico, plan de implementación, evaluación económica y consulta a las pacientes), logísticas (materiales, insumos y reuniones de consenso), administrativas y de seguimiento.

Declaración de independencia editorial

El Ministerio de Salud, como entidad financiadora, acompañó todo el proceso de elaboración del presente documento. La entidad financiadora no influyó en el proceso de revisión de la literatura y elaboración de las recomendaciones contenidas en la guía. El proceso de investigación científica y la generación de las recomendaciones fueron realizados con completa independencia por el Grupo de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología ESE.

Declaración de conflictos de interés

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

Actualización de la guía

Esta guía deberá ser actualizada en un lapso no mayor a 5 años a partir del inicio de su desarrollo (año 2014).

TABLA DE CONTENIDO

1.	Introducción	15
2.	Antecedentes.....	17
3.	Alcance y objetivos	19
3.1	Alcance de la guía	19
3.2	Objetivos.....	19
3.3	Usuarios.....	19
3.4	Ámbito asistencial.....	20
3.5	Aspectos clínicos centrales.....	20
4.	Metodología	21
4.1	Introducción	21
4.2	Elaboración de preguntas.....	21
4.3	Priorización de desenlaces.....	21
4.4	Guías de práctica clínica existentes	22
4.5	Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia	22
4.6	Búsqueda de la literatura.....	22
4.7	Selección de la evidencia	22
4.8	Composición del bloque de evidencia	23
4.9	Evaluación de la calidad de la evidencia	23
4.10	Extracción y síntesis	24
4.11	Formulación de las recomendaciones.....	24
4.12	Niveles de evidencia y grados de recomendación según metodología GRADE	24
5.	Preguntas detalladas y recomendaciones.....	26
5.1	Tamización.....	26
5.1.1	Resumen de la evidencia	26
5.1.2	Calidad de la evidencia.....	27

5.1.3	De la evidencia a la recomendación.....	28
5.2	Inmunohistoquímica	35
5.2.1	Resumen de la evidencia	35
5.2.2	Calidad de la evidencia	35
5.2.3	De la evidencia a la recomendación.....	36
5.3	Mujeres hysterectomizadas por patología no maligna	38
5.3.1	Resumen de la evidencia	38
5.3.2	Puntos de buena práctica.....	39
5.4	Tratamiento de lesiones intraepiteliales	39
5.4.1	Manejo de lesión de bajo grado (NIC I).....	39
5.4.2	Lesión de bajo grado persistente	41
5.4.3	Lesión de alto grado (NIC II-III)	42
5.4.4	Seguimiento pos-tratamiento de una lesión de alto grado	45
5.5	Adenocarcinoma in situ	47
5.5.1	Resumen de la evidencia	47
5.5.2	Calidad de la evidencia	48
5.5.3	De la evidencia a la recomendación.....	48
5.6	Tratamiento de NIC en mujeres embarazadas.....	50
5.6.1	Resumen de la evidencia	50
5.6.2	Calidad de la evidencia de estudios primarios	52
5.6.3	De la evidencia a la recomendación.....	51
5.7	Lesión de bajo grado (NIC I) en mujeres post-menopáusicas	54
5.7.1	Resumen de la evidencia	55
5.7.2	De la evidencia a la recomendación.....	55
6.	Implementación	58
6.1	La implementación de la guía de práctica clínica.....	58
6.2	Antecedentes de implementación de guías de práctica clínica en tamización de cuello uterino.....	58

6.3	Actores relevantes para la guía de tamización y manejo de lesiones preneoplásicas de cuello uterino	60
6.3.1	Ministerio de Salud	60
6.3.2	Instituto de Evaluación de Tecnologías en salud IETS.....	61
6.3.3	Instituto Nacional de Cancerología.....	61
6.3.4	Instituto Nacional de Salud	62
6.3.5	Dirección Territorial en Salud DTS.....	62
6.3.6	Empresas Promotoras de Salud EPS	62
6.3.7	Prestadores de Servicios de salud	63
6.3.8	Profesionales de la salud	63
6.3.9	Pacientes Familiares y cuidadores de pacientes	64
6.3.10	Academia	63
6.3.11	Asociaciones científicas	64
6.4	Análisis de las barreras para la implementación de la guía de tamización	64
6.5	Barreras específicas	65
6.6	Indicadores	69
6.7	Estrategias de implementación seleccionadas.....	69
Anexo 1.	Algoritmos de atención	78

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1.	Calidad global de la evidencia GRADE	24
Tabla 2.	Fuerza de la recomendación GRADE	25
Tabla 3.	Resumen de barreras al proceso de implementación	65
Tabla 4.	Resumen de barreras de implementación y estrategias de solución según recomendación trazadora	66
Tabla 5.	Indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras.....	70

LISTADO DE ALGORITMOS

Algoritmo 1.	Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH	78
Algoritmo 2	Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH	79
Algoritmo 3	Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage negativa.....	80
Algoritmo 4	Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage ASC-US o LEI-BG	81
Algoritmo 5	Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage ASC-H o LEI-AG	82
Algoritmo 6	Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage AGC-NOS....	83
Algoritmo 7	Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage AGC-NEO....	84
Algoritmo 8	Prueba ADN-VPH positiva en mujeres post menopáusicas.....	85

1. INTRODUCCIÓN

En el mundo, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres; en el año 2012 se estimaron 528 mil nuevos casos nuevos. Alrededor del 85% de la carga mundial que genera la enfermedad se produce en las regiones de bajos y medianos ingresos, donde representa el 12% de todos los cánceres femeninos. Las regiones que presentan un alto riesgo de padecer esta enfermedad, es decir que tienen las tasas más altas de incidencia (TAE por encima de 30 por 100.000 mujeres) se encuentran en África (42,7 por 100.000 mujeres) y las más bajas en Australia (5,5 por 100.000 mujeres) (1).

En Colombia, para el quinquenio 2007-2011, se estimó una tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino de 18,7 por 100.000 mujeres, constituyéndose en la segunda causa de cáncer más frecuente entre la población femenina después del cáncer de mama, pero a diferencia de éste último, el cáncer de cuello uterino muestra una tendencia al descenso (2). El país muestra variaciones regionales en términos de la incidencia; los departamentos que tienen las tasas más altas (TAE por encima de 28 por 100.000 mujeres) se encuentran en territorios dispersos como son Meta (47,1 por 100.000 mujeres), Tolima (40,5 por 100.000 mujeres) Arauca (38,1 por 100.000 mujeres), y Quindío (37,3 por 100.000 mujeres). Las tasas más bajas se encuentran a su vez en Bogotá (22,9 por 100.000 mujeres), Boyacá (20,7 por 100.000 mujeres) y San Andrés y Providencia (16,7 por 100.000 mujeres). La razón de incidencia – mortalidad (RIM) es otro indicador importante pues muestra la respuesta que tienen los servicios de salud; los departamentos con las RIM más bajas son San Andrés, Putumayo, Cauca y Nariño y las más altas están en Quindío, Norte de Santander, Chocó, Sucre y Caldas. El comportamiento por grupos quinquenales de edad observado en los registros poblacionales de cáncer disponibles en Colombia (Pasto, Cali, Bucaramanga, Manizales) muestra que no hay casos por debajo de los 20 años y un número reducido de casos (87) entre los 20 y 25 años para las cuatro poblaciones reunidas. A partir de allí el número de casos se incrementa para llegar a 537 en el grupo de 45 a 59 años y luego descender (3).

La tendencia de la mortalidad en los últimos años ha sido igualmente hacia el descenso; la tasa de mortalidad ajustada por edad (TAE por 100.000) para el año 2009 en Colombia fue 8,0 y para el año 2011 7,0 (4). El cáncer de cuello uterino al igual que el cáncer de estómago son las dos únicas patologías que muestran un descenso significativo de la mortalidad, estando los dos asociados a infección y a condiciones socioeconómicas desfavorables. Para el periodo 1985-2006 la disminución fue del 1,6%, promedio anual, y para el periodo 2000-2006, del 3,7%, promedio anual (5). A diferencia de la incidencia, en donde como se mencionó, no hay un patrón geográfico del riesgo bien definido, en el caso de la mortalidad las zonas con mayor riesgo corresponden a regiones con baja densidad poblacional, zonas periféricas a los centros urbanos, regiones aledañas a las riberas de los grandes ríos y puertos internacionales con alto movimiento comercial.

Desde los años sesenta se iniciaron actividades para el diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino en el país, mediante la promoción de la citología de cuello uterino como técnica de tamización primaria. A comienzos de los años 90, se creó el Programa Nacional para el Control y Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino, en busca de incrementar la cobertura de citología en la población objeto, y mejorar la oportunidad del diagnóstico definitivo (6). Posterior a la reforma del sistema de salud en 1993, el programa perdió su carácter vertical y centralizado, y se convirtió en un conjunto de actividades a cargo de las aseguradoras y sus redes de servicios. La norma que ha sido el eje de las actividades es la Resolución 412 del 2000 en donde se estableció como población objeto del programa con citología a las mujeres entre 25 a 69 años y para las menores de 25 años se recomienda iniciar la tamización tres años después de la primera relación sexual, en todos los casos con el esquema 1-1-3, lo que significa que las mujeres deben realizarse la citología cada tres años después de tener dos citologías anuales negativas consecutivas (7).

Las anteriores consideraciones representan varios retos programáticos y de investigación. En primer lugar, el país debe articular los programas de prevención primaria (vacunación) y secundaria (tamización) y debe generar mecanismos para su monitoreo y evaluación. En segundo lugar, el país debe buscar estrategias para la organización de un programa nacional, abierto a la introducción de diferentes alternativas de tamización tal y como lo propone la OMS en sus más recientes recomendaciones (8). Finalmente, el país espera lograr el sostenimiento de la implementación de las tecnologías para que dentro del horizonte temporal del siglo XXI, las futuras generaciones se encuentren libres de padecer esta enfermedad.

2. ANTECEDENTES

En la actualidad se cuenta con información relevante sobre los factores de riesgo de la enfermedad gracias a la identificación del Virus del Papiloma Humano (VPH) como causa necesaria más no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (9-15). Entre los 150 tipos de (VPH) descritos y entre los 50 que causan infecciones en el epitelio genital, 14 tienen la capacidad de inducir el desarrollo de una neoplasia maligna por lo que se denominan de alto riesgo (16). El VPH 16 es el tipo viral más frecuente encontrado en cáncer cervical (50% a 70% de los tumores) así como el VPH 18 (7% a 20% de los tumores) (17).

Las etapas más importantes en la carcinogénesis del cáncer son: primero, la infección del epitelio metaplásico (particularmente en la zona de transformación), segundo la persistencia viral, tercero la progresión clonal de la infección persistente en el epitelio hasta la progresión a pre-cáncer (lesiones de alto grado o neoplasia intraepitelial cervical de grados 2 y 3), y, finalmente la invasión (18). La prevalencia de la infección por VPH es alta en mujeres jóvenes (alrededor de un 30% en menores de 30 años); por esta razón, no es adecuado hacer pruebas de VPH en este grupo etáreo. En grupos de edad intermedia la prevalencia disminuye y se presenta un segundo pico en mujeres de 45 a 54 años. Las lesiones pre neoplásicas de bajo grado (NIC I) se asocian en general con infección viral que puede ser de bajo riesgo; por esta razón, la Neoplasia Intraepitelial Cervical de grado 1 (NIC I), e incluso un alto porcentaje de NIC II, desaparece espontáneamente, pues son en realidad expresiones de la infección transitoria. En mujeres mayores de 30 años la regresión del NIC II ocurre entre el 30% y el 50% de las mujeres en un periodo que puede llegar a ser de dos años (17).

En relación con la segunda etapa del proceso de carcinogénesis, no hay en la actualidad una definición de persistencia; los estudios la evalúan de manera diferente, pero en términos generales, se define como una infección presente en dos mediciones consecutivas con un intervalo mínimo de seis meses, pero dicho intervalo continúa bajo debate. La persistencia viral se asocia con diferentes factores de riesgo que no han sido claramente identificados dentro de los cuales se encuentra: uso prolongado de anticonceptivos orales, tabaquismo, multiparidad e infección por VIH (19). Los estudios de cohorte realizados, en los que se ha seguido la infección, encuentran que la gran mayoría (90%) desaparecen espontáneamente entre 18 meses y 5 años después de su inicio. Hoy es claro que el tipo viral que genera el mayor riesgo a desarrollar NIC III (cáncer in situ) o cáncer invasor es el VPH 16. A pesar de ello, el VPH16 también regresa espontáneamente en importante porcentaje. La progresión de lesiones pre-cancerosas llega a la invasión y si la mujer no recibe un tratamiento oportuno llevará hacia la muerte. La información disponible sobre prevalencia de infección por VPH en Colombia, muestra a partir de un meta-análisis que los tipos 16 y 18 se encuentran en el 4,6% de las mujeres con citología normal, el 76,2% de las lesiones de bajo grado (NIC I), el 54,3% de las lesiones de alto grado (NIC II - 3) y el 62,2% del cáncer invasor (3). El hallazgo de una prevalencia menor en lesiones de alto grado (NIC II - 3) que en lesiones de bajo grado (NIC I) se debe a la heterogeneidad de los estudios incluidos en el análisis (diseño y técnicas de laboratorio), para los que no hubo una

evaluación de calidad. Solo se conoce un estudio que valoró simultáneamente la prevalencia de estos tipos virales según el grado de la lesión (el cual fue incluido en el meta-análisis previamente descrito), sin embargo, dicho estudio se realizó a partir de mujeres con hallazgo citológico anormal, lo que de entrada representa una población con riesgo diferencial (20).

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

En relación con la tamización, Colombia ha avanzado en la introducción de pruebas alternativas a la citología que incrementan la sensibilidad y reducen los problemas de control de calidad (pruebas de ADN-VPH) (21), y métodos que permiten abordajes programáticos en los que se tamiza y se trata a una mujer en una única visita (técnicas de inspección visual) (22).

