



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 01-DETS-IETSI-2021**

**VALIDEZ DIAGNÓSTICA, EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LA
PRUEBA DE DETECCIÓN DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
(VPH) COMO PARTE DE LA ESTRATEGIA DE TAMIZAJE DE CUELLO
UTERINO EN ESSALUD.**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



OCTUBRE, 2021



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Patricia Barrionuevo Moreno – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Carmen Rosa Meza Luis, Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Validez diagnóstica, eficacia y seguridad del uso de la prueba de detección de ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH) como parte de la estrategia de tamizaje de cuello uterino en EsSalud. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACS	Del Inglés, <i>American Cancer Society</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGC	Del Inglés, Células Glandulares Atípicas de Significado Incierto
ASCCP	Del Inglés, <i>American Society for Colposcopy and Cervical Pathology</i>
ASCO	Del Inglés, <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASC-US	Del Inglés, Células Escamosas Atípicas, Significado Incierto
ASC-H	Del Inglés, Células Escamosas Atípicas, no se descarta lesión de alto grado
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Del Inglés, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBL	Citología de Base Líquida
CCU	Cáncer de Cuello Uterino
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico <i>aleatorizado</i>
EMA	Del Inglés, <i>European Medicines Agency</i>
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Del Inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
GDG	Del Inglés, <i>Guideline Development Group</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HAS	Del inglés, <i>Haute Autorité de Santé</i>
HC2	Del inglés, <i>Hybrid Capture 2</i>
HIQA	Del inglés, <i>Health Information and Quality Authority</i>
IC	Intervalo de confianza
IPD	Del inglés, <i>Individual Patient Data</i>
IQWiG	Del inglés, <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
IVAA	Inspección Visual con Ácido Acético
IVL	Inspección Visual con Lugol
LIE-AG	Lesión intraepitelial Escamosa de Alto Grado
LIE-BG	Lesión intraepitelial Escamosa de Bajo Grado
MA	Metaanálisis
MINSA	Ministerio de Salud (del Perú)
NAAT	Del inglés, <i>Nucleic Acid Amplification Testing</i>



NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAP	Papanicolaou (o prueba citológica convencional)
PCR	Del Inglés, <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
US-PSTF	Del Inglés, <i>United States Preventive Services Task Force</i>
VPH	Virus de Papilloma Humano
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
WHO	Del Inglés, <i>World Health Organization</i>



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN	10
A.	ANTECEDENTES	10
B.	ASPECTOS GENERALES	11
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ESTRATEGIA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO QUE INCLUYA LA PRUEBA DE DETECCIÓN MOLECULAR DE ADN DE VPH	15
III.	METODOLOGÍA	20
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	20
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	20
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	20
IV.	RESULTADOS	22
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	23
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	25
i.	Guías de práctica clínica	25
ii.	Evaluaciones de Tecnología Sanitaria	32
iii.	Revisiones Sistemáticas	34
iv.	Otros documentos institucionales	41
V.	DISCUSIÓN	44
VI.	CONCLUSIONES	47
VII.	RECOMENDACIONES	49
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	55



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de cuello uterino (CCU) es la segunda neoplasia más frecuente en mujeres en el Perú, después del cáncer de mama. Durante el 2020, se estimó en el Perú una tasa de incidencia y una tasa de mortalidad ajustada para edad de cáncer de cuello uterino de 35.9 y 12.9 por cada 100,000 mujeres entre 30 y 49 años de edad. La infección por el virus papiloma humano (VPH) se considera la causa principal para el desarrollo de CCU. A la fecha, se conocen más de 150 tipos de VPH sin embargo no a todos se les atribuye ser VPH oncogénico, carcinogénico o de alto riesgo. Se estima que el 70% de todos los casos de CCU se deben a dos tipos de VPH de alto riesgo (VPH-16 y VPH-18); y que el 91% de casos de VPH son atribuidos a tan solo ocho tipos de VPH de alto riesgo (VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-45, VPH-52 y VH-58).
- El largo tiempo (10 a 20 años) que debe transcurrir entre la infección por el VPH y la aparición de CCU permite que esta enfermedad pueda ser tamizada para la detección de lesiones premalignas o CCU de estadio temprano. La prueba citológica convencional o PAP es la prueba más conocida a nivel mundial para la detección de cambios a nivel de las células que se encuentran en la zona de transformación del cuello uterino. De acuerdo al sistema de clasificaciones Bethesda, una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG) observada tras el PAP corresponde histológicamente a una neoplasia intraepitelial cervical de tipo 2 o 3 (NIC2 o NIC3), que son lesiones premalignas.
- Para la detección de lesiones premalignas y malignas, la Organización Mundial de Salud (OMS) recomienda múltiples estrategias de tamizaje de CCU: usando como prueba inicial o primaria de tamizaje la inspección visual con ácido acético (IVAA), usando la prueba citológica como prueba primaria de tamizaje, y usando prueba de VPH como prueba primaria de tamizaje.
- La prueba de VPH consiste en una prueba molecular que permite la detección de los principales tipos de VPH de alto riesgo. La muestra para este tipo de prueba es recolectada de la región cervical o cuello uterino (similar a la prueba citológica) ya sea por un personal de salud o con el método de autotoma. Las pruebas moleculares disponibles en el Perú son del tipo amplificada, también llamada prueba amplificadora de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés), y utilizan sobre todo la técnica de ensayo de captura híbrida 2 (HC2, por sus siglas en inglés) o la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Las pruebas moleculares requieren de un laboratorio y personal capacitado; y en algunos casos, la prueba requiere de un sistema operacional específico que solo puede ser adquirido por el mismo fabricante.



- A la fecha, en el Perú se tiene 18 pruebas moleculares para la detección de ADN de VPH vigentes según la DIGEMID que presentan diversas características con respecto al tipo de prueba molecular, cantidad de tipos de VPH que se analizan (entre 12 y 36 tipos de VPH), la inclusión de solo VPH de alto riesgo, la inclusión de la genotipificación del VPH-16 y VPH-18 de alto riesgo, la inclusión de una genotipificación de otro grupo de VPH de alto riesgo, entre otros.
- Actualmente, en EsSalud las mujeres aseguradas entre 21 y 65 años de edad o tres años después del inicio de la actividad sexual son tamizadas para el descarte de CCU en base a la prueba citológica convencional (PAP) una vez al año o con la prueba citológica de base líquida (CBL) cada tres años. Esta estrategia de tamizaje permite que la cobertura alcanzada sea de aproximadamente del 20%. En este contexto, la Gerencia Central de Prestaciones de Salud de EsSalud solicita la evaluación de una estrategia de tamizaje de CCU que incluya la prueba de detección de ADN del VPH debido a que la frecuencia de su uso es de cada cinco años ante un resultado negativo por lo que la cobertura del tamizaje podría aumentar.
- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la estrategia de tamizaje de CCU en base a la prueba de detección de ADN del VPH en mujeres de 30 a 49 años de edad aparentemente sanas con o sin la prueba citológica (PAP o CBL) o IVAA en comparación con una estrategia de tamizaje de CCU en base a la prueba citológica (PAP o CBL) o IVAA.
- Tras una búsqueda sistemática de la evidencia, el presente dictamen preliminar incluye: tres guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *American Cancer Society* (ACS) y la *US Preventive Service Task Force* (USPSTF); cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) desarrolladas por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CONETEC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), la *Háute Autorité De Santé* (HAS) y la *Health Information and Quality Agency* (HIQA); y tres RS desarrolladas por Melnikow et al, 2018, Koliopoulos et al., 2017 y Li et al., 2016. Adicionalmente, se incluyeron otros dos documentos elaborados por el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y EsSalud.
- Todas las GPC incluidas recomiendan la estrategia de tamizaje primario de CCU con la prueba de VPH en mujeres sanas de 30 a 49 años de edad y mencionan que el intervalo de frecuencia de tamizaje es de 5 años como mínimo ante un resultado negativo. Estas recomendaciones se basan principalmente en su capacidad de detectar casos de NIC3+. Dos GPC (OMS, 2021 y US-PSTF, 2018) recomiendan como alternativa a la estrategia de tamizaje en base a una prueba citológica cada 3 años ante un resultado negativo; sin embargo, la GPC de la OMS refiere que este tamizaje alternativo usando la prueba citológica con calidad garantizada debe continuar hasta tener una prueba de VPH operativa. En las GPC no hay preferencia entre las muestras colectadas por el personal de salud o las auto-colectadas por el paciente. Las GPC



recomiendan más de un tipo de prueba de triaje ante un resultado positivo de la prueba de VPH (genotipificación de VPH-16 y VPH-18, prueba citológica, IVAA).

- Cuatro ETS evaluaron la estrategia de tamizaje primario en base a la prueba de VPH. Las ETS de las HAS y la HiQA recomiendan el uso de la prueba de VPH como parte de la estrategia de tamizaje primario de CCU en mujeres sanas. La HAS lo recomienda a partir de los 30 años y la HiQA lo recomienda a partir de los 20 años. La ETS realizada por la CONETEC concluye que el tamizaje primario con una prueba de VPH es efectivo de acuerdo a evidencia de nivel moderado. Finalmente, la CADTH consideró que es incierto si se deba modificar la estrategia de tamizaje en base a la prueba citológica ya establecida por la estrategia de tamizaje en base a la prueba molecular. Sin embargo, los contextos en los que se desarrollaron estas cuatro ETS son diferentes con respecto a múltiples factores (características de las mujeres tamizadas, del sistema de salud, de las capacidades del personal de salud, de la disponibilidad de pruebas de tamizaje, costos, etc.), por lo que es incierto si las conclusiones o recomendaciones de estas ETS pueden ser aplicadas en el sistema de salud peruano o EsSalud.
- Las tres RS evaluaron la eficacia de una estrategia de tamizaje de CCU primario en base a la prueba de VPH (con o sin la combinación de otra prueba), en comparación con una estrategia de tamizaje que no incluya a la prueba de VPH. Las RS fueron consistentes en encontrar una superioridad del tamizaje primario en base a la prueba de VPH, en comparación con el tamizaje con la prueba citológica sola, para la detección de lesiones premalignas de NIC2+ y NIC3+ (sensibilidad). Dos RS (Koliopoulos et al., 2017 y Li et al., 2016) fueron consistentes en mostrar que la especificidad de la estrategia de tamizaje de CCU primaria en base a la prueba de VPH (con o sin la combinación de otra prueba) era inferior a la estrategia de tamizaje en base a la prueba citológica. En una RS (Melnikow et al., 2018) se encontró una mayor tasa de referencias para la realización de una colposcopia. La incidencia de CCU fue un desenlace muy infrecuente que no permite una adecuada interpretación. Se cuenta con evidencia inconsistente sobre los efectos psicológicos de angustia y ansiedad tras un resultado positivo de una prueba de VPH. No se cuenta con evidencia disponible para los desenlaces de mortalidad, incidencia de CCU avanzado, eventos adversos propios de la prueba, reducción de costos, cobertura de tamizaje y calidad de vida.
- La revisión de la evidencia científica disponible, reporta evidencia a favor de la estrategia de tamizaje en base a la prueba de VPH en comparación con la estrategia de tamizaje en base a una prueba citológica (PAP o CBL) o IVAA. Esto se basa principalmente en los resultados de sensibilidad (para detectar lesiones NIC2+/NIC3), especificidad, tasa de referencia para una colposcopia y tasa de falsos positivos. Los resultados obtenidos sobre la incidencia de CCU y consecuencias psicológicas no pudieron ser interpretados adecuadamente por ser reportados en los ECA de manera infrecuente y por encontrarse inconsistencia en los resultados, respectivamente. Cada



GPC consideró adicionalmente, los resultados de un análisis de modelado para obtener información con respecto a los desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como son la mortalidad, incidencia de CCU, eventos adversos secundarios al procedimiento, tratamientos de una lesión premaligna, entre otros.

- Por lo expuesto, el IETSI recomienda la estrategia de tamizaje de CCU que incluya la prueba de detección de ADN de VPH en mujeres sanas de 30 a 49 años de edad. Esta prueba debe detectar solo los tipos de VPH de alto riesgo; y en caso de evaluar los tipos de VPH de bajo y alto riesgo en simultáneo, debe distinguir que el resultado corresponde o no a un VPH de alto riesgo. Adicionalmente, hay evidencia de que el uso de una estrategia de tamizaje en base a la prueba de VPH incrementa las referencias de colposcopia por lo que la frecuencia de tamizaje no debe realizarse en un tiempo menor a los 5 años recomendados ante un resultado negativo. Ante un resultado positivo de la prueba de VPH, se puede dar un tratamiento o se puede realizar un triaje con otra prueba (PAP, CBL, IVAA, genotipificación de VPH-16/VPH-18) antes de dar un tratamiento. Así mismo, se debe disponer de la capacidad de responder a este potencial incremento de referencias dado a la mayor sensibilidad de detectar lesiones premalignas al incorporar este tipo de prueba. Adicionalmente, la muestra puede ser recolectada ya sea por un personal de salud o por autotoma. Por último, la estrategia de tamizaje en base a la prueba citológica (PAP o CBL) o IVAA es una alternativa adecuada en mujeres sanas entre 30 y 49 años de edad siempre y cuando se garantice su calidad y se realice con frecuencia de tamizaje no menor a cada 3 años ante un resultado negativo. La Gerencia Central de Prestaciones de EsSalud debe evaluar la pertinencia de su implementación en el contexto de EsSalud.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino (CCU) que incluya la prueba de detección molecular de ADN del virus de papiloma humano en mujeres sanas de 30 a 49 años de edad. Inicialmente, se recibió por parte del Dr. Jorge Serida Morisaki, médico Gerente Central de Prestaciones de Salud de EsSalud, el Memorando No. 1169-GCPS-ESSALUD-2021 solicitando un reporte de la evidencia sobre la prueba de detección molecular de VPH como parte de la estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino. Tras una búsqueda sistemática de la literatura, se encontró evidencia científica proveniente de guías de práctica clínica (GPC) con recomendaciones al respecto de una estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino en mujeres de 30 a 49 años que incluya la prueba de detección molecular de ADN de virus de papiloma humano (VPH) basadas en revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales. Por este motivo, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Meza, médica especialista en medicina familiar y comunitaria del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representante de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, y los representantes del equipo evaluador del IETSI para definir la pregunta PICO. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla N° 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Mujeres de 30 a 49 años (aparentemente sanas)
Intervención	Estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino que incluya prueba de detección molecular de ADN de virus de papiloma humano (VPH). (Intervención sola o en conjunto con la prueba citológica* o IVAA)
Comparador	Estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino que no incluya prueba de detección molecular de ADN de Virus de Papilloma Humano (VPH). (prueba citológica* o IVAA)
Desenlace	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de cáncer de cuello uterino avanzado ¥ - Incidencia de cáncer de cuello uterino (para cada estadio o cualquier estadio) - Mortalidad por cáncer de cuello uterino <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (propios a la prueba) - Consecuencias psicológicas - Otros daños por el tamizaje (sobrediagnóstico, tratamientos invasivos ante una posible neoplasia intraepitelial cervical o NIC reversible)



Calidad de vida Otros <ul style="list-style-type: none">- Reducción de costos en la identificación de pacientes con riesgo de cáncer de cuello uterino- Cobertura de tamizaje †- Sensibilidad y Especificidad[∞]- Tasa de falsos positivos y falsos negativos
--

VAA: Inspección visual con ácido acético

† Citología cervicovaginal convencional (Papanicolaou o PAP) o citología en base líquida (CBL)

‡ Estadio 3 y 4 de cáncer de cuello uterino

† Cobertura de tamizaje = mujeres tamizada de 30-49 años de edad / mujeres de 30-49 años de edad

∞ Sensibilidad y Especificidad: definida de acuerdo a la detección de estadios NIC 2 en adelante con la biopsia (*gold standard*).