Para la prevención primaria en Colombia, se aprobaron para uso comercial las dos vacunas disponibles contra la infección por VPH: la tetravalente, que protege contra los virus asociados con el desarrollo verrugas genitales (VPH 6 y 11) y contra el cáncer de cuello uterino (VPH 16 y 18) y la bivalente que protege contra VPH 16 y 18. En el año 2012, el Ministerio de Salud y Protección Social introdujo la vacuna tetravalente contra el VPH dentro del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) dirigida a las niñas de cuarto año escolar con edad mayor o igual a nueve años. El Comité Nacional de Prevención de inmunizaciones en Colombia seleccionó esta vacuna por los estudios de costo-efectividad, particularmente por el beneficio adicional que genera la prevención de verrugas genitales. En Diciembre del 2012, luego de haber alcanzado una cobertura de vacunación de casi 85% en la tercer dosis, el Comité tomó la decisión de hacer una extensión del intervalo de vacunación de tres dosis para pasar del esquema 0-2-6 meses al esquema 0-6-60 meses, esquema que se introdujo desde el año 2013. La aceptabilidad de la vacuna contra el Virus Papiloma Humano en padres de adolescentes antes de la introducción de la vacuna dentro del PAI, mostró que esta varía en relación con el contexto sociocultural y educativo (23). El mayor impacto de la vacuna se dará en el largo plazo (15-20 años) y se hará visible en la incidencia de lesiones precancerosas y cáncer invasor; este resultado será posible registrarlo teniendo como base de la información los registros poblacionales de cáncer. En el mediano plazo (10 a 14 años) se espera que la vacuna disminuya la prevalencia de lesiones precancerosas, y a corto plazo (de 5 a 9 años) se espera que produzca una reducción en la prevalencia de los tipos virales cubiertos.

En relación con la información previamente expuesta, el Instituto Nacional de Cancerología ha estipulado dentro del Plan Nacional para el Control del Cáncer metas orientadas a reducir la tasa de mortalidad, esperando una tasa por debajo de 5 por 100.000 para el año 2021.

3. ALCANCE Y OBJETIVOS

3.1 Alcance de la guía

3.1.1 Población

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

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general

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

3.2.2 Objetivos específicos

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

3.3 Usuarios

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

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

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

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

3.4 Ámbito asistencial

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

3.5 Aspectos clínicos centrales

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

4. METODOLOGÍA

4.1 Introducción

La metodología para el desarrollo de esta guía está basada en la descrita en la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano” (24), la cual se fundamenta en la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (25-39). Esta sección contiene una descripción general de los métodos usados, así como los detalles propios del desarrollo de esta guía en particular.

4.2 Elaboración de preguntas

En la primera fase, tres integrantes del grupo desarrollador elaboraron una lista preliminar de preguntas que fue enviada a los demás miembros, tanto clínicos como metodólogos, dejando redactadas 19 preguntas preliminares.

En la segunda fase, los expertos clínicos y metodológicos del grupo desarrollador priorizaron las preguntas preliminares a partir de la situación nacional y los recursos disponibles para su contestación. El listado se redujo a 10 preguntas, las cuales fueron redactadas usando la estructura PICO y concertadas con representantes del Ministerio de Salud y Protección Social; se incluyeron todos los posibles desenlaces para cada pregunta.

En la tercera fase, las preguntas preliminares fueron socializadas públicamente con expertos de diferentes instituciones, donde se recibió retroalimentación de las mismas, principalmente en aspectos puntuales de la estructura PICO. Luego de hacer los cambios solicitados se envió el listado de preguntas definitivas al ente gestor.

4.3 Priorización de desenlaces

Una vez redactadas las preguntas con la estructura PICO propuestas por el GDG y socializadas públicamente, los desenlaces de cada pregunta fueron sometidos a un proceso de priorización. Se envió una encuesta a cada integrante del grupo desarrollador con los desenlaces registrados en la estructura PICO para cada pregunta, solicitándole la calificación de cada uno de ellos, usando una escala Likert de nueve unidades, siendo 9 de la mayor importancia para la toma de decisiones y 1 de la menor importancia, de acuerdo con la metodología GRADE. En la encuesta se solicitó además proponer desenlaces adicionales si se consideraba relevante. La perspectiva de los pacientes sobre el peso relativo de los desenlaces también fue evaluado, mediante un ejercicio con un grupo heterogéneo de mujeres (candidatas a tamización, pacientes tratadas por lesiones precancerosas, pacientes con cáncer de cuello uterino y sus acompañantes), donde se explicaron las preguntas y los desenlaces en un lenguaje fácil de comprender y se registraron sus preferencias respecto a la importancia de cada uno (24,26).

4.4 Guías de práctica clínica existentes

La guía metodológica en su segunda versión no contempla la adaptación de las recomendaciones provenientes de guías existentes (24). Siendo la metodología GRADE el marco principal para la síntesis de la evidencia y generación de las recomendaciones. Las GPC existentes que no hayan realizado el abordaje por desenlaces requerido fueron descartadas.

Se realizó una búsqueda sistemática de guías existentes en bases de datos, complementada con búsqueda manual y referencias de expertos. Se seleccionaron seis guías que cumplieron con los criterios definidos a priori, las cuales fueron evaluadas mediante la herramienta AGREE II para reducir la selección final a cuatro (40).

Las guías escogidas fueron evaluadas en profundidad, calificando las revisiones sistemáticas que las constituyan con la herramienta AMSTAR (41, 42). Únicamente en la pregunta del manejo de adenocarcinoma in situ se decidió actualizar la búsqueda realizada por la guía de la OMS. Todas las revisiones se consideraron de buena calidad, por lo que se tomaron los perfiles de evidencia GRADE relevantes para responder las preguntas de la guía.

4.5 Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia

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

4.6 Búsqueda de la literatura

Se construyeron en conjunto con expertos temáticos las estrategias de búsqueda para cada pregunta o bloque de preguntas, procurando la máxima sensibilidad y especificidad. Las estrategias de búsqueda se redactaron en inglés y no se usaron límites de fecha ni idioma durante su ejecución. Los aspectos de la búsqueda se detallan en la Guía completa.

4.7 Selección de la evidencia

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

4.8 Composición del bloque de evidencia

La metodología GRADE requiere que se conforme un bloque de evidencia para cada una de las preguntas de la guía (25, 27). Para ello, se usó un abordaje escalonado: las revisiones sistemáticas encontradas fueron evaluadas usando la herramienta AMSTAR para determinar si pueden incluirse en el bloque de evidencia (42). Las revisiones calificadas como de calidad inaceptable (menos de 5 criterios positivos) fueron excluidas y sus estudios primarios agregados al bloque de evidencia correspondiente en caso de requerirse. Las revisiones restantes se evaluaron por calidad y fecha de publicación y se usaron para responder las preguntas correspondientes. Si no se encontraron revisiones sistemáticas relevantes o todas fueron de calidad inaceptable, se procedió a buscar, seleccionar y armar un bloque de evidencia compuesto por estudios primarios.

4.9 Evaluación de la calidad de la evidencia

De acuerdo a lo estipulado por la metodología GRADE, la evaluación de la calidad de la evidencia comprende cinco dominios: diseño del bloque, riesgo de sesgos, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones (sesgo de publicación, magnitud del efecto, gradiente dosis respuesta y resultados ante el posible efecto de la confusión) (27).

Riesgo de sesgos

Para la evaluación de riesgo de sesgos del bloque de evidencia se usó la calificación de riesgo de sesgos reportada por la revisión sistemática incluida; en caso de no estar presente se descargaron los estudios primarios para realizar la evaluación de acuerdo a su diseño epidemiológico. Los ensayos clínicos aleatorizados fueron evaluados usando los criterios propuestos por la Colaboración Cochrane (28), mientras que los estudios observacionales fueron evaluados con las listas de chequeo diseñadas por SIGN según el diseño correspondiente, debido a que para el momento del desarrollo de la guía no existían instrumentos oficiales de GRADE para tal propósito (43).

Demás dominios de calidad de la evidencia

Los otros dominios para la evaluación de la calidad de la evidencia fueron evaluados de acuerdo a los lineamientos de la metodología GRADE por dos evaluadores en conjunto, justificando siempre las razones por las cuales se califica positiva o negativamente la calidad (27,29-33).

Calidad global de la evidencia

De acuerdo a los dominios anteriores, la calidad de la evidencia puede tomar una de cuatro calificaciones posibles: alta, moderada, baja y muy baja. Se dio una calificación por desenlace dentro de cada comparación de tecnologías (pareja intervención-comparador), y posteriormente se determinó la calidad global de la evidencia para cada pregunta, asignándole la calificación más baja obtenida entre los desenlaces considerados críticos (35). Toda evidencia proveniente de opinión de expertos se consideró automáticamente como muy baja.

4.10 Extracción y síntesis

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

4.11 Formulación de las recomendaciones

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

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

4.12 Niveles de evidencia y grados de recomendación según metodología GRADE

Los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron graduadas en el presente documento de acuerdo a lo recomendado por el sistema GRADE (Tabla 1 y Tabla 2).

Tabla 1. Calidad global de la evidencia GRADE

Calificación	Juicio	Características
A	Alta 	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	Moderada 	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	Baja 	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	Muy baja 	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

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

Tabla 2. Fuerza de la recomendación GRADE

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del Grupo Desarrollador de la Guía.

5.1 Tamización

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

5.1.1 Resumen de la evidencia

Una búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) fue realizada. Luego del proceso de selección, cuatro GPC, que evidenciaron concordancia con el alcance y objetivo de la guía en desarrollo y seguimiento de la metodología GRADE, fueron incluidas.

Las dos GPC que mostraron calidad adecuada fueron revisadas en detalle con el objetivo de encontrar información relacionada con la pregunta de la presente guía, sus intervenciones y desenlaces. La GPC de la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) (44) evaluó dos de las intervenciones planteadas, citología convencional, citología en base líquida y pruebas de ADN-VPH, pero luego de encontrar la evidencia para esta última tecnología insuficiente, consideró prematuro generar recomendaciones sobre ésta, y únicamente generó recomendaciones sobre la citología, para casi todos los desenlaces de interés, excepto para el que corresponde a la estrategia de clasificación diagnóstica.

La GPC de la OMS, WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention (45), incluyó comparaciones para VIA, ADN-VPH y citología, y arrojó información para todos los desenlaces de interés a la presente GPC (45). Sin embargo, los desenlaces fueron obtenidos a través del modelamiento matemático de datos de estudios de rendimiento diagnóstico, y las recomendaciones corresponden a estrategias de tamizar-tratar.

Frente a la necesidad de explorar nueva evidencia, más enfocada en las intervenciones propuestas en la presente guía, se realizó una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas o metanálisis que evaluaran dichas estrategias de tamización, en mujeres que hayan iniciado actividad sexual. Dos revisiones sistemáticas fueron seleccionadas, pero dada la ausencia de información para algunas intervenciones y desenlaces en estas revisiones, se realizaron nuevas estrategias de búsqueda para obtener estudios primarios. En esta fase, ensayos clínicos aleatorizados fueron también seleccionados para responder esta pregunta.

5.1.2 Calidad de la evidencia

Solo dos GPC incluidas lograron puntajes superiores a 60% en los dominios de rigor en la elaboración e independencia editorial (44, 45) y en general ostentaron puntajes superiores a 70% en la totalidad de los dominios, siendo mayores que 95% en los dominios de alcance y objetivo y de claridad en la presentación. Las dos GPC que no superaron este proceso de evaluación de calidad, evidenciaron puntajes inferiores a 60% en el dominio de rigor en la elaboración (46, 47), y una de ellas también mostró baja puntuación en el de independencia editorial.

Las dos revisiones sistemáticas incluidas mostraron una calidad aceptable con AMSTAR de 8/11. Ninguna de las dos declaró el estado de publicación como criterio de inclusión ni incluyó un listado de los estudios incluidos y excluidos. Una de ellas además no declaró conflicto de intereses (48) y la otra no reportó la valoración de la probabilidad del sesgo de publicación (49).

Cuatro ensayos clínicos fueron seleccionados (50-53). El riesgo de sesgo, evaluado con la herramienta de Cochrane (Ver Anexo 6), fue bajo para los tres primeros estudios y moderado para el último. La generación de la secuencia fue bien reportada por los autores de los estudios, a excepción de uno en el que no se brindó información al respecto (53); en dos de ellos no se reporta información sobre el ocultamiento de la asignación. En general ninguno de los estudios realizó cegamiento de las participantes, debido a que no era posible por la naturaleza de las intervenciones, y debido a la aleatorización por conglomerados realizada en dos de los estudios (50, 51). En todos los estudios se realizó cegamiento de los evaluadores de los desenlaces, excepto en uno (53). Se reportaron pérdidas de aproximadamente 0% en tres estudios (50, 51, 53) y baja probabilidad de pérdida de información en otro estudio (52). Todos los estudios reportan resultados para la totalidad de los grupos comparados y se encontró bajo riesgo de otras fuentes de sesgo.

5.1.3 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	Opción más favorecida en población general: Tamización basada en pruebas de ADN-VPH y triage con citología. Opción más favorecida en poblaciones con difícil acceso: Tamización basada en pruebas rápidas de ADN-VPH y triage con inspección visual, para tratamiento inmediato. Alternativa aceptable en poblaciones con difícil acceso: Tamización basada en inspección visual sin triage, para tratamiento inmediato.	A partir de los resultados favorables en la reducción de la mortalidad y la incidencia de cáncer de cuello uterino invasivo, se determinó que las pruebas de ADN-VPH superan a las demás en términos de balance clínico. En lugares de difícil acceso, donde esta tecnología no esté disponible, los expertos señalan la importancia de tratar inmediatamente a las pacientes en las que se detecten lesiones pre-cancerosas, siendo las pruebas rápidas y la inspección visual las mejores alternativas en estas circunstancias.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Alta	La calidad de la evidencia fue baja únicamente para desenlaces de detección relativa de NIC II o mayor y NIC III o mayor, tanto de manera global, como en los análisis de sensibilidad por grupos de edad e intervalos de tamización, debido a inconsistencia muy seria. La calidad de la evidencia para los desenlaces de mortalidad e incidencia de cáncer invasivo fue alta.
Valores y preferencias	A favor de la prueba ADN-VPH	La mayoría de mujeres percibe la prueba de ADN-VPH como “mejor o más moderna”. No obstante, destacan que es crucial que el personal de salud brinde de forma personalizada información consistente, detallada y completa sobre la infección, el virus y las repercusiones de un resultado positivo, de manera que minimice la angustia y el estigma causados por el mismo. Los expertos clínicos creen además que las pacientes preferirían una prueba que requiera intervalos más largos de seguimiento.

Implicaciones de los Recursos	A favor de las pruebas ADN-VPH con triage con citología.	La evaluación económica encontró que la alternativa más costo-efectiva para la tamización del CCU en Colombia fue la prueba ADN-VPH y triage con citología cada 5 años iniciando a los 25 años. El costo por AVG adicional fue de \$8.820.980,39 menor al PIB per cápita de Colombia (\$15.008.793). Esta estrategia es costo-efectiva si el costo por prueba es inferior o igual a \$39.000; para costos mayores estas estrategias no son costo-efectivas e incluso son dominadas si el costo es superior a \$60.000. En los análisis de sensibilidad se observa que la prueba es muy costo-efectiva en la mayoría de los escenarios analizados, siendo solo dominada cuando el costo es superior al \$60.000 o la sensibilidad de la citología convencional se aproxima a la sensibilidad de la prueba de ADN-VPH. Resultados similares se observaron en los análisis de sensibilidad probabilísticos en donde las estrategias con prueba ADN-VPH con y sin triage con citología convencional o líquida fueron más costo-efectivas que las estrategias de tamización solo con citología. Para más detalles sobre el estudio ver Anexo 10.
Consideraciones de implementación	Tamización ADN-VPH 3,4 Tamización mARN-VPH 2,8 Tamización citología convencional 4,1 Tamización inspección visual 3,9 Tamización citología líquida 3,2 Tamización pruebas rápidas 3,4 Triage ADN-VPH 3,3 Triage mARN-VPH 2,8 Triage citología convencional 4,5 Triage inspección visual 4,0 Triage citología líquida 3,6	De manera similar que en la evaluación del uso de recursos, los expertos consideran que las tecnologías actualmente implementadas en el país tienen ventaja frente a las nuevas tecnologías. Entre las barreras identificadas para la implementación de las nuevas tecnologías se encuentran la necesidad de formación del recurso humano, la disponibilidad de equipos de alta tecnología, el acceso geográfico limitado, la necesidad de implementación de un programa de control de calidad, la resistencia al cambio por parte de los profesionales en el país. La principal barrera de implementación, independientemente de la tecnología, es la dificultad para la creación y puesta en marcha de un programa organizado de tamización poblacional. El uso de citología en base líquida permite que en una sola muestra se realice el test de ADN-VPH (tamización) y el triage, reduciendo la cantidad de visitas de la mujer, y mejorando la oportunidad en la emisión de resultados.

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

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

Detalles de la recomendación

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

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

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

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

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

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

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

Necesidades de investigación

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

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

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



RECOMENDACIÓN 1.2

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de citología de cuello uterino para la clasificación diagnóstica (triage) de las pacientes positivas a la tamización con pruebas de ADN-VPH, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.

Fuerte a favor

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

Detalles de la recomendación

Es aceptable el uso de citología convencional o, si está disponible, la citología en base líquida, las cuales se recomienda tomar en el mismo momento de la prueba ADN-VPH con el fin de disminuir el número de visitas; pero sólo se procesarán si la prueba de tamización es positiva.

Las mujeres positivas al triage deben ser referidas a colposcopia y biopsia según hallazgos, en unidades de patología cervical habilitadas.

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

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

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

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

Necesidades de investigación

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



RECOMENDACIÓN 1.3

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Se sugiere iniciar la tamización con pruebas de ADN-VPH a los 30 años de edad y finalizarla a los 65 años de edad, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.

Débil a favor

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

Detalles de la recomendación

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

En mujeres mayores de 65 años, la finalización de la tamización debe estar condicionada a la verificación de una prueba de tamización negativa al menos en los últimos 5 años.

Necesidades de investigación

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

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

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

Detalles de la recomendación

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

Necesidades de investigación

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

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

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

Detalles de la recomendación

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

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

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

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

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

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

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

Necesidades de investigación

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

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

Detalles de la recomendación

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

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

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

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

Necesidades de investigación

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

5.2 Inmunohistoquímica

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

5.2.1 Resumen de la evidencia

La búsqueda de la literatura encontró una revisión sistemática que responde a la pregunta (54). Adicionalmente, los expertos sugirieron una guía existente, la cual por su baja calidad metodológica fue descartada y en su lugar se incorporaron los estudios primarios relevantes al bloque de evidencia (55).

La revisión sistemática publicada por Tsoumpou et al describe el papel de los biomarcadores en la detección del cáncer de cuello uterino y su eficacia como marcadores de riesgo de progresión de las lesiones cervicales de bajo grado (NIC I) (54). De la revisión se tomaron únicamente los resultados provenientes de los 40 estudios hechos en muestras histológicas, los cuales son descriptivos. Estos estudios incluyen muestras histológicas de las zonas del ponche, bucle, zona de transformación, biopsias de cono y especímenes de histerectomía. Hubo marcada variabilidad entre los estudios en cuanto al tipo de anticuerpos utilizados y el método de tinción según la indicación de cada fabricante. Los estudios histológicos incluidos fueron aquellos que adoptaron la distribución de la tinción propuesto por Klaes o que podrían ser convertidos a este sistema de clasificación; según este sistema la distribución de positividad se define en una escala semicuantitativa de la siguiente manera:

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

Se consideró además como punto de corte positivo para inmunoreactividad de P16 el patrón difuso que incluye dos capas de células basales y parabasales e indica la transformación por VPH.

5.2.2 Calidad de la evidencia

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

La revisión sistemática presentó limitaciones de calidad debido a la no evaluación ni el reporte del riesgo de sesgos de los estudios incluidos y su consecuente inclusión en el reporte de los resultados, el no reporte de la evaluación de un posible sesgo de publicación, y el no reporte de posibles conflictos de interés.

Teniendo en cuenta que la revisión no incluyó la evaluación de riesgo de sesgos para los estudios primarios, se procedió a la descarga y evaluación de éstos mediante la herramienta SIGN para pruebas diagnósticas. La calidad global de los estudios fue aceptable. Las principales limitaciones de los estudios fueron: la inclusión de población distinta a la población objeto de la pregunta de la guía, la incertidumbre del cegamiento del personal en la medición de la prueba índice respecto a los resultados del estándar de referencia, la incertidumbre del tiempo transcurrido entre la medición del estándar de referencia y la prueba índice. En menor frecuencia, otras limitaciones encontradas fueron: la incertidumbre sobre el muestreo de la población, las exclusiones inapropiadas, el uso de metodologías de casos y controles y la incertidumbre sobre la similitud de la interpretación y reporte de los resultados en comparación con lo reportado en la práctica.

5.2.3 De la evidencia a la recomendación

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

Consideraciones de implementación	Ambas pruebas obtuvieron un promedio de 2.6 en la encuesta a los expertos	Entre las barreras identificadas por los expertos se encuentran la poca disponibilidad de la tecnología en el país, la infraestructura requerida para su uso, la no inclusión en el plan de beneficios y la baja estandarización en cuanto al uso e interpretación de los resultados de las pruebas.
Síntesis	La incertidumbre sobre los resultados en desenlaces clínicos, la muy baja calidad de la evidencia, el alto uso de recursos y la difícil implementación de las tecnologías justifican una recomendación fuerte en contra.	

RECOMENDACIÓN 2.1



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

Se sugiere usar las pruebas p16 y Ki67 para el diagnóstico diferencial de lesiones precancerosas de cuello uterino, únicamente en las siguientes situaciones:

- Cuando se requiere un diagnóstico diferencial entre lesión de alto grado (NIC II o NIC III) y un imitador de pre-cáncer.
- Cuando se requiere un diagnóstico diferencial entre una lesión de bajo grado y una de alto grado.
- En caso de desacuerdo de expertos en la interpretación de la histología cuando el diagnóstico diferencial incluye una lesión precancerosa.

Detalles de la recomendación

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

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

Necesidades de investigación

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

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

5.3 Mujeres hysterectomizadas por patología no maligna

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

5.3.1 Resumen de la evidencia

Para 1996 se realizó una revisión de la literatura existente sobre la efectividad del cribado con citología después de hysterectomía por patología benigna; se incluyeron para análisis 21 estudios (3 casos y controles, 2 de cohorte y 13 series de casos). Se concluyó que no existía evidencia sólida para recomendar el uso rutinario de la citología en mujeres con hysterectomía previa (56).

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en 8 bases de datos electrónicas con el fin de identificar y resumir la evidencia existente sobre la efectividad de la citología vaginal en mujeres con hysterectomía previa; los criterios de selección fueron estudios primarios donde se les hubiera realizado seguimiento con citología de cúpula vaginal luego de la cirugía. De 441 referencias revisadas solo 19 estudios cumplían los criterios de búsqueda, pero la calidad era bastante heterogénea, en especial si se considera que algunos de ellos habían sido publicados hasta 40 años antes de esta revisión. De los estudios de mejor calidad se recopilieron 11659 hysterectomías: 6543 por patología benigna, 76 por NIC I/II y 5037 por NIC III. De las 6543 pacientes con antecedente de cirugía por enfermedad benigna, 1,8% (117 mujeres) reportaron citologías anormales, en 8 (0,12%) se encontraron anomalías en las biopsias, pero no se identificó cáncer invasor. En las pacientes seguidas por NIC I y II se reportaron anomalías en 3,1% de los extendidos, con 1,3% de biopsias con lesiones pero ningún cáncer vaginal. En el grupo de mujeres con hysterectomía previa por NIC III, un 14,1% presentaron anomalía en la citología y 1,7% en la biopsia y solo se detectó un caso de cáncer vaginal (0.03%). No obstante la evidencia recopilada, no les fue posible realizar meta-análisis por la calidad de los datos y los seguimientos incompletos (57).

5.3.2 Puntos de buena práctica

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

RECOMENDACIÓN
3.1



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

No se recomienda continuar la tamización para cáncer de cúpula vaginal en las mujeres de cualquier edad que hayan sido sometidas a histerectomía por patología benigna, y que no tengan antecedente de patología cervical (NIC II o mayor).

Nota: esta pregunta fue establecida como punto de buena práctica clínica en la fase de desarrollo de la guía debido a la baja variabilidad en la práctica y la ausencia de controversia, dentro del grupo de expertos clínicos participantes.

5.4 Tratamiento de lesiones intraepiteliales

5.4.1 Manejo de lesión de bajo grado (NIC I)

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

5.4.1.1 Resumen de la evidencia: lesión de bajo grado

Se encontraron dos revisiones sistemáticas de estudios observacionales que responden la pregunta.

5.4.1.2 Calidad de la evidencia

La primera revisión sistemática, publicada por Martin-Hirsch et al incluyó 29 ensayos clínicos que comparaban diferentes técnicas de tratamiento de lesiones intraepiteliales (58). De todos los estudios incluidos, únicamente cuatro tenían información disponible del subgrupo de NIC I, los cuales fueron meta-analizados. Los estudios tienen riesgo de sesgos desconocidos en casi todos los dominios de evaluación y presentan imprecisión muy seria debido al tamaño de los subgrupos, haciendo que la evidencia del bloque haya sido evaluada como baja.

La segunda revisión sistemática, publicada por Jin et al (59) resumió 26 estudios observacionales, cuatro de ellos prospectivos, en los que se evaluaron los efectos adversos de tipo reproductivo luego del tratamiento de NIC o cáncer de cuello uterino con LEEP, comparado con no tratamiento. El diseño del estudio, sumado a una evidencia indirecta importante, hizo que la calidad de la evidencia del bloque haya sido calificada como muy baja.

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

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO		RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	En contra de tratar una lesión de bajo grado (NIC I) por primera vez. A favor de tratar una lesión de bajo grado (NIC I) persistente.		Los efectos adversos de tratar una lesión de bajo grado (NIC I) superan a los beneficios, teniendo en cuenta el porcentaje de regresión espontánea de este tipo de lesiones. En el caso de las lesiones persistentes, al ser diferente la historia natural de la enfermedad, se consideró relevante tratar bajo circunstancias específicas.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja		La evidencia para el manejo de lesiones de bajo grado (NIC I) es de muy baja calidad por imprecisión muy seria para el desenlace persistencia. Las recomendaciones generadas para NIC I persistente se basan en consenso de expertos.
Valores y preferencias	Alta variabilidad		Las preferencias varían de acuerdo al grado de conocimiento de la mujer sobre la historia natural de la enfermedad. Las mujeres que no reciben información satisfactoria sobre el bajo riesgo de progresión prefieren el tratamiento sobre el seguimiento, debido a la ansiedad generada por el diagnóstico y el temor a desarrollar cáncer (dada la fuerte conexión percibida entre cáncer y muerte). Por otro lado, pacientes bien informadas podrían superar dicha ansiedad y aceptar el seguimiento. En cuanto a los diferentes procedimientos, las mujeres parecen valorar por igual los efectos adversos y el riesgo de progresión, prefiriendo los procedimientos que minimicen ambos desenlaces.
Uso de recursos	LLETZ 3.4 LEEP 3.3 Conización 3.3 Procedimientos ablativos 3.5 Seguimiento 3.8		Los expertos consideraron que todas las alternativas son aproximadamente equivalentes en términos de uso de recursos, siendo el seguimiento a las lesiones la opción más favorecida.
Consideraciones de implementación	LLETZ 4.1 LEEP 4.0 Conización 3.8 Procedimientos ablativos 4.1 Seguimiento 4.0		Los expertos señalaron problemas de acceso a las tecnologías y requerimientos de capacitación de los profesionales que realizan los tratamientos como principales dificultades. En puntajes todas las alternativas se consideraron equivalentes.

Síntesis	Los expertos consideraron que, en el caso de una lesión de bajo grado (NIC I) diagnosticada por primera vez, el balance clínico es suficiente para emitir una recomendación fuerte en contra. En el caso de NIC I persistente, los expertos basaron la decisión en otras consideraciones propias de la paciente. Dada la falta de evidencia, la recomendación emitida fue débil a favor.
----------	--

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

5.4.2 Lesión de bajo grado persistente

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

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

Detalles de la recomendación

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

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

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

Necesidades de investigación

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

5.4.3 Lesión de alto grado (NIC II-III)

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

5.4.3.1 Resumen de la evidencia: lesión de alto grado

Para los desenlaces de efectividad y algunos de efectos adversos la revisión sistemática de Martin-Hirsch et al (58) incluyó estudios de intervención realizados en población tratada por una lesión intraepitelial, cuatro de ellos con un análisis de subgrupos específicos para NIC II y NIC III. Para los desenlaces de seguridad obstétricos la revisión de Jin et al (59) incluyó estudios observacionales de pacientes tratadas por NIC de cualquier grado así como de cáncer de cuello uterino, sin realizar análisis por subgrupos.

5.4.3.2 Calidad de la evidencia

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

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

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de tratar con técnicas escisionales	Pese a la evidencia hallada sobre los efectos adversos, el panel consideró que las ventajas de tratar una lesión de alto grado (NIC II - III) superan los potenciales daños. Los resultados de efectividad favorecen los procedimientos escisionales, sin encontrarse diferencias al compararse entre sí.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Baja	La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a que esta fue la peor evaluación obtenida por un desenlace crítico. La calificación baja se debió a imprecisión muy importante que disminuyó la confianza en los resultados.
Valores y preferencias	Alta variabilidad	La paridad determina la preferencia de las pacientes sobre los procedimientos a elegir: cuando hay paridad satisfecha las mujeres prefieren los procedimientos que maximicen la curación. Los expertos manifiestan que las pacientes suelen solicitar cirugías radicales ante el diagnóstico, probablemente debido al temor de desarrollar cáncer. Una información adecuada por parte del ginecólogo oncólogo sobre los diferentes procedimientos (efectividad y efectos adversos) permitiría orientar a la paciente hacia la elección de alternativas más conservadoras, siempre y cuando se garantice el resultado oncológico. Por otro lado, cuando no hay paridad satisfecha, el riesgo de complicaciones obstétricas en futuras gestaciones es el desenlace de principal interés, seguido por la curación.
Uso de recursos	LLETZ 3.4 LEEP 3.3 Conización 3.3 Procedimientos ablativos 3.5 Histerectomía 1.7	Aunque la evidencia evaluó los procedimientos con láser, el panel consideró que esa tecnología aún no se encuentra disponible en el país de forma suficiente como para justificar una recomendación, alegando costos de implementación adicionales. Los expertos consideraron que todas las alternativas son aproximadamente equivalentes en términos de uso de recursos, siendo la histerectomía la menos viable.