B. ASPECTOS GENERALES

Durante el 2020, se estimaron 604,000 nuevos casos de cáncer de CCU, también conocido como cáncer cervical invasivo, y 342,000 muertes debido a esta causa a nivel mundial; el 85% de estos nuevos casos ocurrieron en países con recursos limitados (Frumovitz 2021; Sung et al. 2021). De acuerdo a la plataforma interactiva *Global Cancer Observatory* sobre estadísticas de cáncer a nivel global, en América del Sur, se reportó una tasa de incidencia y tasa de mortalidad ajustada para edad de CCU de 15.4 y 7.8 por cada 100,000 mujeres, respectivamente¹. Durante el 2020, en el Perú se reportó que el CCU fue la cuarta neoplasia más frecuente y la cuarta neoplasia con más muertes después de cáncer de próstata, mama y estómago, de acuerdo al número de casos reportados y fue el segundo tipo de neoplasia más frecuente, después del cáncer de mama, al evaluar solo a la población femenina². Al evaluar solo a las mujeres entre 30 y 49 años de edad (población de interés del presente documento) durante el 2020, en el Perú, la tasa de incidencia ajustada para edad y la tasa de muertes ajustada para edad de CCU por cada 100,000 mujeres fue de 35.9 y 12.9, respectivamente³.

Con respecto a los factores asociados a la aparición del CCU, desde hace más de 20 años se encontró que la infección por el virus de papiloma humano (VPH) no solo estaba fuertemente asociado a la presencia de este tipo de cáncer; además, era la causa principal del desarrollo de este tipo de cáncer al demostrarse que prácticamente la totalidad de pacientes con CCU había presentado previamente una persistente infección con este virus (Franco, Duarte-Franco, y Ferenczy 2001).

El VPH pertenece a la familia Papillomaviridae, contiene un genoma de ADN, infecta selectivamente al epitelio de la piel y las membranas mucosas, como es el caso del epitelio cervical y se transmite de piel a piel y por transmisión sexual (Reichman 2008; Workowski et al. 2021). Clínicamente, la infección por el VPH puede ser asintomática o provocar

¹ <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>

² <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

³ <https://gco.iarc.fr/today>

manifestaciones clínicas como el desarrollo de verrugas, la aparición de lesiones neoplásicas premalignas (que pueden progresar a convertirse en cáncer con el transcurso de los años), o la aparición de lesiones neoplásicas malignas (cáncer establecido).

De los más de 150 tipos de VPH que se conocen, varios de ellos se han identificado como precursores de lesiones neoplásicas malignas por lo que se los denomina VPH de alto riesgo, oncogénico o carcinogénico. El cáncer puede ocurrir a nivel del cuello uterino (de interés para el presente documento), vulva, vagina, ano, orofaringe o pene (Walboomers et al. 1999; Reichman 2008; Franco, Duarte-Franco, y Ferenczy 2001; Workowski et al. 2021). Con respecto a los tipos de VPH, al VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-45, VPH-52 y VPH-58 de alto riesgo se les atribuye el 91% de casos de CCU; y al VPH-16 y VPH-18 de alto riesgo se les atribuye aproximadamente el 70% de los casos de CCU (de Sanjose et al. 2010). Ante una infección por el VPH, se conocen algunos cofactores que pueden aumentar el riesgo de la aparición de lesiones premalignas o de CCU como son estar en un estado de inmunosupresión (infección por el virus de inmunodeficiencia humana o VIH, terapia inmunosupresora), el tabaco, tener otras infecciones de transmisión sexual (virus del herpes simplex y clamidia), antecedente familiar de CCU, niveles socioeconómicos bajos, entre otros (Frumovitz 2021; Wright 2021). Así, se conoce que los principales factores asociados al desarrollo de lesiones premalignas o CCU son la presencia de VPH de alto riesgo y la persistencia de esta infección en el tiempo (Wright 2021).

Se conocen principalmente cuatro etapas para el desarrollo de CCU. En primer lugar, ocurre la infección por el VPH de alto riesgo en el epitelio metaplásico de la zona de transformación del cuello uterino. En segundo lugar, hay persistencia de la infección por el VPH. En tercer lugar, ante la persistencia de la infección ocurre una multiplicación de las células epiteliales del cuello uterino formando una lesión precancerosa o premaligna. Por último, aparece el carcinoma y la invasión del mismo a través de la membrana basal del cuello uterino (Schiffman et al. 2007).

La infección por el VPH es muy común en mujeres jóvenes sexualmente activas y se estima que a los 50 años de edad aproximadamente el 75-80% de las mujeres sexualmente activas ya han adquirido esta infección (Frumovitz 2021; Workowski et al. 2021). Sin embargo, en la mayoría de los casos la infección con el VPH es temporal y desaparece con el tiempo. En un estudio prospectivo se encontró que tras una infección con VPH de alto riesgo en mujeres jóvenes, la infección ya no se encontraba en el 67% de los casos a los 12 meses; sin embargo, en el 21% de mujeres jóvenes en las que infección por VPH de alto riesgo persiste, se encontró una lesión premaligna (de tipo NIC2 o más, que será explicado más adelante) a los 30 meses de seguimiento (Rodríguez et al. 2008; Wright 2021). Incluso en las mujeres jóvenes en las que se encuentra una lesión premaligna (NIC2 o más), la lesión va a desaparecer en más del 60% de estos casos a los 3 años de seguimiento (Moscicki et al. 2010). Adicionalmente, se estima que para que ocurra el CCU deben transcurrir entre 10 a 20 años desde la aparición de lesiones premalignas (Frumovitz 2021; Organización Mundial de la Salud 2014). El CCU ocurre, en el 90% de los casos, en la zona de transformación del cuello uterino (exocervix) que se caracteriza por tener la unión del epitelio escamoso (formado de células epiteliales



escamosas) y el epitelio cilíndrico (formado de células cilíndricas). En el 10% de los casos de CCU, esta ocurre en la capa cilíndrica glandular de la parte interna del cuello uterino (endocervix) y se denomina adenocarcinoma (Organización Mundial de la Salud 2014).

Las lesiones premalignas del cuello uterino se caracterizan por cambios anormales a nivel de las células de la zona de transformación, en presencia de una persistente infección por el VPH (Organización Mundial de la Salud 2014). Estas lesiones pueden clasificarse de acuerdo a los hallazgos citológicos (visualización de las células tras realizar la prueba citológica o Papanicolaou) o histológicos (visualización de los tejidos tras realizar una biopsia). De acuerdo al sistema de clasificación Bethesda, las alteraciones a nivel citológico son llamadas lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) y pueden ser de bajo grado (LEI-BG) o de alto grado (LEI-AG). Las alteraciones premalignas a nivel histológico son llamadas neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y puede ser sub clasificada como NIC1, NIC2 o NIC3. De esta manera, un NIC1 es una lesión en el tercio inferior del epitelio y se puede visualizar la atipia coilocítica⁴ provocada por el VPH a este nivel; el NIC2 es una lesión en los dos tercios basales del epitelio visualizándose una atipia celular moderada; y NIC3 es una lesión más allá de los dos tercios basales del epitelio visualizándose una atipia celular severa, previamente llamado *carcinoma in situ* (Wright 2021). A la fecha, se conoce la correlación de los hallazgos citológicos e histológicos de acuerdo al sistema Bethesda, ver la Tabla N° 2. La terminología NIC es muy usada porque el NIC1 se correlaciona con una infección por el VPH y el NIC2/NIC3 con lesiones premalignas que requieren tratamiento debido a su alta probabilidad de progresar a ser CCU (Organización Mundial de la Salud 2014).

Tabla N° 2. Correlación de los resultados citológicos según el sistema de clasificación de Bethesda y los resultados histológicos de la biopsia

Alteraciones histológicas observadas en la biopsia	Alteraciones citológicas observadas en la prueba de Papanicolaou
Lesión benigna	Negativo
Lesión benigna con inflamación	ASC-US / ASC-H (para células epiteliales escamosas) AGC (para células glandulares)
NIC1 (atipia coilocítica)	LIE-BG
NIC2	LIE-AG
NIC3	LIE-AG
Cáncer invasivo	Cáncer invasivo

ASC-US: células escamosas atípicas de significado incierto; ASC-H: células escamosas atípicas, no se descarta lesión de alto grado; AGC: células glandulares atípicas de significado incierto; LIE-AG: lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado; LIE-BG: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado; NIC1: neoplasia intraepitelial cervical de tipo 1; NIC2: neoplasia intraepitelial cervical de tipo 2; NIC3: neoplasia intraepitelial cervical de tipo 3

La prevención del CCU se puede dar a nivel primario, a través de la vacuna contra el VPH de alto riesgo; o a nivel secundario, realizando un diagnóstico previo al desarrollo de un CCU.

⁴ Atipia coilocítica son cambios a nivel del citoplasma y/o el núcleo de la célula epitelial escamosa provocadas por una infección por el VPH.

Adicionalmente, dado a que se conoce que la infección por VPH persistente (por más de 6 a 12 meses) puede progresar a la aparición de lesiones premalignas, y la persistencia de lesiones premalignas puede progresar a ser un CCU. A nivel global, se han instaurado estrategias de tamizaje para detectar estas fases previas a un CCU para darle un adecuado seguimiento o tratamiento.

A la fecha, existen principalmente tres tipos de prueba que permiten detectar lesiones premalignas: la prueba citológica (convencional o de base líquida), la inspección visual (con ácido acético [IVAA] o lugol [IVL]) y la prueba molecular. La prueba citológica convencional o prueba de Papanicolaou (PAP), permite detectar cambios anormales en las células obtenidas de la zona de transformación del cuello uterino tras el raspado con un cepillo, las cuales se presentan previamente al desarrollo del CCU (o cáncer invasivo). El PAP ha sido una prueba exitosa en reducir la incidencia y la mortalidad de CCU al ser incorporado en programas organizados de tamizaje (Arbyn et al. 2009); sin embargo presenta una sensibilidad de tan aproximadamente 50%, la lectura de la muestra requiere de personal muy entrenado y los resultados usualmente tardan días (Ministerio de Salud 2019). La prueba citológica en base líquida (CBL) se encuentra disponible en EsSalud y pesar de su mayor costo, es un método usualmente más rápido y eficiente, con una interpretación más precisa y tiene la ventaja de que la suspensión residual puede utilizarse para la prueba de detección de virus de papiloma humano (VPH) y la prueba inmunohistoquímica (Singh et al. 2018). Por otro lado, a través de la inspección visual del cérvix se logra observar a simple vista la presencia o ausencia de cambios de color tras la administración de ácido acético o lugol (World Health Organization 2021). La inspección con ácido acético (IVAA) permite visualizar de blanco a las lesiones cervicales que potencialmente presentan una infección con el VPH (Workowski et al. 2021). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que, en caso de que la prueba de detección de VPH no se encuentre aún operacional, el tamizaje primario se realice con la prueba citológica o con la IVAA a un intervalo de cada 3 años (World Health Organization 2021). Por último, dado a que se ha demostrado una fuerte relación de causalidad de la infección persistente con los tipos de VPH de alto riesgo y el desarrollo de CCU, la prueba de detección de ADN de VPH se ha incorporado como una prueba de tamizaje para esta patología (Walboomers et al. 1999; Frumovitz 2021; World Health Organization 2021; Fontham et al. 2020; US Preventive Services Task Force et al. 2018).

En el 2020, la OMS comunicó los tres pilares de la Estrategia Global para acelerar la erradicación del CCU: la cobertura de 90% en la vacunación de niñas contra el VPH, la cobertura de tamizaje de 70% con pruebas de alta performance y el manejo de 90% de las mujeres con un resultado positivo o con lesiones cervicales (World Health Organization 2020). Actualmente, los programas de salud enfocados en el tamizaje y tratamiento de CCU presentan dos tipos de abordaje: el abordaje de “tamizaje y tratamiento” en el que se da tratamiento ante un resultado positivo de una única prueba de tamizaje inicial, y el abordaje de “tamizaje, triaje, y tratamiento” en el que la decisión de tratamiento se basa en un primer resultado positivo (prueba de tamizaje) seguido de un segundo resultado positivo (prueba de triaje) con o sin un diagnóstico histológico confirmatorio para la decisión de tratamiento (World Health Organization 2021). La OMS, en su más reciente GPC sobre el tamizaje y tratamiento



de lesiones premalignas de CCU, recomienda siete algoritmos o estrategias: usando como prueba inicial o primaria de tamizaje la IVAA (usando el abordaje de “tamizaje y tratamiento”), usando la prueba citológica como prueba primaria de tamizaje (usando el abordaje de “tamizaje, triaje, y tratamiento”) y usando prueba de VPH como prueba primaria de tamizaje (una estrategia usando el abordaje de “tamizaje y tratamiento” y cuatro estrategias usando el abordaje de “tamizaje, triaje, y tratamiento”) (World Health Organization 2021). En el Perú, la Directiva Sanitaria N.º 085–MINSa-2019-DGIESP publicada en el 2019 refiere que para el tamizaje de CCU hay tres posibles procedimientos, la prueba de VPH para mujeres de 30 a 49 años; el PAP para mujeres de 25 a 64 años de edad, gestantes y mujeres viviendo con VIH; y la IVAA para mujeres de 30 a 49 años. Las directrices sobre el uso de estas pruebas utilizan el abordaje de “tamizaje y tratamiento” dado a que ante cualquier resultado positivo (específicamente la LIE-AG para PAP) se debe realizar una colposcopia (Ministerio de Salud 2019).

Actualmente, en EsSalud, según los especialistas y las directivas de la institución, existen cuatro estrategias de tamizaje de CCU: a través del PAP cada año para las mujeres entre 21 y 65 años de edad o a los tres años de iniciada la actividad sexual tras un resultado negativo; a través de la CBL cada tres años para las mujeres entre 21 y 65 años de edad o a los tres años de iniciada la actividad sexual tras un resultado negativo; a través del PAP en conjunto con la IVAA cada tres años para las mujeres entre 30 y 50 años de edad tras un resultado negativo; y a través de una prueba de identificación de ADN para VPH cada cinco años para las mujeres entre 30 y 50 años de edad tras un resultado negativo (Seguro Social de Salud 2016). Sin embargo, los especialistas refieren que la estrategia de tamizaje de CCU se realiza principalmente con el PAP, en algunos casos con la CBL; alcanzando una cobertura de aproximadamente solo el 20%. En este contexto, la Gerencia Central de Prestaciones de Salud de EsSalud solicita la evaluación de una estrategia de tamizaje de CCU que incluya la prueba de detección de ADN del VPH, dado a que se realiza con una frecuencia de cada cinco años ante un resultado negativo, y de esta manera potencialmente aumentar la cobertura del tamizaje de las mujeres sanas de 30 a 49 años de edad.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ESTRATEGIA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO QUE INCLUYA LA PRUEBA DE DETECCIÓN MOLECULAR DE ADN DE VPH

La prueba de VPH es una prueba molecular que permite detectar la presencia del genoma (ADN) del virus de APH de una muestra colectada de la región cervical o cuello uterino (Poljak et al. 2012). La muestra puede ser recolectada por un personal de salud durante el examen ginecológico o por el mismo paciente en su hogar con el método de “autotoma” (World Health Organization 2021; Ministerio de Salud 2019). Posteriormente, la muestra es estudiada por tecnologías moleculares que pueden ser de tipo amplificada o de tipo no-amplificada. Las prueba molecular amplificada, también llamada prueba amplificadora de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés) puede ser de dos tipos; usando la técnica de ensayo de captura híbrida 2 (HC2, por sus siglas en inglés); y usando la técnica de reacción en cadena

de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés)(Poljak et al. 2012). Este tipo de prueba requiere de un laboratorio capacitado en la realización de pruebas moleculares. En algunos casos, la prueba requiere de un sistema operacional específico que solo puede ser adquirido por el mismo fabricante.

La prueba de VPH se basa en la detección de tipos de VPH de alto riesgo, logrando detectar en la mayoría de laboratorio hasta 15 tipos de VPH de alto riesgo (World Health Organization 2021). Muchas pruebas brindan un resultado positivo sin especificar el tipo o los tipos de VPH que provocaron ese resultado. Sin embargo, ya se encuentran disponibles las pruebas de VPH que tienen la capacidad de realizar una genotipificación de los tipos de VPH de alto riesgo más comunes como son el VPH-16, VPH-18. Las organizaciones y sociedades internacionales son consistentes en recomendar un intervalo de seguimiento no menor de 5 años ante un resultado negativo de la prueba de VPH.

La FDA aprobó por primera vez una prueba de VPH para ser utilizada en el tamizaje primario de CCU en mujeres de 25 o más años de edad en el 2014⁵. Entre las pruebas disponibles en el Perú, se encontraron 18 pruebas de detección de ADN del VPH que presentan un registro sanitario vigente. Los detalles de estas pruebas de VPH se describen en la Tabla N° 3.