Consideraciones de implementación	LLETZ	4.1	Aunque la evidencia evaluó los procedimientos con láser, el panel consideró que esa tecnología aún no se encuentra disponible en el país de forma suficiente como para justificar una recomendación. Los expertos señalaron problemas de acceso a las tecnologías y requerimientos de capacitación de los profesionales que realizan los tratamientos como principales dificultades. En puntajes todas las alternativas se consideraron similares, excepto por histerectomía considerada menor. Una barrera adicional del cono con bisturí es la necesidad de hospitalizar la paciente.
	LEEP	4.0	
	Conización	3.8	
	Procedimientos ablativos	4.1	
	Histerectomía	3.3	

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

Detalles de la recomendación

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

El hallazgo de una lesión con compromiso extenso de vagina es la principal condición de base que justifica considerar la histerectomía como tratamiento de una lesión de alto grado (NIC II - III). La existencia de dificultades técnicas

insalvables para realizar cualquier procedimiento escisional (incluyendo cono con bisturí) con franca amenaza a la oportunidad de atención en caso de remitir a la paciente a otro centro asistencial, también justifican considerar la histerectomía como opción terapéutica, siempre y cuando esté disponible y sea realizada por personal capacitado.

Consideraciones de subgrupos

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

Necesidades de investigación

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

5.4.4 Seguimiento pos-tratamiento de una lesión de alto grado

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

5.4.4.1 Resumen de la evidencia

Se encontró una revisión sistemática publicada por Kocken et al (60), la cual abarcó 8 estudios de cohorte prospectivas que evaluaron diferentes pruebas de seguimiento contra un estándar de oro histológico, seis meses después del tratamiento.

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

5.4.4.2 Calidad de la evidencia

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

5.4.4.3 De la evidencia a la recomendación: seguimiento post-tratamiento de una lesión de alto grado

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de seguimiento con prueba de ADN-VPH	El rendimiento de las pruebas de ADN-VPH comparado con la citología la hacen la mejor opción en términos de balance clínico. No obstante, los expertos enfatizaron que el seguimiento debe hacerse en mujeres con márgenes operatorios negativos. El panel no llegó a un consenso sobre la conducta a tomar en caso de márgenes positivos.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Baja	La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al diseño de los estudios que hacen parte del bloque de evidencia.
Valores y preferencias	A favor de la prueba de ADN-VPH	Al igual que en el escenario de tamización, las mujeres prefieren las pruebas de ADN-VPH sobre la citología. No obstante, la ansiedad generada por una potencial persistencia de la enfermedad podría motivar a las pacientes a buscar controles más frecuentes, lo que actuaría en contra del esquema propuesto para las pruebas de ADN-VPH.
Uso de recursos	A favor de la citología	Aunque en la encuesta pre-consenso los expertos consideraron que la citología era la alternativa con menor impacto en los recursos, es probable que una evaluación económica favorezca la prueba ADN-VPH así como ocurrió en el escenario de tamización.
Consideraciones de implementación	A favor de la citología	La infraestructura para la citología es más disponible en el país que la de la prueba ADN-VPH, la cual requiere equipo e insumos especializados.
Síntesis	A pesar de no ser favorecida por las consideraciones de recursos e implementación, el balance clínico en términos de una mayor detección de pacientes con persistencia o progresión, justifica una recomendación débil a favor de las pruebas ADN-VPH.	

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

Detalles de la recomendación

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

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

Necesidades de investigación

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

5.5 Adenocarcinoma in situ

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

5.5.1 Resumen de la evidencia

Para responder esta pregunta, una búsqueda de GPC fue realizada, seleccionando la GPC de la OMS, publicada en 2014. Sobre tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical 2-3 y adenocarcinoma in situ, esta GPC reporta evidencia sobre la comparación LLETZ versus bisturí frío, intervenciones de interés para la presente guía. Para responder a la pregunta de adenocarcinoma

in situ, la OMS realizó una búsqueda en Embase y Medline, que arrojó un total de 3888 estudios, 50 revisados a texto completo y 13 finalmente incluidos (61).

Dada la ausencia de evidencia para otras intervenciones de interés como traquelectomía, braquiterapia e histerectomía, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura dirigida a revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados, encontrándose 433 estudios que fueron tamizados por 3 revisores, dos expertos clínicos y un metodólogo, sin encontrar evidencia que evaluara dichas intervenciones.

Como fuente adicional, una revisión sistemática fue referida por un experto clínico y fue evaluada y revisada en detalle respecto al interés de la pregunta (62).

5.5.2 Calidad de la evidencia

La calidad de la GPC fue adecuada, por lo que fue seleccionada dentro de este proceso. La mayoría de los puntajes del AGREE II estuvieron por encima de 80%, excepto para el dominio de aplicabilidad, en donde el puntaje fue de 56%.

La revisión sistemática incluida mostró una muy baja calidad, con un AMSTAR de 1/11. Solo se consideró cumplido el planteamiento a priori y adecuado de la pregunta de investigación (62). Debido a la calidad inadecuada, y frente a la ausencia de otra evidencia, los estudios primarios que hicieron parte de esta revisión fueron extraídos e incorporados como evidencia por aparte.

5.5.3 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de la conización clásica	La evidencia mostró una ventaja a favor de la conización clásica en el desenlace márgenes positivos. Los resultados en otros desenlaces no fueron concluyentes.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia fue muy baja debido al diseño de los estudios (descriptivos), así como a imprecisión importante.
Valores y preferencias	Alta variabilidad	Al igual que en el escenario de lesión escamosa de alto grado, la paridad determina la preferencia de las pacientes sobre los procedimientos a elegir: cuando hay paridad satisfecha las mujeres prefieren los procedimientos que maximicen la curación. En el contexto específico del adenocarcinoma in situ, el conocimiento de un peor pronóstico asociado a esta lesión haría que las pacientes prefieran las opciones radicales. Por otro lado, cuando no hay paridad satisfecha, el riesgo de complicaciones obstétricas en futuras gestaciones es el desenlace de principal interés, seguido por la curación.

Uso de recursos	LLETZ 3.4 LEEP 3.3 Conización 3.3 Procedimientos ablativos 3.5 Histerectomía 1.7 Braquiterapia 1.7	Los expertos consideraron que las distintas intervenciones son similares en costos, excepto por histerectomía y braquiterapia. Aunque no se vio reflejado en los puntajes, la conización clásica requiere sala de cirugía y anestesia, lo que la hace más costosa que las alternativas de asa.
Consideraciones de implementación	LLETZ 4.1 LEEP 4.0 Conización 3.8 Procedimientos ablativos 4.1 Histerectomía 3.3 Braquiterapia 2.8	Los procedimientos ablativos y los escisionales con asa fueron identificados como aquellos más fáciles de implementar, seguidos por la conización clásica (que tiene una barrera adicional por el requerimiento de anestesia y sala de cirugía). La histerectomía y la braquiterapia fueron las menos favorecidas en este dominio. La conización clásica permite un estudio patológico detallado de los márgenes de sección a comparación de las otras técnicas, en donde el efecto térmico puede dificultar la interpretación del patólogo.
Síntesis	A pesar de las dificultades en la implementación y el mayor uso de recursos, el impacto en los márgenes de resección fue considerado por el panel como criterio suficiente para justificar una recomendación a favor de la conización clásica, debido al peso dado al riesgo de recaída derivado de los márgenes positivos. El cono con bisturí frío se consideró equivalente al LEEP en eficacia, pero el primero fue preferido por el panel debido a que este permite un estudio patológico detallado de las márgenes de resección, aspecto crucial para la conducta subsecuente y el pronóstico. No obstante, el panel enfatizó que, a pesar de la falta de evidencia directa, la histerectomía sigue siendo el manejo estándar en nuestro medio dado el alto riesgo de enfermedad residual posterior a una conización, incluso con márgenes negativos. Por ende, la conización debe reservarse a aquellos casos en donde la mujer desee conservar su fertilidad, siempre y cuando los márgenes de sección y el raspado endocervical sean negativos para neoplasia.	

 RECOMENDACIÓN 5.1	Se sugiere usar conización diagnóstica con bisturí más raspado del endocérnix residual para orientar el manejo de mujeres con sospecha de adenocarcinoma in situ; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Se sugiere hacer histerectomía abdominal total para el manejo de mujeres con adenocarcinoma in situ y paridad satisfecha; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.

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

Detalles de la recomendación

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

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

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

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

Necesidades de investigación

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

5.6 Tratamiento de NIC en mujeres embarazadas

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

5.6.1 Resumen de la evidencia

Dentro de las GPC evaluadas se encontraron dos recomendaciones sobre esta población de estudio en la guía de práctica clínica de la OMS (63), evaluada como una guía de calidad aceptable de acuerdo con el sistema AGREE II. Esta guía sugiere diferir la crioterapia hasta después del embarazo, pero sugiere iniciarla en mujeres en quienes el estatus de embarazo es desconocido o en quienes no hay evidencia clínica de embarazo. Estas recomendaciones son condicionales con niveles de evidencia muy bajos, provenientes de estudios observacionales, con comparaciones indirectas (pacientes con carcinoma ductal in situ), algunos sin grupos de comparación y con estimaciones del efecto imprecisas.

Por lo tanto, se realizó una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas o metanálisis que evaluaran procedimientos de escisión, ablativos o métodos de observación y seguimiento en mujeres embarazadas con lesión intraepitelial escamosa de alto y bajo grado. Dada la ausencia de estudios relevantes se realizó la misma estrategia de búsqueda para obtener estudios primarios.

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

5.6.2 Calidad de la evidencia de estudios primarios

Fueron seleccionados 7 estudios (64-69) y una guía de práctica clínica. Aunque uno de los estudios es presentado en su metodología como caso control (65), es en realidad una serie de casos retrospectiva. Estos estudios presentan la experiencia de distintas instituciones en las que se ha abordado el manejo y/o seguimiento de mujeres embarazadas con diagnóstico de NIC; por lo tanto las preguntas y objetivos abordados por estos estudios se centran en la descripción de la frecuencia de NIC en estos pacientes, aunque algunos de ellos determinan la progresión, persistencia o recurrencia las NIC, sin ser estos sus objetivos principales (no presentados aquí por no ser considerados dentro de la estrategia PICO de la presente guía de práctica clínica).

Estos estudios fueron elaborados con tamaños de muestras entre 26 y 253 mujeres embarazadas, con edades entre 17 y 42 años, edades gestacionales entre 8 y 32 semanas y seguimientos hasta el nacimiento o hasta 2 años

después del parto. La mayoría no realiza comparaciones, excepto el estudio de He et al., 2013 (65) en el que se incluye un grupo de mujeres con cervicitis. Los estudios fueron realizados en China, Alemania, Italia, Estados Unidos, Brasil y Dinamarca. Las intervenciones realizadas fueron citología y colposcopia, test de ADN-VPH, extirpación amplia con asa de la zona de transformación, conización y cirugía con alta frecuencia.

5.6.3 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor del seguimiento	El balance clínico tuvo en cuenta las consecuencias negativas sobre el embarazo de las intervenciones, concluyendo que la mejor opción es realizar un seguimiento cuidadoso, tratando de forma inmediata únicamente ante hallazgos de lesión infiltrante o alta sospecha de la misma.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja debido al diseño del bloque de evidencia encontrado (estudios descriptivos retrospectivos). Las recomendaciones generadas se basan en consenso de expertos.
Valores y preferencias	A favor del seguimiento	Los expertos clínicos afirman que la mayoría de las mujeres prefiere continuar con su gestación y optarían por las intervenciones que minimicen el riesgo de complicaciones obstétricas en el curso de la gestación.
Uso de recursos	LLETZ 3.4 LEEP 3.3 Conización 3.3 Procedimientos ablativos 3.5 Seguimiento 3.8	Los expertos consideraron que todas las alternativas son aproximadamente equivalentes en términos de uso de recursos, siendo el seguimiento a las lesiones la opción más favorecida.
Consideraciones de implementación	LLETZ 4.1 LEEP 4.0 Conización 3.8 Procedimientos ablativos 4.1 Seguimiento 4.0	Los expertos señalaron problemas de acceso a las tecnologías y requerimientos de capacitación de los profesionales que realizan los tratamientos como principales dificultades. En puntajes todas las alternativas se consideraron equivalentes.

Síntesis	El balance clínico, el uso de recursos y las consideraciones de implementación favorecen el seguimiento de las pacientes en circunstancias especiales. No obstante, la calidad de la evidencia y la variabilidad de las preferencias justifican recomendaciones débiles. Las recomendaciones en contra fueron motivadas por la consideración del panel de que el riesgo de complicaciones obstétricas excede los beneficios de las intervenciones. Las recomendaciones a favor, todas condicionadas, se basan en que los beneficios de las intervenciones superan el riesgo de complicaciones obstétricas de las mismas en esos casos específicos.
----------	--

RECOMENDACIÓN 6.1	Se sugiere remitir a colposcopia después del primer trimestre del embarazo a las pacientes con citologías ASC-US y test de VPH positivo, ASC-H o mayor; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

 RECOMENDACIÓN 6.2	No se sugiere remitir a colposcopia a pacientes embarazadas menores de 25 años tamizadas por fuera del programa regular en quienes se sospeche una lesión de bajo o alto grado, excepto cuando hay sospecha citológica o clínica de carcinoma; con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

 RECOMENDACIÓN 6.3	Se sugiere realizar biopsia en mujeres embarazadas únicamente ante los hallazgos de cambios mayores (sospecha de lesión de alto grado (NIC II - III) o infiltración); con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

RECOMENDACIÓN 6.4	No se sugiere realizar biopsia endocervical de rutina en las mujeres embarazadas con el fin de disminuir complicaciones obstétricas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

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

5.7 Lesión de bajo grado (NIC I) en mujeres post-menopáusicas

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

5.7.1 Resumen de la evidencia

Se realizó una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas de la literatura o metanálisis que evaluaran procedimientos de escisión, ablativos, histerectomía o métodos de observación y seguimiento en mujeres postmenopáusicas con resultado de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC I). Dada la ausencia de estudios

relevantes se realizó la misma estrategia de búsqueda para obtener estudios primarios; tampoco se encontraron estudios relevantes.

5.7.2 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de hacer seguimiento con pruebas ADN-VPH	El grupo de expertos balanceó los efectos de los resultados falsos positivos y falsos negativos y se inclinó por un abordaje conservador de estas pacientes con pruebas de ADN-VPH que orienten las acciones posteriores.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La recomendación se basa enteramente en consenso de expertos.
Valores y preferencias	A favor de intervención	Los expertos clínicos creen que en este escenario donde la paridad ya no es una variable a tener en cuenta, los efectos psicosociales del diagnóstico y el temor a desarrollar cáncer podrían motivar a las pacientes a elegir procedimientos terapéuticos no conservadores (histerectomía) sobre los esquemas de seguimiento. Una información adecuada por parte del ginecólogo oncólogo sobre los diferentes procedimientos (efectividad y efectos adversos) permitiría orientar a la paciente hacia la elección de alternativas más conservadoras, siempre y cuando se garantice el resultado oncológico.
Uso de recursos	LLETZ LEEP Conización Histerectomía Procedimientos ablativos Seguimiento 3.4 3.3 3.3 1.7 3.5 3.8	Los expertos opinaron que todas las alternativas son aproximadamente equivalentes en términos de uso de recursos, excepto por histerectomía que se consideró la opción de mayor uso de recursos. La opción más favorecida, basada en la información en tamización, es hacer pruebas de ADN-VPH.

Consideraciones de implementación	LLETZ 4.1 LEEP 4.0 Conización 3.8 Histerectomía 3.3 Procedimientos ablativos 4.1 Seguimiento 4.0	Los expertos señalaron problemas de acceso a las tecnologías y requerimientos de capacitación de los profesionales que realizan los tratamientos como principales dificultades. Histerectomía y conización salieron menos favorecidos mientras que el seguimiento, los procedimientos ablativos, el LLETZ y el LEEP fueron mejor puntuados.
Síntesis	El balance clínico y la percepción de los expertos sobre la razón de costo-efectividad favorece el uso de las pruebas de ADN-VPH para la identificación y seguimiento de las pacientes postmenopáusicas con lesión intraepitelial. No obstante, la presencia de algunas barreras de implementación y particularmente la ausencia de la evidencia justifican la emisión de puntos de buena práctica clínica.	

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

Detalles de la recomendación

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

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

para este grupo de edad.

Necesidades de investigación

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

6. IMPLEMENTACIÓN

6.1 La implementación de la guía de práctica clínica

Las guías de práctica clínica (GPC) son instrumentos que tienen como objetivo reducir la variabilidad de los procesos de la atención médica, evitar la ejecución de procedimientos inefectivos o inadecuados o promover un control del gasto en salud. Las guías de práctica clínica permiten a los actores de la salud escoger las estrategias más apropiadas para la tamización, el diagnóstico o el tratamiento de una condición particular pues están basadas en evidencia científica, son acordes con las condiciones clínicas y con los contextos sociales. Está demostrado que la sola existencia de una guía de práctica clínica basada en la evidencia no implica que efectivamente sea aplicada en la forma correcta. En este sentido, los grandes retos en la implementación se relacionan con aumentar el conocimiento, cambiar actitudes y comportamientos de los servicios de salud para modificar los resultados (70).

El presente capítulo presenta los antecedentes de implementación de guías de práctica clínica en tamización de cuello uterino en otros países de la Región, los actores más importantes que deben estar involucrados como equipo mediante un trabajo articulado para la implementación de las recomendaciones generadas. Igualmente se incluye el análisis de las barreras sobre la implementación basado en experiencia piloto en Colombia (71), las recomendaciones trazadoras basadas en la priorización de recomendaciones, las barreras específicas para estas recomendaciones y algunos indicadores para hacer seguimiento a la implementación. Para conocer el detalle del capítulo de implementación consulte la Guía completa.

6.2 Antecedentes de implementación de guías de práctica clínica en tamización de cuello uterino

En la región, pocos países han iniciado la tamización con pruebas VPH; estos países son Estados Unidos, México y Argentina. Estados Unidos fue el país que más tempranamente introdujo la tamización con VPH de manera paralela con la citología (Co-testing) en mujeres mayores de 30 años con un intervalo cada tres años; esto significa que en la tamización primaria se toman conductas no solo con el resultado de la prueba de VPH sino también en relación con el resultado de la citología. Es importante resaltar que este protocolo es diferente a la recomendación de la presente GPC, pues aunque se recomienda la toma paralela de las pruebas (VPH y citología en la misma visita), solamente se procesa la citología de aquellas mujeres que tienen prueba primaria de VPH positiva. El análisis retrospectivo realizado en el estudio de tamización en Kaiser, Estados Unidos que incluyó a 330,000 mujeres, encontró que el cotest incrementa de manera marginal la tasa de detección de NIC3+ lo cual no añade ventajas a la tamización primaria con VPH (72). En esta país, en el año 2012, la American Cancer Society (ACS), la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) y la American Society for Clinical Pathology (ASCP) U.S. Preventive Services Task Force, estuvieron de acuerdo en que la tamización podía realizarse mediante cotesting cada cinco años o con citología

cada tres años. Esta guía fue descalificada por el grupo desarrollador de la Guía colombiana por no cumplir el puntaje necesario de rigor metodológico. Igualmente en Estados Unidos se ha encontrado no adherencia a las recomendaciones como es la práctica de la prueba en mujeres menores de 30 años (73). Esta situación incrementa los riesgos potenciales para las mujeres por una sobre detección de infecciones transitorias en mujeres de bajo riesgo a desarrollar cáncer.

En México, a pesar de las bajas tasas de cobertura de citología vaginal (~30%), se ha observado un descenso de las tasas de mortalidad por cáncer de cuello de útero durante los últimos 20 años, relacionado con la disminución de las tasas de natalidad, una mejoría en la calidad de vida y en los diferentes componentes y estrategias de los programas de salud pública (74). Este país cuenta con una política nacional de prevención primaria y secundaria para cáncer de cuello uterino que incluye la vacunación y la tamización primaria con pruebas de VPH y la citología como técnica de clasificación de mujeres positivas. En este país se han introducido 12 laboratorios automatizados que garantizan la centralización del procesamiento de las pruebas (73). La implementación nacional de la tamización se logró luego de analizar la experiencia en estudios piloto demostrativos (75). En este país igualmente se ha estudiado el rendimiento de la autotoma y los resultados han sido recomendados para mejorar la cobertura alcanzada en los servicios de salud (76), particularmente en zonas rurales y de alta concentración de población indígena.

Argentina ha iniciado la introducción de las pruebas de tamización con VPH mediante el desarrollo de un programa piloto de tamización (77). La experiencia se implementó dentro del sector público y con base en la decisión política el gobierno está en capacidad de comprar las pruebas para ofrecerlas de manera gratuita a la población de mujeres. Igualmente ha promovido la implementación de laboratorios centralizados. En este sentido la implementación ha sido exitosa y ha mostrado una tasa de detección de lesiones pre-neoplásicas superior a lo alcanzado con la experiencia previa con citología. Con base en las experiencias y de acuerdo con la evidencia disponible así como las ventajas de la tamización con VPH, Argentina ha iniciado la tamización en otras tres provincias. Igualmente en este país se ha promovido la autotoma.

En otros países de la región se encuentran aquellos que consideran necesario continuar la tamización con citología y, por otro lado, aquellos que se encuentran frente a los dilemas y retos que implica la introducción de nuevas tecnologías, como lo reportado en Chile (78). En este país, la implementación de programas de tamización basados en pruebas de VPH aún no se ha realizado; en este país se ha registrado un descenso significativo en la mortalidad por cáncer de cuello uterino el cual se explica, por algunos, por el uso de la citología y, por otros, por los cambios alcanzados en el desarrollo económico y social de la población.

En la región, las técnicas de inspección visual se han implementado en Perú y Colombia en donde se ha evaluado el rendimiento de esta prueba (78,79). Luego de aprobada su eficacia por estudios internacionales (80) y promovida por la OPS (81), esta estrategia se ha difundido como otra alternativa de

tamización en el mundo. Organizaciones no gubernamentales como es PATH, una organización internacional sin ánimo de lucro, que promueven la salud, especialmente entre las mujeres, mediante la introducción de estrategias innovadoras y tecnologías apropiadas de acuerdo con los contextos, ha promovido igualmente la implementación de esta estrategia. PATH en colaboración con JHPIEGO, entidad adscrita a la Universidad de John Hopkins (Johns Hopkins Program for International Education in Gynecology and Obstetrics), desarrolló una estrategia educativa presencial que garantiza que los profesionales del primer nivel de atención adquieran las competencias para la tamización y el tratamiento inmediato, en un periodo de una semana, mediante un curso teórico-práctico. Esta estrategia se difundió gracias al trabajo con la Escuela Latinoamericana para el control del Cáncer de cuello uterino con sede en Lima, Perú la cual se convirtió en el centro de capacitación en esta técnica. Colombia participó en este proceso y con base en la experiencia adelantada en este país se inició un proyecto piloto demostrativo (78) y una experiencia de implementación en cinco regiones de Colombia. Actualmente las tres entidades han establecido una estrategia de educación para la Región (82).

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

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

De acuerdo con el Manual de implementación definido por el Ministerio de Salud y Protección Social (83) se consideraron los siguientes actores y sus respectivas responsabilidades:

6.3.1 Ministerio de Salud

- Actualizar la Resolución 412 de 2000 que establece los criterios para la tamización de cáncer de cuello uterino y otros instrumentos reglamentarios relacionados con la tamización, el cumplimiento de metas, cobertura, seguimiento a mujeres positivas y control de calidad de las pruebas.
- Adelantar ante el INVIMA los trámites necesarios para garantizar la revisión y aprobación de pruebas de VPH en el mercado, que cuenten con criterios de calidad y validez clínica.
- Incorporar a los procesos de habilitación y acreditación de las instituciones de salud, el cumplimiento de los requisitos para la incorporación de las recomendaciones como es la centralización de los laboratorios de citología y de procesamiento de pruebas de VPH con un número mínimo de muestras procesadas al año e indicadores de calidad.
- Revisar la reglamentación disponible en el país respecto a los procedimientos

que se realizan según niveles de atención, como es la autorización del tratamiento de lesiones preneoplásicas mediante el uso de crioterapia, en los servicios de tamización para cáncer de cuello uterino en las zonas remotas del país que no cuenten con acceso fácil a los servicios de salud.

- Establecer mecanismos de recolección y procesamiento de datos que permitan calcular los indicadores de seguimiento de la implementación.
- Incorporar los datos necesarios en el sistema de información SISPRO con las responsabilidades de cada uno de los actores del sistema en la obtención de los mismos.

6.3.2 Instituto de Evaluación de Tecnologías en salud IETS

- Desarrollar estrategias y herramientas que permitan disseminar y monitorear la implementación de la GPC.
- Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de adopción e implementación en los diferentes niveles de atención y de acuerdo con las regiones.
- Brindar asistencia técnica a diferentes actores del SGSSS, para favorecer la implementación exitosa de las GPC.
- Participar en procesos de ajuste institucional dirigidos hacia la implementación exitosa de las GPC.
- Diseñar o acompañar el diseño y la realización de estudios que permitan generar evidencia sobre las mejores prácticas de implementación de GPC en el país.
- Registrar los avances y el estado actual de la implementación de las GPC, en asocio con el Ministerio de Salud y Protección Social.

6.3.3 Instituto Nacional de Cancerología

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

6.3.4 Instituto Nacional de Salud

- Elaborar las directrices y coordinar con las Entidades Territoriales del país, para desarrollar las actividades del control de calidad externo de la citología y de las pruebas de VPH, utilizadas por el departamento para la detección temprana del cáncer del cuello uterino.

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

6.3.5 Dirección Territorial en Salud DTS

- Diseñar y ejecutar el plan de implementación local de las GPC.
- Implementar las GPC según el plan establecido para el inicio de la contratación de los prestadores de servicios de salud que tienen implementada las pruebas de tamización con VPH.
- Revisar y ajustar los sistemas de información del prestador de servicios de salud de acuerdo con los estándares e indicadores de implementación propuestos en las GPC.
- Brindar asistencia técnica y vigilar el cumplimiento de la GPC en los municipios / localidades.
- Capacitar al personal de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios –EAPB, ESE y prestadores de servicios de salud del departamento y distrito en el presente.
- Brindar asistencia técnica a los municipios en la implementación, monitoreo y seguimiento de la GPC y en control de calidad externo de las técnicas de inspección visual, utilizadas en aquellas regiones en donde se implementa la detección temprana del cáncer del cuello uterino.
- Realizar de forma continua y permanente todas las actividades dirigidas al control de calidad externo a las diferentes pruebas de tamización, para la detección temprana del cáncer de cuello uterino, que son realizadas en su departamento/distrito.
- Velar por el cumplimiento de las metas establecidas en el Plan Decenal para el control del Cáncer 2012-2021, con respecto a la línea estratégica referente a la detección temprana del cáncer.

6.3.6 Empresas Promotoras de Salud EPS

- Diseñar y ejecutar planes de incentivos para instituciones y personal que contribuya con la implementación efectiva de las GPC.
- Promover la conformación y la articulación de las instituciones prestadoras de servicios de salud de diferentes niveles de atención, para garantizar el continuum de la atención desde la tamización hasta el tratamiento.
- Disminuir o evitar las barreras administrativas y las autorizaciones parciales a las mujeres positivas a la tamización para cáncer de cuello uterino que requieren diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Garantizar el seguimiento de mujeres positivas.
- Establecer contratos para la atención de la población afiliada con prestadores de servicios de salud que garanticen la centralización de los procedimientos de laboratorio y diagnóstico de lesiones preneoplásicas.

- Implementar el presente lineamiento y prestar asesoría a su red de servicios para desarrollar adecuadamente todas las estrategias dirigidas a la detección temprana del cáncer del cuello uterino, entre su población afiliada.
- Garantizar la cobertura en la aplicación de las diferentes pruebas de tamización para la detección temprana del cáncer de cuello uterino, entre su población afiliada.
- Realizar el seguimiento a todas las mujeres con resultados de tamización anormal, para garantizar la adherencia y continuidad en el programa de detección temprana del cáncer del cuello uterino, con el propósito de brindarles un diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Analizar la información suministrada por los prestadores de servicios de salud públicas y privadas de su red de prestación de servicios encargadas de la toma de la muestra, procesamiento y lectura de las diferentes pruebas de tamización.
- Realizar el reporte de las actividades de detección temprana del cáncer de cuello uterino establecidas en la Resolución 4505 de 2012.
- Garantizar la demanda inducida al servicio de tamización a través de estrategias de invitación a las mujeres, para que acudan a los prestadores de servicios de salud, teniendo en cuenta el esquema definido para cada una de las pruebas de tamización.