Tabla N° 3. Registro sanitario de kit de tamizaje de kit del virus de papiloma humano (VPH) en el Perú

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre / Tipo de prueba	Presentación / Tiempo de resultado	Costo
DMDIV4089E	07-09-2026	HPV DIRECT FLOW CHIP KIT Prueba detecta 36 tipos de HPV	No se reporta	-
DMDIV3697E	18-12-2025	14 High-Risk HPV with 16/18 Genotyping real-time PCR kit, Marca: HYBRIBIO® PCR de tiempo real (14 HPV de alto riesgo; se realiza en simultáneo la genotipificación de HPV-16 y HPV-18)	Caja de cartón por 48 test y componentes de kit Resultado en 3 horas	-
DMDIV3462E	19-12-2025	QIASCREEN HPV PCR TEST PCR de tiempo real (15 HPV de alto riesgo). La muestra puede ser recogida por el médico o por la propia paciente	No se reporta	-

⁵ <https://wayback.archive-it.org/7993/20161023125534/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394773.htm>

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 01-DETS-IETSI-2021
VALIDEZ DIAGNÓSTICA, EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LA PRUEBA DE DETECCIÓN DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)
COMO PARTE DE LA ESTRATEGIA DE TAMIZAJE DE CUELLO UTERINO EN ESSALUD.

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre / Tipo de prueba	Presentación / Tiempo de resultado	Costo
DMDIV3260E	11-11-2024	GENEPROOF HUMAN PAPILOMAVIRU (HPV) PCR KIT PCR de tiempo real (24 HPV de alto riesgo; se realiza en simultáneo la genotipificación de HPV-16, HPV-18, HPV-45 de alto riesgo)	Paquete para 25 o 100 reacciones	S/ 330.00*
DMDIV3177E	12-08-2024	ALINITY M HR HPV ASSAY Prueba cualitativa (14 HPV de alto riesgo; se realiza en simultáneo la genotipificación de HPV-16, HPV-18, HPV-45 y dos grupos de genotipos de alto riesgo)	No se reporta	-
DMDIV3095E	05-06-2024	FTD HPV HIGH RISK PCR de tiempo real (12 HPV de alto riesgo; se realiza en simultáneo la genotipificación de HPV-16 y HPV-18)	No se reporta	-
DMDIV2990E	03-04-2024	CLART HPV4, CLART HPV4S, CLART HPV3, CLART HPV2L. Marca: CLART® CLART HPV4 es una prueba de PCR (35 HPV) CLART HPV4S es una prueba de PCR (14 HPV de alto riesgo y 2 HPV de bajo riesgo) *Este registro sanitario incluye otra prueba que no detecta HPV.	No se reporta	-
DMDIV2971E	13-03-2024	21 HPV Genoarray Diagnostic kit PCR cualitativa (15 HPV de alto riesgo y 6 HPV de bajo riesgo; se realiza en simultáneo la genotipificación de los 21 tipos de HPV)	Caja de cartón conteniendo 1 kit para 30 pruebas Resultado en 4 horas	S/ 129.00*
DMDIV2906E	28-12-2023	CAREHPV TEST (96) Prueba de HC2 (14 HPV de alto riesgo en bloque) *Requiere el dispositivo médico CAREHPV Test system	Caja de cartón conteniendo 1 kit para 96 pruebas	-
DMDIV2711E	26-06-2023	ANYPLEX TM II HPV HR DETECTION PCR de tiempo real (con una genotipificación en simultáneo de 14 HPV de alto riesgo)	No se reporta	-



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 01-DETS-IETSI-2021
VALIDEZ DIAGNÓSTICA, EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LA PRUEBA DE DETECCIÓN DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)
COMO PARTE DE LA ESTRATEGIA DE TAMIZAJE DE CUELLO UTERINO EN ESSALUD.

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre / Tipo de prueba	Presentación / Tiempo de resultado	Costo
DMDIV2707E	22-06-2023	ANYPLEX II HPV 28 DETECTION PCR de tiempo real (14 HPV de alto riesgo y 9 HPV de bajo riesgo)	No se reporta	-
DMDIV2675E	29-05-2023	37 HPV Genoarray Diagnostic kit; 23 HPV Genotyping real-time PCR kit PCR cualitativa (15 HPV de alto riesgo, 6 HPV de bajo riesgo y 16 HPV de bajo riesgo probable; se realiza en simultáneo la genotipificación de 23 de los tipos de HPV examinado en base a una PCR de tiempo real)	No se reporta Resultado en 4 horas	-
DMDIV2461E	10-10-2022	COBAS® HPV PCR (12 HPV de alto riesgo en bloque; se realiza en simultáneo la genotipificación de HPV-16 y HPV-18) *Requiere del dispositivo médico COBAS® 4800 HPV System	Caja de cartón conteniendo: HPV Cassette x 1, MMX-R1 14.5 mL, MMX-R2 17.5 mL, EB 38 mL, EV x 1, PASE 38mL.	-
DMDIV2120E	30-11-2021	INNO-LiPA HPV GENOTYPING EXTRA II; INNO-LiPA HPV GENOTYPING EXTRA II AMP PCR de tiempo real (con una genotipificación en simultáneo de 32 tipos de HPV)	No se reporta	-
DMDIV1657E	06-10-2025	ABBOTT REALTIME HIGH RISK HPV AMPLIFICATION REAGENT KIT (02N09-092) PCR cualitativa (14 HPV de alto riesgo; se realiza en simultáneo la genotipificación de HPV-16 y HPV-18)	Caja de 04 paquetes; cada paquete presenta 24 pruebas.	-
DMDIV1103E	28-08-2024	XPERT® HPV PCR cualitativa (con una genotipificación de 14 tipos de HPV de alto riesgo) *Requiere del dispositivo médico Sistema GeneXpert	Caja de cartón conteniendo: 10 cartuchos de polietileno de baja densidad conteniendo (microesfera 1, 2 y Reactivo buffer), bolsa transparente de polipropileno conteniendo 10 pipetas de transferencia de 1 ml desechables y 1 CD Resultado en 1 hora	S/ 345.00*
DMDIV1040E	14-07-2024	CLART® HPV2 PCR (realiza la genotipificación de 35 VPH: 13 HPV de alto riesgo y 22 HPV de bajo riesgo)	No se reporta *Este registro sanitario incluye otras pruebas que no detectan HPV.	-

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 01-DETS-IETSI-2021
 VALIDEZ DIAGNÓSTICA, EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LA PRUEBA DE DETECCIÓN DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)
 COMO PARTE DE LA ESTRATEGIA DE TAMIZAJE DE CUELLO UTERINO EN ESSALUD.

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre / Tipo de prueba	Presentación / Tiempo de resultado	Costo
DMDIV1937E	14-04-2026	<p>COBAS® 4800 HPV AMPLIFICATION/DETECTION KIT y COBAS® 4800 SYSTEM LIQUID CYTOLOGY PREPARATION KIT</p> <p>PCR e Hibridización (14 HPV de alto riesgo; se realiza en simultáneo la genotipificación de HPV-16 y HPV-18 y un grupo de genotipos de alto riesgo)</p> <p>*Requiere del dispositivo médico COBAS® 6800/8800 System o COBAS® 4800 HPV System</p>	No se reporta	S/ 100.00 – 120.00*

*Obtenido del sistema SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 20 septiembre de 2021.