6.3.7 Prestadores de servicios de salud

- Implementar las GPC según el plan establecido.
- Diseñar y ejecutar el plan de implementación local de la GPC.
- Revisar y ajustar los sistemas de información, registro de procedimientos de los prestadores de servicios de salud, de acuerdo con los estándares e indicadores propuestos por la GPC.
- Garantizar la toma, procesamiento y lectura de cada una de las pruebas de tamización, según el servicio habilitado.
- Dar cumplimiento a los estándares exigidos por la normatividad vigente de habilitación, según los servicios ofertados, para ofertar y/o contratar las actividades del control de calidad interno, para las diferentes pruebas de tamización utilizadas en el programa de detección temprana del cáncer del cuello uterino.
- Generar y enviar la información según la normatividad vigente respecto a la tamización del cáncer del cuello uterino (Res 4505 de 2012).
- Desarrollar un trabajo intrainstitucional para fomentar la demanda inducida para la realización de las pruebas de tamización en el programa de detección temprana del cáncer del cuello uterino.

6.3.8 Profesionales de la salud

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

6.3.9 Pacientes Familiares y cuidadores de pacientes

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

6.3.10 Academia

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

6.3.11 Asociaciones científicas

La Asociación Colombiana de Ginecología agremia a un número importante de especialistas, agrupados por capítulos dependiendo de la zona del país. En este sentido constituye un actor fundamental para la implementación y difusión de la presente guía, así como un actor que se espera tenga un papel protagónico en la generación de conocimiento de múltiples aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento de lesiones pre-neoplásicas de cuello uterino.

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

Implementar unas recomendaciones basadas en la evidencia es un hecho complejo, particularmente cuando este involucra múltiples actores (84,85). La implementación implica identificar y superar las dificultades o barreras del entorno local con el fin de garantizar que las recomendaciones realmente se pongan en práctica (86,87) implica generar cambios de comportamiento en los individuos, en las instituciones y en el contexto social (87). El análisis de las barreras de implementación de la tamización con VPH en Colombia tiene como base la experiencia piloto desarrollada en Colombia (71). A continuación se presenta en la Tabla 3 un resumen de las principales barreras para la implementación de esta guía. Para conocer a detalle este capítulo consulte la Guía completa.

Tabla 3. Resumen de barreras al proceso de implementación

Categoría de actuación de barreras	Tipo de barreras	Propuesta de Trabajo
Población general	Cultura Conocimiento	Las representaciones sociales de VPH están construidas sobre una estructura de valores y prejuicios que deben ser consideradas para lograr una adecuada participación de las mujeres entre 30 a 69 años, independiente del nivel educativo. Se debe promover la toma de decisiones de manera concertada.
Innovación	Factibilidad Accesibilidad	Dado que las recomendaciones incluyen el uso de tecnologías sobre las cuales no hay muchas experiencias en el país. En este sentido la innovación se convierte en una barrera de accesibilidad.
Individual profesional	Concientización Conocimiento Actitud Motivación de cambio	Es necesario promover la capacitación continua del recurso humano
Contexto organizacional salud	Personal Capacidades Recursos Estructuras	Es necesario promover la centralización de la lectura de citologías, así como de procesamiento de las pruebas mediante plataformas automatizadas que garanticen la oportunidad en la entrega de resultados, y la calidad en el procesamiento de las muestras. Igualmente es necesario garantizar el seguimiento a mujeres positivas.
Contexto político y económico	Acuerdos financieros Regulaciones Políticas	Las recomendaciones han sido concebidas como difíciles de usar, pues las pruebas de VPH son de un costo mayor que la citología. Sin embargo, el precio de la prueba se disminuye cuando se presenta una apertura en el mercado.
Proceso de implementación de la Guía de tamización previa	Plan de implementación y evaluación	Se hicieron estudios piloto de implementación de las recomendaciones de la Guía de tamización del 2007. Con base en estas experiencias se incluyeron las pruebas dentro de los planes de beneficios.

6.5 Barreras específicas

La Tabla 4 resume las barreras identificadas (y las estrategias correspondientes de solución o facilitadoras) durante el consenso por parte de los expertos en relación con las recomendaciones trazadoras.

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

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

Se recomienda realizar la tamización con pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI), seguido de tratamiento inmediato ante resultados positivos, en población entre los 30 y 50 años con difícil acceso a los servicios de salud, en intervalos que no deben superar los 3 años, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Desconocimiento por parte de algunos territorios de la existencia de las pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol y por tanto, de la existencia de código CUPS, para realizar la facturación.	Promover la capacitación y la asistencia técnica a las EPS Y ESE en temas de normatividad.
	Aunque la crioterapia se encuentra habilitada en los servicios de protección específica y de detección temprana (R 412/2000 y la R 2003/2014), no se está autorizando la crioterapia como procedimiento de primer nivel en algunos territorios de Colombia.	Revisar la reglamentación disponible en el país respecto a los procedimientos que se realizan según niveles de atención como es la autorización del tratamiento de lesiones preneoplásicas mediante el uso de crioterapia, en los servicios de protección específica, de detección temprana, de tamización para cáncer de cuello uterino, en las zonas remotas del país que no cuenten con acceso fácil a los servicios de salud.
	Alta rotación de personal capacitado.	Asistencia técnica a los prestadores de servicios de salud para promover la estabilidad del recurso humano capacitado.
	Disponibilidad de la bala de CO2 para brigadas de tratamiento con crioterapia en territorios con problemas de orden público, o con baja densidad poblacional.	Los prestadores de servicios de salud deben promover la disponibilidad de balas portátiles de CO2. Promover la estrategia, ver y tratar dentro de las regiones.
	NO disponibilidad de las pruebas rápidas de ADN-VPH.	Adelantar con el Ministerio de Salud y Protección Social, la industria farmacéutica y el INVIMA los trámites necesarios para garantizar la disponibilidad de pruebas rápidas de ADN-VPH en el mercado que cuenten con criterios de calidad y validez clínica.
	Desconocimientos de la estrategia "ver y tratar" por parte de los ginecólogos que reciben a las mujeres para su tratamiento y exigen la citología de cuello uterino para la atención de la mujer.	Incrementar la capacitación de los ginecólogos en los departamentos en donde se implemente la estrategia.

	Sobrecarga laboral para las personas capacitadas en las regiones, lo cual lo hace que el recurso humano sea insuficiente.	Promover la exclusividad por ciertos tiempos (brigadas) en el trabajo de tamización de cáncer de cuello uterino.
No se recomienda tratar a las mujeres con diagnóstico por primera vez de lesión intraepitelial de bajo grado (LEI-BG / NIC I), con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Insuficiente capacitación a ginecólogos.	Promover estrategias de capacitación a ginecólogos así como a las mujeres.
Se sugiere realizar procedimientos escisionales con radiofrecuencia en mujeres con diagnóstico de lesión de alto grado (NIC II - 3), con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Insuficiente capacitación a ginecólogos.	Promover estrategias de capacitación a ginecólogos así como a las mujeres.
	Insuficiencia de equipos de radiofrecuencia en ciertas regiones del país.	Promoción de centros para colposcopia, biopsia y tratamiento de lesiones preneoplásicas.
No se recomienda realizar histerectomía para el tratamiento de mujeres con lesión intraepitelial de alto grado (NIC II - III) en ausencia de otra patología de base; con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Insuficiente capacitación a ginecólogos.	Promover estrategias de capacitación a ginecólogos así como a las mujeres.
Se sugiere usar conización diagnóstica con bisturí más raspado del endocérnix residual para orientar el manejo de mujeres con sospecha de adenocarcinoma in situ; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.	Insuficiente capacitación y disponibilidad de insumos en ciertas regiones del país.	Realizar capacitaciones a los profesionales del área de la salud encargados de la centralización de los procedimientos en los servicios de cirugía ginecológica adecuadamente dotada.
Se sugiere hacer observación estricta (seguimiento con prueba ADN-VPH y raspado endocervical) a las mujeres con adenocarcinoma in situ sin paridad satisfecha, quienes tras la conización diagnóstica estén libres de adenocarcinoma in situ, tanto en los bordes quirúrgicos como en el raspado endocervical; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo y reducir la mortalidad.		

No se sugiere remitir a colposcopia a pacientes embarazadas menores de 25 años tamizadas por fuera del programa regular, en quienes se sospeche una lesión de bajo o alto grado, excepto cuando hay sospecha citológica o clínica de carcinoma; con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.	Insuficiente capacitación y disponibilidad de insumos en ciertas regiones del país.	Realizar capacitaciones a los profesionales del área de la salud encargados de la centralización de los procedimientos en los servicios de cirugía ginecológica adecuadamente dotada.
Se sugiere realizar biopsia en mujeres embarazadas únicamente ante los hallazgos de cambios mayores (sospecha de lesión de alto grado (NIC II - III o infiltración); con el fin de prevenir la progresión a un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir complicaciones obstétricas.		
Se sugiere realizar test de ADN-VPB para estudio de una citología sospechosa de LEIBG en mujeres postmenopáusicas que hayan sido tamizadas únicamente con citología, con el fin de confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento.		

6.6 Indicadores

Los indicadores relacionados con la implementación de la guía constituyen elementos medibles del desempeño en la práctica y están estrechamente relacionados con indicadores de calidad de la atención en la medida en que reflejan la aceptación y uso de las recomendaciones trazadoras que están basadas en la evidencia. La Tabla 5 presenta los indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras.

6.7 Estrategias de implementación seleccionadas

Estas estrategias se describen con detalle en la Guía completa.

6.7.1 Educación continua en tamización de cáncer de cuello uterino

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

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

Tabla 5. Indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras

Recomendación trazadora	Indicador propuesto	Definición	Forma de Medición		Periodicidad	Meta
			Numerador	Denominador		
Se recomienda el uso de pruebas de ADN-VPH que detecten los tipos virales de alto riesgo para la tamización de cáncer de cuello uterino en población general, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Cobertura de tamización con VPH en la población de 30-65 años	Hace referencia al porcentaje de mujeres entre 30-65 años que se realizan pruebas de ADN-VPH que detecten los tipos virales de alto riesgo para la tamización de cáncer de cuello uterino.	Numerador: número de mujeres tamizadas con prueba ADN-VPH que detecta tipos virales de alto riesgo .	Denominador: Total de Mujeres de 30 a 65 años afiliadas.	Anual	100%
Se sugiere iniciar la tamización con pruebas de ADN-VPH a los 30 años de edad y finalizarla a los 65 años de edad, con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo.	Porcentaje de positividad	Hace relación al porcentaje de mujeres que se han realizado la prueba para detección de VPH de alto riesgo y cuyo resultado es positivo.	Numerador: número de mujeres con prueba positiva según periodo.	Denominador: total de mujeres tamizadas con prueba de VPH que detecta tipos de alto riesgo, según periodo.	Anual	10-12%
Se recomienda el uso de citología de cuello uterino para la clasificación diagnóstica (triage) de las pacientes positivas a la tamización con pruebas de ADN-VPH, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Porcentaje de positividad de tamización con VPH y triage con citología en la población de 30-65 años	Hace relación al porcentaje de mujeres entre 30-65 años, positivas en el triage con citología.	Numerador: número de pruebas de tamización con VPH positivas y citologías positivas.	Denominador: Mujeres de 30 a 65 años positivas en la prueba de tamización con VPH.	Anual	4-6%
Se recomienda el uso de citología de cuello uterino para la clasificación diagnóstica (triage) de las pacientes positivas a la tamización con pruebas de ADN-VPH, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino invasivo.	Cobertura de triage con citología	Hace relación a la proporción de mujeres con prueba de VPH positiva a quienes se les ha realizado citología.	Numerador: número de citologías realizadas en mujeres con prueba ADN-VPH positiva .	Denominador: Total de mujeres positivas a la prueba de VPH .	Anual	100%
	Oportunidad de confirmación diagnóstica	Hace referencia al tiempo transcurrido entre la citología de triage positiva y el momento de realización de una biopsia cervical.	Numerador: Suma de los tiempos de la diferencia, en días, entre una citología de triage positiva y la realización de una biopsia cervical.	Denominador: Todas las mujeres entre 30 y 65 años con citología de triage positiva.	Anual	Menos de un mes
Se sugiere realizar biopsia en mujeres embarazadas únicamente ante los hallazgos de cambios mayores (sospecha de lesión de alto grado NIC II-III o infiltración); con el fin de prevenir la progresión de un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir las complicaciones obstétricas.	Pacientes embarazadas con sospechas de lesión de alto grado	Hace referencia a las mujeres embarazadas con hallazgos de cambios mayores a quienes se les realiza biopsia, con el fin de prevenir la progresión de un cáncer invasivo, reducir la mortalidad y disminuir las complicaciones obstétricas.	Numerador: número de mujeres embarazadas a quienes se les realiza biopsia.	Denominador Total de mujeres embarazadas con sospecha de lesión de alto grado NIC II-III o infiltración .	Anual	100%

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I EM, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 24/02/2015.
3. Bruni L B-RL, Serrano B, Brotons M, Albero G, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in [country]2014 [Data Accessed on November 25/2014]].
4. Instituto Nacional de Cancerología. Cáncer en cifras 2002-2006. Available from: http://www.cancer.gov.co/~incancer/instituto/inc_estadisticas/graficos/exportar.php?id_esta=3&id_cont=2¶=¶2=¶3=.
5. Esther de Vries. Trends in inequalities in premature cancer mortality by educational level in Colombia, 1998-2007.
6. Instituto Nacional de Cancerología. Programa de detección y control del cáncer de cuello uterino: Marco teórico y normativo. Salud INdC-Md, editor. Bogotá1990.
7. Salud Md. Resolución 412. 2000.
8. World Health Organization. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva 2013.
9. ZurHausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. Biochimica et biophysica acta. 1996;1288(2):F55-78.
10. ZurHausen H. Papillomaviruses in human cancer. Applied pathology. 1987;5(1):19-24.
11. Munoz N, Bosch X, Kaldor JM. Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiological evidence. British journal of cancer. 1988;57(1):1-5.
12. Munoz N, Bosch FX. HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies. IARC scientific publications. 1992(119):251-61.
13. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, KummerJA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. The Journal of pathology. 1999;189(1):12-9.
14. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2007;7(7):453-9.

15. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(12):2077-87.
16. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide [Internet]. IARC - International Agency for Research on Cancer. 2010 [cited IARC Cancer Base No. 10 [Internet]]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
17. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
18. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F24-33.
19. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Powers A, Darragh TM, Farhat S, et al. Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(6):1335-42.
20. Garcia DA, Cid-Arregui A, Schmitt M, Castillo M, Briceno I, Aristizabal FA. Highly Sensitive Detection and Genotyping of HPV by PCR Multiplex and Luminex Technology in a Cohort of Colombian Women with Abnormal Cytology. *The open virology journal*. 2011;5:70-9.
21. Wiesner C, González M, Acosta J, Ortiz N, Rincón L, Espinosa C, . Manual para la prevención y tamización de cáncer de cuello uterino. Estrategia Pruebas deVPH. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2011.
22. Murillo R, Luna J, Gamboa O, Osorio E, Bonilla J, Cendales R. Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Feb 16];109(3):230-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20347442>
23. Wiesner C, Pineros M, Trujillo LM, Cortes C, Ardila J. [Human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability amongst parents of adolescents in four Colombian areas]. *Revista de salud publica*. 2010;12(6):961-73.
24. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz AM, Mieth K, Muñoz Ó, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. 2nd ed. Bogotá; 2014 [cited 2014 Dec 2]. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADaMetodol%C3%B3gica_Web.pdf
25. Guyatt G, Oxman AD, Akl E a, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Nov 1];64(4):383-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583>
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Jul 26];64(4):395-400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194891>
27. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Jul 26];64(4):401-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>

28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Nov 1];64(4):407–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
29. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>
30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1283–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>
31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1294–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1303–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>
33. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl E a, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Jul 26];64(12):1311–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802902>
34. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. Grade guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Aug 3 [cited 2012 Nov 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863410>
35. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 11-making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2012 Nov 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542023>
36. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 May 18 [cited 2012 Nov 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609141>
37. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa T a, et al. GRADE guidelines 13. Preparing Summary of Findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Oct 29 [cited 2012 Nov 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116689>
38. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier; 2013 Jul 7 [cited 2014 Nov 8];66(7):719–25. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435612001382/fulltext>
39. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Nov 9];66(7):726–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570745>

40. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2015 Jan 3];182(18):E839–42. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/182/18/E839.short>
41. Eikermann M, Holzmann N, Siering U, R  ther A. Tools for assessing the content of guidelines are needed to enable their effective use - a systematic comparison. *BMC Res Notes* [Internet]. 2014 Nov 26 [cited 2014 Dec 2];7(1):853. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427972>
42. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Jul 16];7:10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1810543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. SIGN 50: A guideline developer's handbook. 2014 [cited 2014 Dec 2]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
44. Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, et al. Recommendations on screening for cervical cancer. *Cmaj*. 2013;185(1):35-45.
45. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2013.; 2013.
46. Wilkinson J, Bass C, Diem S, Gravley A, Harvey L, Hayes R, et al. Preventive services for adults. Institute for Clinical Systems Improvement. 2012.
47. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72.
48. Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2014;135(1):166-77.
49. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(5):443-52.
50. Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9585):398-406.
51. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385-94.
52. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249-57.

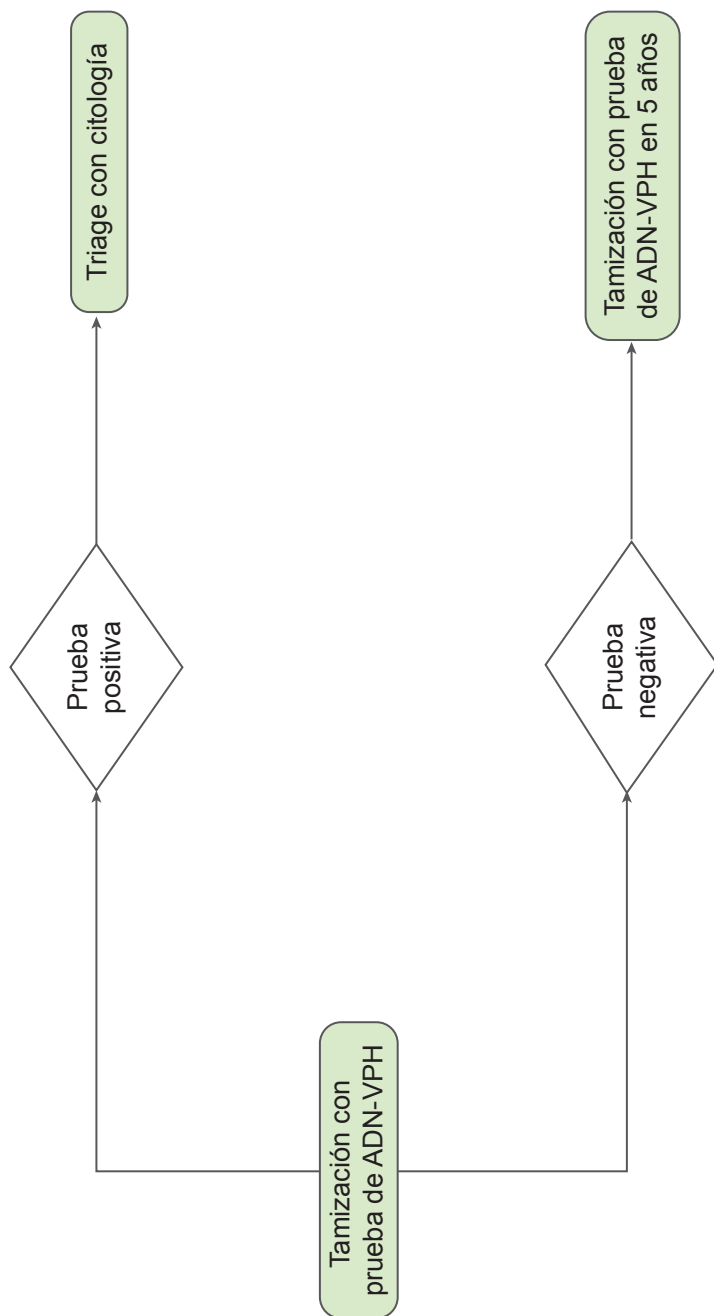
53. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ*. 2010;340:c1804.}
54. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2009 May [cited 2014 Dec 3];35(3):210–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784486>
55. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 5];32(1):76–115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202792>.
56. Feters M, Fischer G, Reed B. "Effectiveness of Vaginal Papanicolaou Smear Screening After Total Hysterectomy for Benign Disease." *JAMA* 275, no. 12 (1996): 940-947.
57. Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, Ryan A, Holder R, Kehoe S. "Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature." *BJOG* 113 (2006): 1354–1365.
58. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD001318.
59. Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):85-99.
60. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, Berkhof J, Ket JCF, Helmerhorst TJM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Dec 9];125(2):500–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266548>.
61. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ [Internet]. World Health Organization; 2014 [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206775/> }
62. Baalbergen A, Helmerhorst TJM. Adenocarcinoma in Situ of the Uterine Cervix—A Systematic Review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014;24(9):1543-8 10.097/IGC.0000000000000260.
63. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva: World Health Organization. World Health Organization.; 2011.
64. Wu YM, Wang T, He Y, Song F, Wang Y, Zhu L, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(5):1071-7.
65. He Y, Wu YM, Wang T, Song F, Wang Y, Zhu L. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(6):1237-42.

66. Preti VB, Hatschbach SB, Linhares JC, Guerreiro JA, Minari CL, Maestri CA, et al. [High-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: experience in a service in southern Brasil]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(12):604-8.
67. Fambrini M, Penna C, Fallani MG, Pieralli A, Mattei A, Scarselli G, et al. Feasibility and outcome of laser CO2 conization performed within the 18th week of gestation. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):127-31.
68. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*. 2004;102(4):228-32.
69. Palle C, Bangsboell S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(4):306-10.
70. Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009;9(3):228-33. (44)
71. Wiesner C RL, Gamboa O, Piñeros M, González M, Ortiz N, Hernández G, Molano Robles RJ. Barreras para la implementación de la prueba ADN-VPH como técnica de tamización primaria para cáncer de cuello uterino en un área demostrativa en Colombia. *revcolombcancerol*. 2013;17(3).
72. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The Lancet Oncology*. 2011;12(7):663-72.
73. Castle PE, de Sanjose S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F117-22.
74. Piñeros M CR, Murillo R, Wiesner C, Tovar S. . Cobertura de la citología de cuello uterino y factores relacionados en Colombi. *Rev Salud Publica*. 2007;9(3):327-41.
75. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Salmeron J, Fernandez I, Cruz A, Hernandez P, et al. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(10):1693-700.
76. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Torres L, Salmeron J, Cruz A, Rojas R, et al. Specimen self-collection and HPV DNA screening in a pilot study of 100,242 women. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2014;135(1):109-16.
77. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Programa de detección y control del cáncer de cuello uterino: Marco teórico y normativo. Salud INC-Ministerio de Salud, editor. Bogotá1990.
78. Franco EL, Tsu V, Herrero R, Lazcano-Ponce E, Hildesheim A, Munoz N, et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 11:L88-95.
79. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007;121(4):796-802.

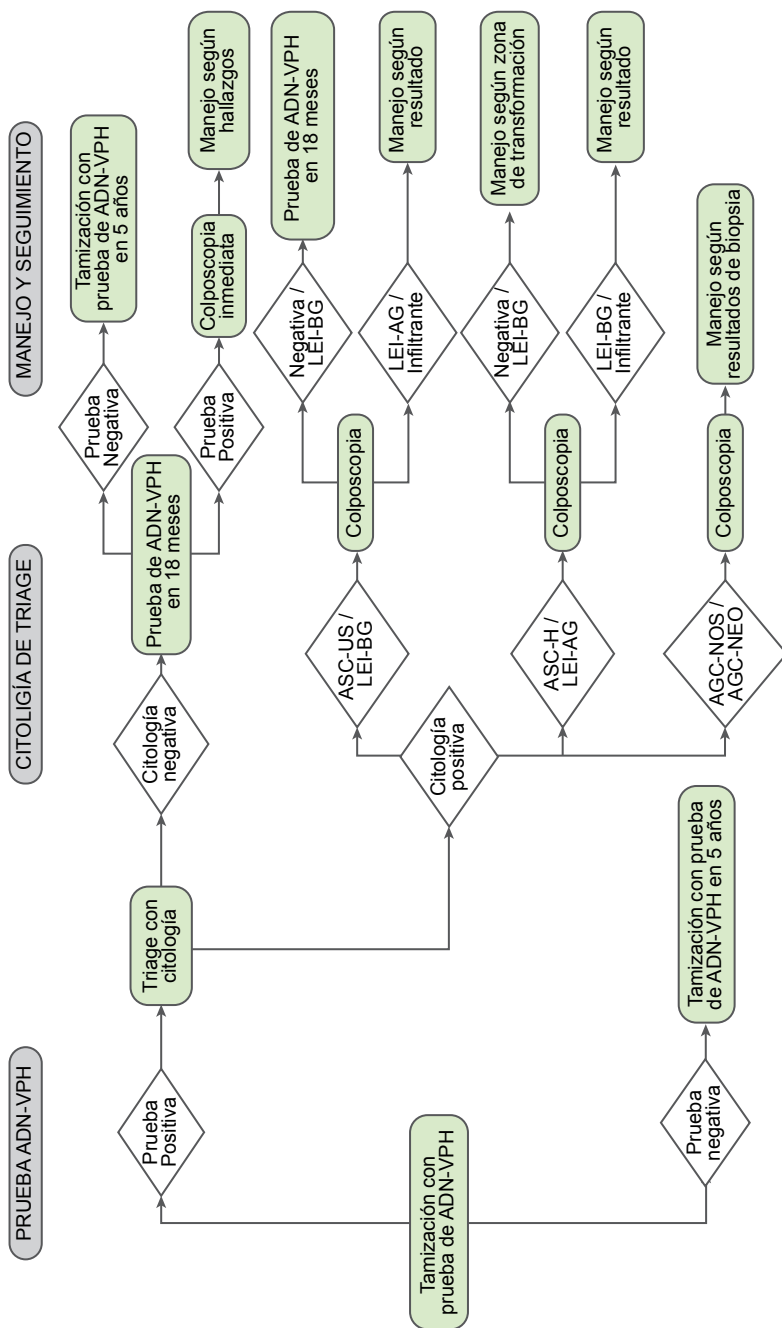
80. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Thomas G, Anju G, et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral oncology*. 2013;49(4):314-21.
81. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Inspección Visual del Cuello Uterino con Ácido Acético (IVAA): Reseña Crítica y Artículos seleccionados. Washington D.C: OPS 2003.; 2003.
82. Jhpiego P, INC, and INEN. Inspección Visual con ácido acético y crioterapia para prevención de cáncer cervical. 2014.
83. Ministerio de Salud y Protección Social. Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia. Bogotá, 2014.
84. Grol R, Wensing M. What drives change? Barriers to and incentives for achieving evidence-based practice. *The Medical journal of Australia*. 2004;180(6 Suppl):S57-60.
85. Institute NC. Theory at a glance. A Guide for health promotion practice Bethesda; 2008.
86. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7185):728-30.
87. Wilson P RR, Soven A, Evans D. Effective Health Care: Getting evidence into practice. Reporting and Dissemination. . Toronto: : Universidad de York; 1999.