Se debe resaltar que la intervención de interés del presente documento es la estrategia de tamizaje de CCU que incluya la prueba de detección de ADN de VPH, con o sin la combinación de una prueba citológica (PAP o CBL) o IVAA, con o sin una prueba de triaje ante un resultado positivo, en comparación con otras estrategias de tamizaje que no incluyan la prueba de VPH.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de una estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino que incluya la prueba de detección molecular de ADN de VPH en mujeres aparentemente sanas de 30 a 49 años. Dicha búsqueda se realizó el 11 de agosto en las bases de datos PubMed (<https://www.ncbi.nih.gov/pubmed/>), *Cochrane Library* (<https://www.cochranelibrary.com/>) y LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/es/>), priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), Organización Panamericana de Salud (<http://www.paho.org/es>), Ministerio de Salud del Perú (<http://www.gob.pe/minsa/>), Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (<http://www.digemid.minsa.gob.pe/>), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *National Health Service* (NHS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) con la finalidad de conseguir evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y documentos institucionales a nivel internacional y regional que sean de interés para el presente dictamen preliminar.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información y que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre. Las estrategias de búsqueda empleadas se encuentran en detalle en las tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos tal y como se presenta en el flujograma de la Figura N° 1 en la sección IV.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La evidencia incluida en este documento se encuentra organizada de acuerdo a la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, y Haynes 2009), de tal manera que la evidencia con mayor nivel metodológico es presentada en primer lugar. Por lo tanto, se incluyeron los estudios en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones

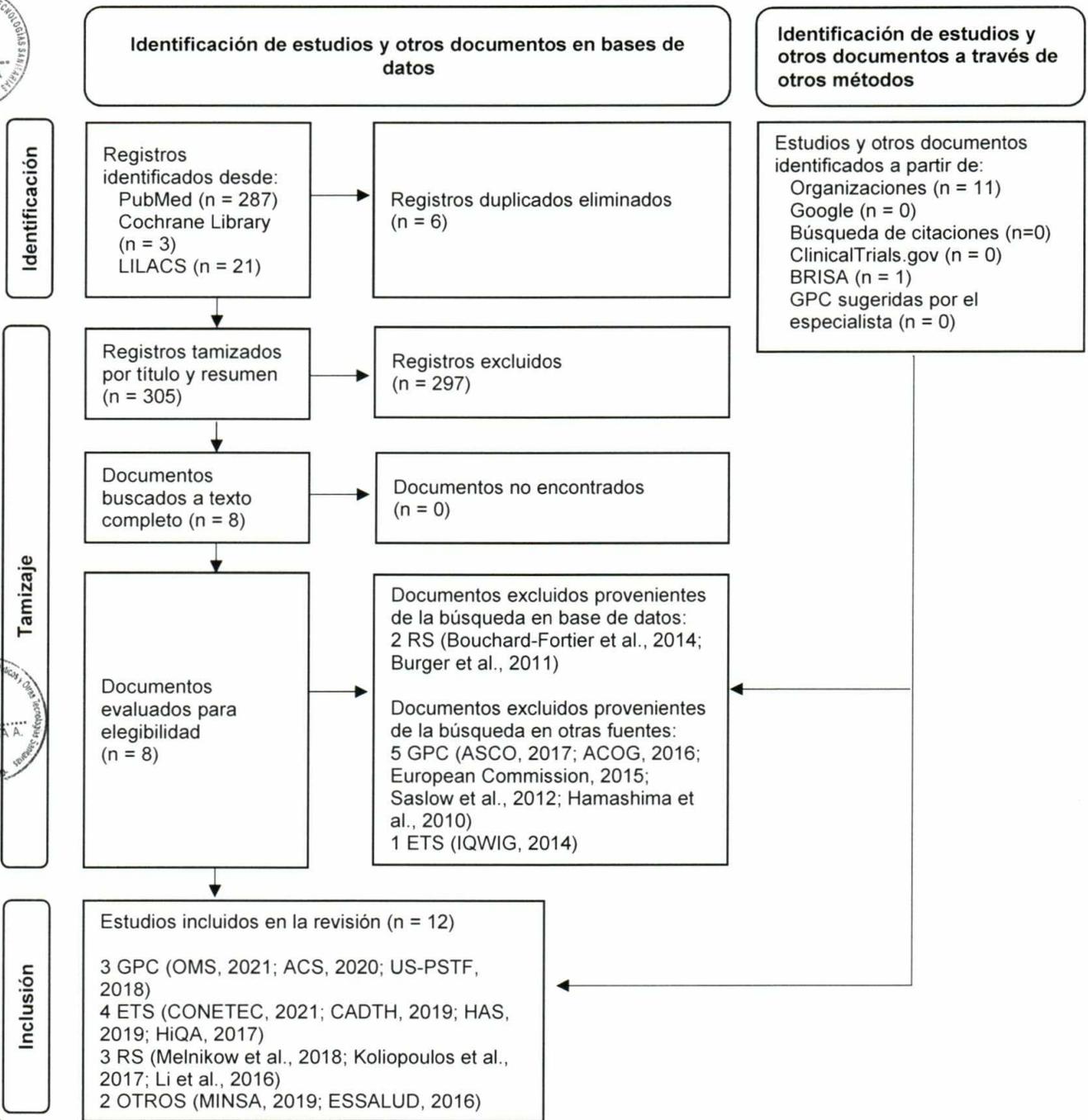
de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con y sin meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que hayan respondido la pregunta PICO de interés del presente documento. La búsqueda fue restringida a documentos en inglés y español.

Los estudios fueron seleccionados en dos fases. La primera fase consistió en la selección de documentos en base al título y resumen a través del aplicativo web gratuito Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). La segunda fase consistió en la selección de documentos una vez revisado el texto completo. La secuencia para la selección de los documentos finalmente incluidos en la presente evaluación puede observarse en la Figura N° 1 en la sección IV del presente documento.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino que incluya la prueba de detección de ADN molecular de virus de papiloma humano (VPH) en mujeres aparentemente sanas de 30 a 49 años de edad. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- World Health Organization (WHO) – “WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition”(World Health Organization 2021).
- American Cancer Society (ACS) – “Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society”(Fontham et al. 2020).
- US Preventive Services Task Force (US-PSTF) – “Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement”(US Preventive Services Task Force et al. 2018).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

La siguiente guía de práctica clínica no fue incluida por basarse en otras GPC para sus recomendaciones finales:

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, 2017 – “Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline”(Jeronimo et al. 2017).

Las siguientes guías de práctica clínica no fueron incluidas debido a la antigüedad de la publicación:

- Committee on Practice Bulletins – Gynecology, 2016 – “Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention”(Committee on Practice Bulletins—Gynecology 2016).
- European Commission, 2015 – “European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition - Supplements”(European Commission 2015).
- *Society of Gynecologic Oncology/ American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)*, 2015 – “Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance”(Huh et al. 2015).

- Saslow et al., 2012 – “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”(Saslow et al. 2012).
- Murphy et al., 2012 – “Cervical screening: a guideline for clinical practice in Ontario”(Murphy et al. 2012).
- Hamashima et al., 2010 – “The Japanese guideline for cervical cancer screening”(Hamashima et al. 2010).

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) – “Test de VPH en Estrategia de Screening Primario para Detección de Cáncer Cervicouterino. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°11”(Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) 2021).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – “CADTH Optimal Use Report. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment. March 2019”(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019).
- Haute Autorité De Santé (HAS) – “Evaluation of human papillomavirus (HPV) tests for primary screening of precancerous and cancerous lesions of the cervix and the role of p16/Ki67 dual immunostaining”(Haute Autorité De Santé 2019).
- Health Information and Quality Authority (HiQA) – “Health technology assessment of human papillomavirus testing as the primary screening method for prevention of cervical cancer”(Health Information and Quality Authority 2017).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

La siguiente evaluación de tecnología sanitaria no fue incluida debido a la antigüedad de la publicación:

- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) – “Benefit assessment of an HPV test in primary screening for cervical cancer - Rapid Report. Project number: S13-03”(Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) 2014).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Melnikow et al., 2018 – “Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services

Task Force. Evidence Synthesis, Number 158. Agency for Healthcare Research and Quality (United States)”(Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Soulsby 2018).

- Koliopoulos et al., 2017 – “Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population”(Koliopoulos et al. 2017).
- Li et al., 2016 – “Diagnostic value of combination of HPV testing and cytology as compared to isolated cytology in screening cervical cancer: A meta-analysis”(Li et al. 2016).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes revisiones sistemáticas no fueron incluidas debido a la antigüedad de la publicación:

- Bouchard-Fortier et al., 2014 – “Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials”(Bouchard-Fortier et al. 2014).
- Burger et al., 2011 – “HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review”(Burger et al. 2011).

Ensayos clínicos

No se incluyeron debido a la existencia de revisiones sistemáticas y meta-análisis que potencialmente responden a la pregunta PICO del presente documento.

Otros documentos institucionales

- Ministerio de Salud (MINSa) – “Directiva Sanitaria N° 085–MINSa-2019-DGIESP. Directiva Sanitaria para la Prevención del cáncer de cuello uterino mediante la detección temprana y tratamiento de lesiones pre malignas incluyendo carcinoma in situ”(Ministerio de Salud 2019).
- Seguro Social de Salud (EsSalud) – “Detección Temprana del Cáncer de Cuello Uterino en EsSalud. Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Gerencia de Políticas y Normas de Atención Integral de Salud. Lima – Perú”(Seguro Social de Salud 2016).

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

World Health Organization (WHO) – “WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition”(World Health Organization 2021).

Esta GPC fue desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés), de acuerdo al manual para el desarrollo de GPC de la misma entidad (Organización



Mundial de la Salud 2015), para actualizar las recomendaciones existentes con respecto al tamizaje y tratamiento de CCU. El objetivo principal de la GPC fue facilitar y guiar efectivamente la toma de decisiones en cuanto al inicio o mejora de los programas en cada país sobre el tamizaje y tratamiento de CCU en todas las mujeres, incluidas las mujeres viviendo con el VIH, y así alcanzar los objetivos de la estrategia global de erradicación de CCU para el 2030. Brevemente, para la formulación de las recomendaciones se desarrollaron múltiples preguntas PICO y sus respectivas revisiones sistemáticas tanto para la población en general como para mujeres viviendo con el VIH. Posteriormente, para el desarrollo de las recomendaciones⁶ y la evaluación del nivel de certeza de la evidencia encontrada se aplicó la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁷. Una vez completado el documento, este fue enviado a un grupo de revisión externa (ERG, por sus siglas en inglés) para identificar mejoras; el financiamiento de la GPC se dio por la *UNDP-UNFPA-UNICEF-WHO-World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP)*. Finalmente, además de la publicación principal de esta GPC, se tuvo acceso al “Anexo A: Síntesis de la evidencia” y al “Anexo B: Evidencia para las tablas de decisión” para su revisión.



Esta GPC presenta un total de 23 recomendaciones y 7 declaraciones de buenas prácticas priorizando dos algoritmos que utilizaron el abordaje de “tamizaje y tratamiento” (IVAA sola o prueba de VPH sola; ambos seguidos de tratamiento en caso de un resultado positivo) y cinco algoritmos que utilizaron el abordaje de “tamizaje, triaje y tratamiento” en el que se realizaba un triaje con otra prueba a los resultados positivos y finalmente se trataba a los que presentaban un resultado positivo en ambas pruebas (prueba citológica seguido de un triaje con colposcopia, prueba de VPH seguido de un triaje con la genotipificación de VPH-16 y VPH-18 y un triaje subsiguiente con IVAA para los resultados negativos a la genotipificación, prueba de VPH seguido de un triaje con IVAA, prueba de VPH seguido de un triaje con colposcopia, y una prueba de VPH seguido de un triaje con prueba citológica y un triaje subsiguiente con colposcopia; los cinco algoritmos fueron finalmente seguidas de tratamiento

⁶ Tipo de recomendaciones según GRADE. Puede tener implicancias a nivel del paciente, a nivel del proveedor de salud y a nivel de las entidades responsables de políticas de salud.



- *Recomendación fuerte*: la mayoría de pacientes aceptaría la recomendación y solo una pequeña proporción de pacientes no (nivel de paciente); la mayoría de pacientes deberían recibir la recomendación (nivel de proveedor); la recomendación puede ser adoptada como una política de salud en la mayoría de situaciones (nivel de responsable de políticas de salud).

- *Recomendación condicional*: la mayoría de pacientes aceptaría la sugerencia pero algunos no (nivel de paciente); los proveedores deben reconocer que diferentes opciones pueden ser apropiadas para cada individuo y que se debe apoyar en la toma de decisiones de acuerdo a los valores y preferencias de los pacientes (nivel de proveedor); la política de salud requiere una discusión (nivel de responsable de políticas de salud).

⁷ Interpretación de los niveles de certeza de la evidencia según GRADE.

- *Nivel alto*: Hay mucha confianza de que el efecto verdadero se encuentra cercano al efecto estimado.

- *Nivel moderado*: Hay confianza moderada en el efecto estimado. El efecto verdadero probablemente este cerca al efecto estimado, pero hay una posibilidad de que sea substancialmente diferente.

- *Nivel bajo*: Hay confianza limitada en el efecto estimado. El efecto verdadero puede ser substancialmente diferente al efecto estimado.

- *Nivel muy bajo*: Hay muy poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero probablemente sea substancialmente diferente al efecto estimado.

en caso de confirmarse el resultado positivo en la fase de triaje). Finalmente, de todas las recomendaciones y declaraciones de buenas prácticas realizada por esta GPC, doce recomendaciones y dos declaraciones de buenas prácticas fueron de interés para el presente documento.

Recomendaciones

La OMS recomienda la prueba de detección de ADN de VPH como el tipo de prueba de tamizaje primario en lugar de la IVAA o prueba citológica, ya sea el abordaje de “tamizaje y tratamiento” o de “tamizaje, triaje y tratamiento”, tanto en la población general de mujeres y en las mujeres viviendo con el VIH (Recomendación fuerte, moderada certeza de la evidencia). Esta recomendación adicionalmente refiere que donde existan programas que realizan la prueba citológica de calidad asegurada como prueba de tamizaje primario, esta debe continuar hasta que la prueba de ADN de VPH se encuentre operativa; y de existir un programa usando la IVAA como prueba de tamizaje primario, este debe transicionar de manera rápida debido a que la calidad de esta prueba no puede ser asegurada.

La OMS sugiere el uso la prueba de detección de ADN del VPH como prueba de tamizaje primario en un abordaje con o sin triaje para prevenir el cáncer cervical en mujeres de la población en general (recomendación: condicional; certeza de evidencia: moderada). Adicionalmente, para el abordaje de “tamizaje y tratamiento” usando la prueba de detección de ADN del VPH, la OMS sugiere tratar a las mujeres de la población en general con un resultado positivo (recomendación: condicional; certeza de evidencia: moderada); y para el abordaje de “tamizaje, triaje y tratamiento” usando la prueba de detección de ADN del VPH, la OMS sugiere que las mujeres de la población en general con un resultado positivo utilicen como método de triaje la genotipificación parcial, colposcopia (solo para este caso, la OMS especifica que sea la prueba de VPH de alto riesgo), IVAA o prueba citológica (recomendación: condicional; certeza de evidencia: moderada). Respecto a esta recomendación, la OMS refiere que la selección del método de triaje es dependiente de la disponibilidad, entrenamiento, de la posibilidad de asegurar la calidad del programa y de los recursos de cada país. Además, se refiere que la genotipificación de VPH-16 y VPH-18 puede estar integrado a la prueba inicial de detección de ADN de VPH.

Adicionalmente, al proveer la prueba de detección de ADN del VPH, la OMS sugiere que se utilicen muestras colectadas por el personal de salud o muestras de autotoma (recomendación: condicional; certeza de evidencia: baja). Además, la GPC sugiere que la prueba de detección de ADN de VPH se realice en un del intervalo de tamizaje de cada 5 a 10 años (recomendación: condicional; certeza de evidencia: baja). La GPC recomienda iniciar el tamizaje de cáncer cervical a los 30 años (recomendación fuerte, moderada certeza de la evidencia); y sugiere que después de los 50 años de edad se suspenda el tamizaje de cáncer cervical tras dos resultados consecutivos negativos en las mujeres de la población general y las mujeres viviendo con el VIH (recomendación: condicional; certeza de evidencia: baja).

La GPC refiere que se debe dar prioridad a tamizar a las mujeres de la población general de 30 a 49 años de edad; y que en caso de tener las herramientas de poder tamizar mujeres de 50 a 65 años de edad, se debe priorizar a las mujeres de este grupo que nunca han sido tamizadas (declaración de buena práctica).



Con respecto a las recomendaciones y sugerencias posteriores a un resultado positivo o tratamiento, la GPC sugiere que ante un resultado positivo de la prueba de VPH y un resultado negativo con la prueba de triaje, se retome el tamizaje con la prueba de VPH a los 24 meses; y en caso de obtener un posterior resultado negativo, se continúe con el intervalo de tamizaje regular (recomendación: condicional; certeza de evidencia: baja). Ante un resultado positivo de una prueba citológica con un posterior resultado normal en la colposcopia, la GPC sugiere que se retome el tamizaje con la prueba de VPH a los 12 meses; y en caso de obtener un posterior resultado negativo, se continúe con el intervalo de tamizaje regular (recomendación: condicional; certeza de evidencia: baja). Por último, se sugiere que las mujeres que han sido tratadas por un caso histológicamente confirmado de NIC2/NIC3, por un caso de adenocarcinoma in situ, o por un resultado positivo en la prueba de tamizaje primaria, se retome el tamizaje con la prueba de VPH a los 12 meses (si está disponible) en lugar de la prueba citológica, IVAA o la combinación de pruebas; y en caso de obtener un posterior resultado negativo, se continúe con el intervalo de tamizaje regular (recomendación: condicional; certeza de evidencia: baja).