ANEXO 1. ALGORITMOS DE ATENCIÓN

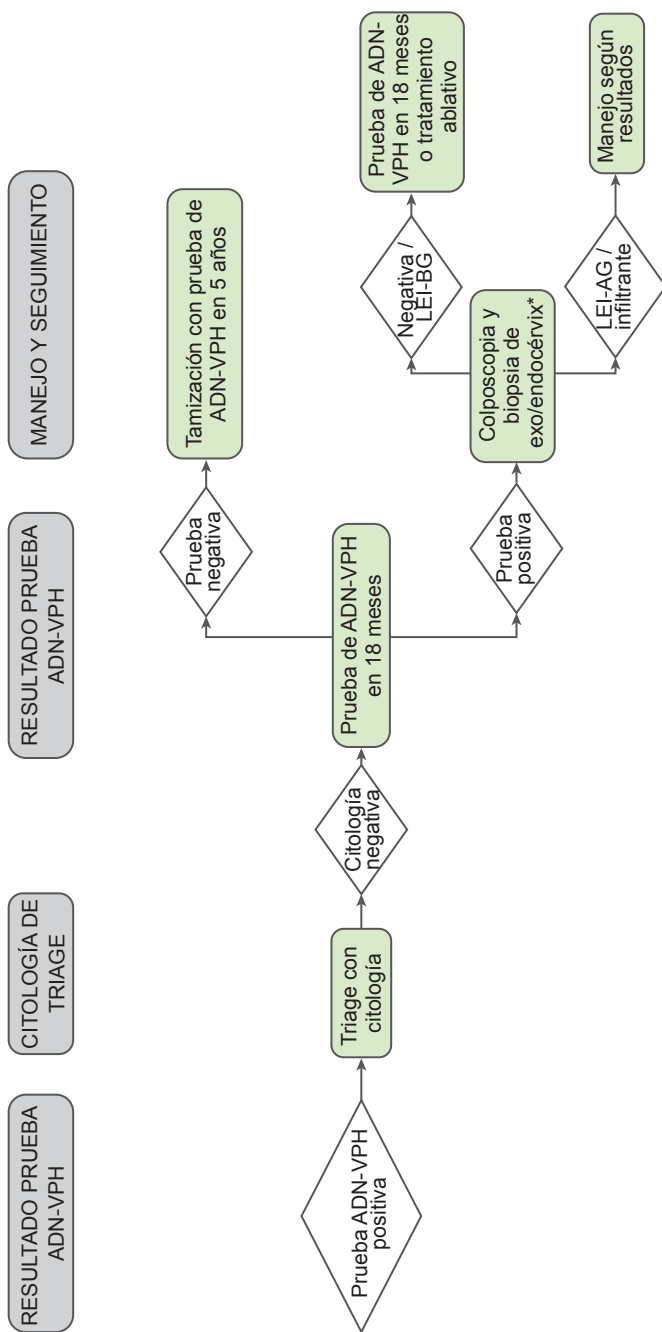
Algoritmo 1 Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH



Algoritmo 2. Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH

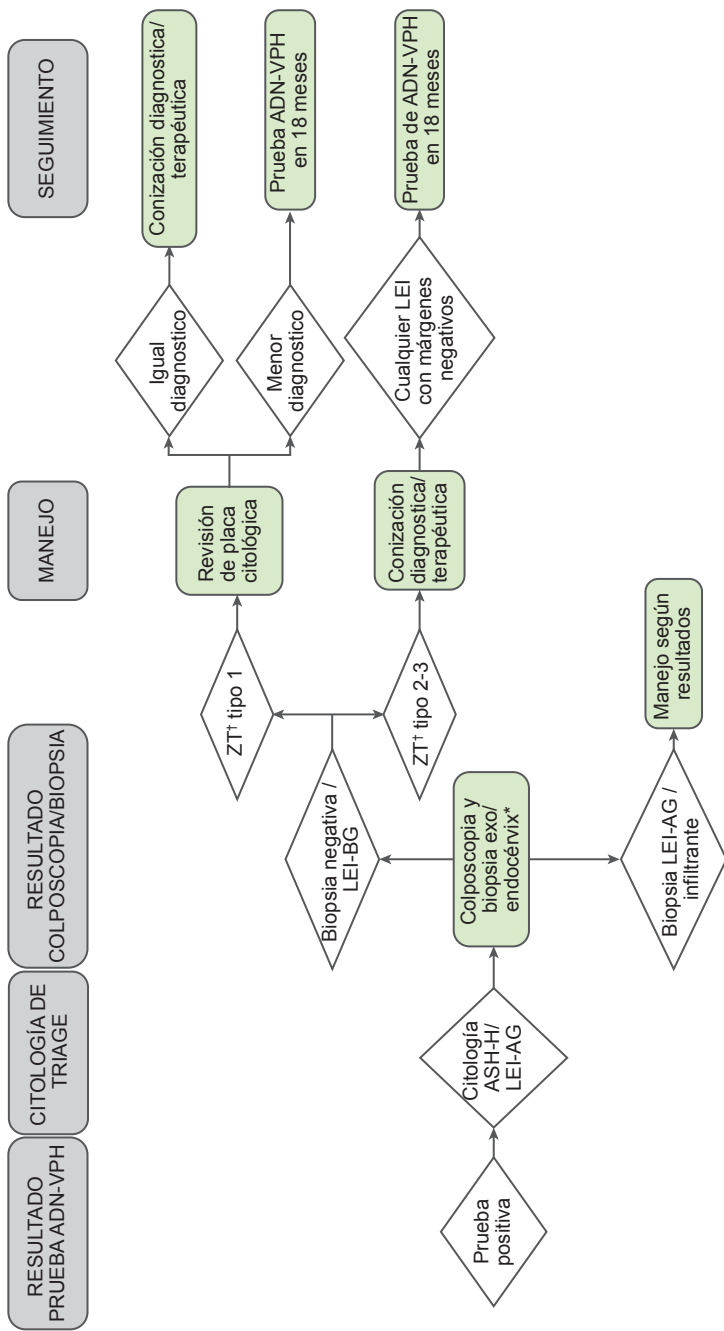


Algoritmo 3 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage negativa



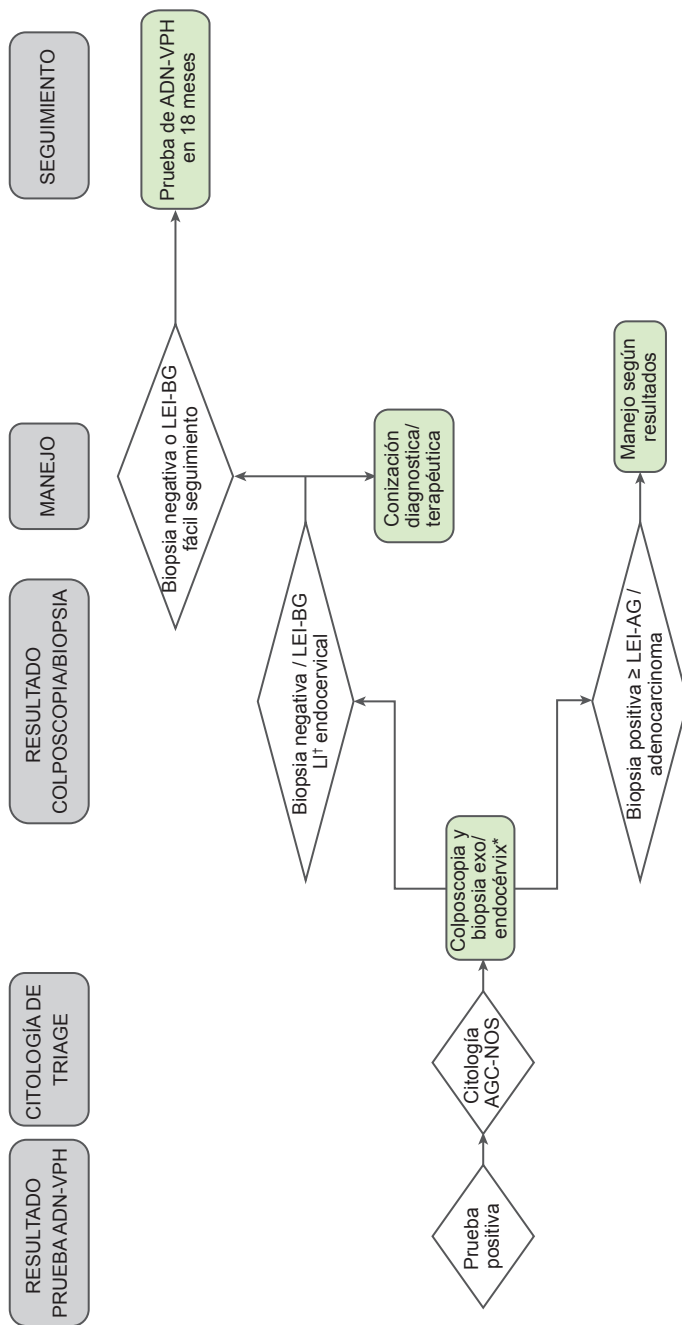
*Siempre excepto en embarazadas

Algoritmo 5 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage ASC-H o LEI-AG



* Siempre excepto en embarazadas
+ Zona de transformación

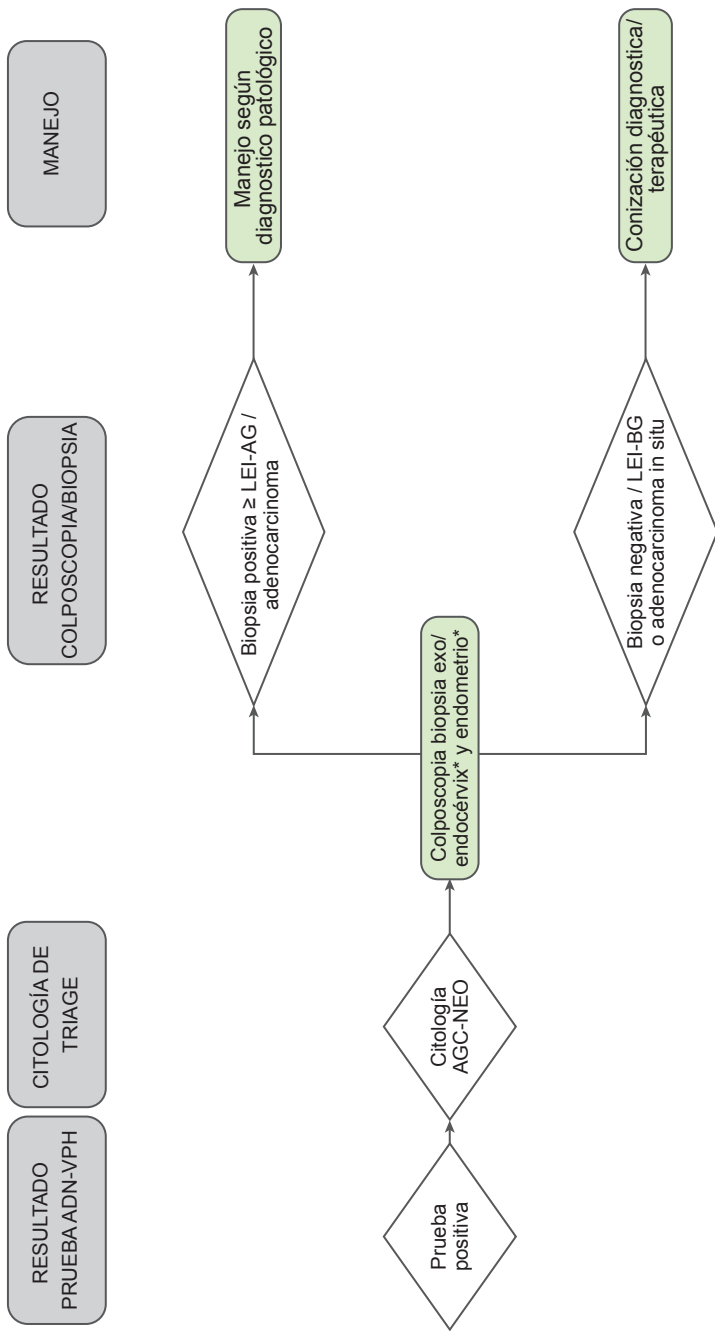
Algoritmo 6 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triaje AGC-NOS



* Siempre excepto en embarazadas

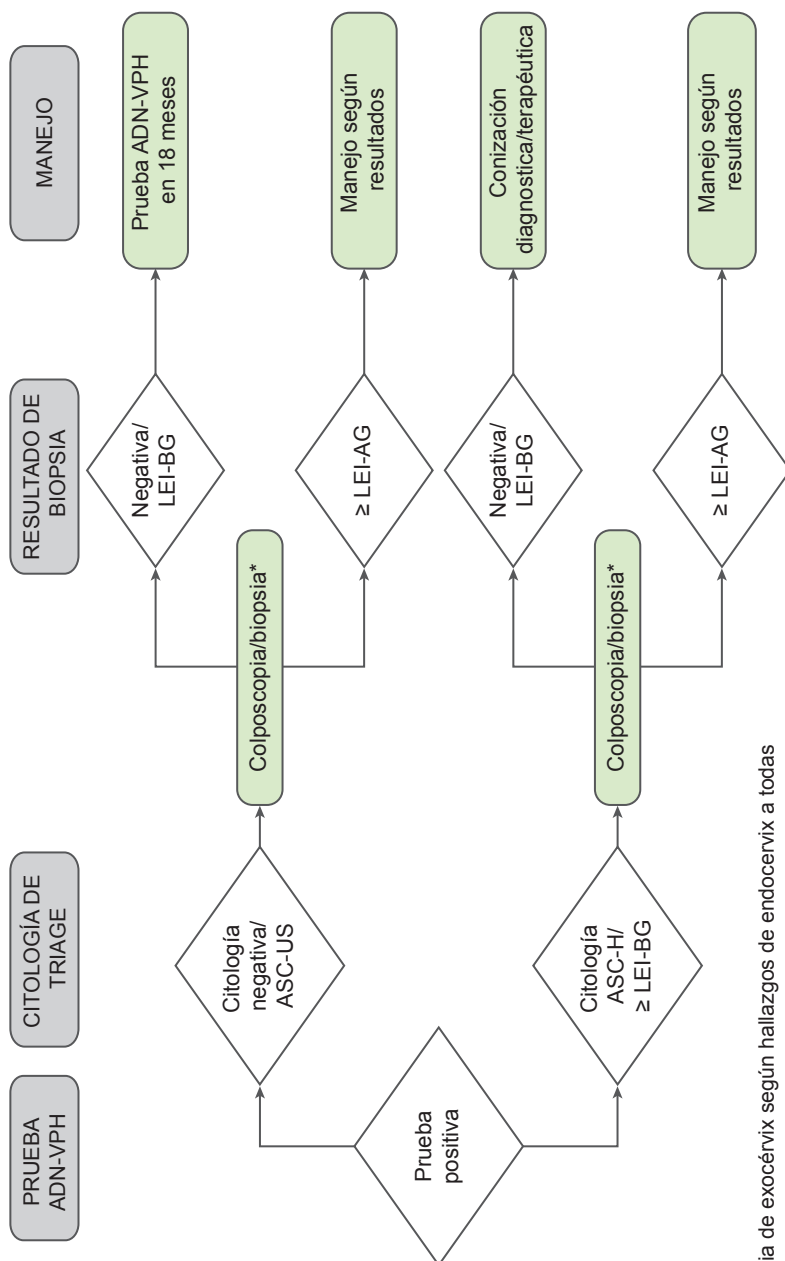
† Lesión intraepitelial

Algoritmo 7 Prueba ADN-VPH positiva con citología de triage AGC-NEO



*Siempre excepto en embarazadas

Algoritmo 8 Prueba ADN-VPH positiva en mujeres post menopáusicas



*Biopsia de exocérvis según hallazgos de endocervix a todas

**Guía de Práctica Clínica para la detección y
manejo de lesiones precancerosas de
cuello uterino**

Guía profesionales de la salud- Guía No.44



MINSALUD



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

gpc.minsalud.gov.co