Cuando la prueba de VPH no se encuentra operacional, la OMS sugiere el tamizaje primario regular en base a la IVAA o la prueba citológica cada tres años en la población general y en mujeres viviendo con el VIH (recomendación: condicional; certeza de evidencia: baja). Finalmente, la GPC refiere que mientras se transiciona a un programa con un intervalo regular recomendado, el tamizaje de dos veces durante toda la vida, sin mención del tipo de prueba, es beneficioso (Declaración de buena práctica).

Evidencia utilizada para la recomendación de la estrategia de interés



La recomendación emitida por esta GPC, con respecto al uso de prueba de detección de ADN del VPH como estrategia de tamizaje primario, se basa en los resultados sensibilidad y especificidad relativa de la prueba de VPH para detectar casos de NIC2+ y NIC3+ en comparación con la prueba citológica publicados en la RS Koliopoulos et al., 2017 (Koliopoulos et al. 2017), que será descrita más adelante. Adicionalmente, se incluyó la RS Arbyn et al., 2018 que evaluó la sensibilidad y especificidad relativa de las muestras colectadas por el personal de salud o por autotoma por pruebas validadas sin encontrar diferencias (Arbyn et al. 2018). Esta guía elaboró múltiples RS para evaluar los diferentes métodos de triaje, evaluar los siete algoritmos recomendados por la OMS, edad de inicio del tamizaje con la prueba de VPH, la secuencia de tamizaje tras un resultado positivo o un tratamiento de un caso confirmado histológicamente. También se consideró evidencia con respecto a la aceptabilidad y las preferencias de las mujeres con respecto al tamizaje y tratamiento de CCU. Finalmente, la GPC elaboró un análisis de modelado para evaluar los beneficios, beneficios y daños y la costo-efectividad de las estrategias de tamizaje y tratamiento de CCU en la población en

general y en mujeres viviendo con el VIH; y tras este análisis se calculó la reducción de casos de CCU, reducción de muertes por CCU, reducción de tratamientos de CCU, partos pretérmino como consecuencia de un tratamiento por lesiones premalignas, número de casos que requieren manejo para prevenir una muerte por CCU, disminución en costos, desenlaces obstétricos adversos, costo-efectividad en términos de QALY, entre otros.

Análisis crítico

Entre las fortalezas de la GPC, se describe el uso de un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, así como los criterios para la selección de la evidencia, las limitaciones y fortalezas son descritas, los métodos para formular recomendaciones están descritos y se observa una relación clara entre las recomendaciones y la evidencia usada para su sustento. La guía fue revisada por un grupo externo y se incluye un procedimiento para actualizarla. Finalmente, ninguno de los 52 participantes en la elaboración de esta GPC presentó conflictos de interés.

American Cancer Society (ACS) – “Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society” (Fontham et al. 2020).

Esta GPC fue desarrollada por la Sociedad Americana de Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) y publicada en el 2020. El objetivo de esta guía fue brindar recomendaciones con respecto al tamizaje de CCU en mujeres de riesgo promedio. Brevemente, esta GPC fue desarrollada por un grupo voluntario elaborador de la guía de la ACS (GDG, por sus siglas en inglés) siguiendo un protocolo establecido. Los GDG utilizaron el sistema de gradación de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)⁸ para el desarrollo de las recomendaciones. Adicionalmente, la evaluación de la evidencia y sus deliberaciones se basaron en los siguientes criterios: balance entre el efecto deseable y no deseable; la calidad de la evidencia; y los valores y preferencias de los pacientes.

Recomendación

La ACS recomienda que los individuos con cérvix inicien un tamizaje de CCU a los 25 años y que sean sometidos a una prueba de VPH primaria cada 5 años hasta cumplir los 65 años (preferible). En caso de que la prueba de VPH primaria no se encuentre disponible, los individuos de 25 a 65 años deben ser tamizados con una combinación de pruebas (prueba de VPH en conjunto con la prueba citológica) cada 5 años o prueba citológica sola cada 3 años (aceptable) (en ambos casos la recomendación es fuerte). La guía menciona que, a la fecha de la publicación, en los Estados Unidos se estaba realizando la transición hacia un tamizaje primario con la prueba de detección de VPH, por lo que en algunos lugares aún no se encuentran disponibles las pruebas de VPH aprobadas por la entidad reguladora nacional

⁸ <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>

(FDA) por lo que una combinación de pruebas (prueba de VPH y prueba citológica) o la prueba citológica sola son opciones aceptables.

Evidencia utilizada para la recomendación de la estrategia de interés

Esta GPC se basa en los resultados de la revisión sistemática y el reporte de la evidencia realizados por la US Preventive Services Task Force (US-PSTF) que será presentado más adelante (Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Weyrich 2018; Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Soulsby 2018) y un modelo de simulación desarrollado por el departamento de Salud Pública de Harvard específicamente para la elaboración de esta GPC.

Análisis crítico

Entre las fortalezas de la GPC, se describe el uso de un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, los criterios para la selección de la evidencia, las limitaciones y fortalezas, los métodos para formular las recomendaciones; y se observa una relación clara entre las recomendaciones y la evidencia usada para su sustento. Finalmente, un borrador de las recomendaciones de esta guía fue revisado por un grupo externo antes de su publicación. Dos autores han sido investigadores principales o co-investigadores de proyectos financiados por el estado con respecto a la prevención de cáncer cervical; ninguno de los autores declara haber recibido algún tipo de incentivo de parte de la industria farmacéutica.

US Preventive Services Task Force – “Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement”(US Preventive Services Task Force et al. 2018).

Esta GPC fue desarrollada y publicada por la *US Preventive Services Task Force* (US-PSTF) en el 2018, que es una entidad independiente de expertos de los Estados Unidos en medicina preventiva basada en evidencia. El objetivo principal de esta guía fue actualizar las recomendaciones del US-PSTF del 2012 con respecto al tamizaje de cáncer cervical. Brevemente, la US-PSTF brinda recomendaciones con respecto a la efectividad de ciertos servicios de salud en pacientes aparentemente sanos basándose en una evaluación del balance entre los beneficios y riesgos que estos brindan; la US-PSTF no considera el costo en la evaluación. Para emitir estas recomendaciones, la US-PSTF realizó previamente una RS, la cual ha sido incluido en este documento y será descrita a detalle más adelante (Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Weyrich 2018; Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Soulsby 2018), e incluyó los resultados de un análisis de modelado para evaluar la edad óptima para iniciar y finalizar el tamizaje recurrente de CCU. La gradación de

las recomendaciones⁹ y de la evidencia¹⁰ fue realizada de acuerdo a los estándares de la US-PSTF.

Recomendación

Con respecto a la población de interés del presente documento, esta GPC emite una recomendación al grupo etario de 30 a 64 años de edad. En este grupo de la población, la guía recomienda un tamizaje de CCU con una prueba citológica sola cada 3 años, con una prueba que detecta el VPH de alto riesgo sola cada 5 años, o con la combinación de ambas pruebas (la prueba citológica y la prueba de VPH) cada 5 años (recomendación de Grado A). La guía refiere que estas tres opciones de tamizaje pueden detectar lesiones cervicales precancerosas de alto grado y cáncer cervical.

Evidencia utilizada para la recomendación de la estrategia de interés

Esta GPC se basó en los resultados de una revisión sistemática y el reporte de la evidencia realizados por la US Preventive Services Task Force con respecto a una actualización del tamizaje de cáncer cervical que será presentado más adelante (Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Weyrich 2018; Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Soulsby 2018). Esta GPC se basó también en los resultados de un análisis de modelado que evaluó los diferentes escenarios con respecto a la edad de inicio de tamizaje, frecuencia del tamizaje, alternativas de triaje, entre otros, para evaluar los beneficios y daños (incidencia y mortalidad de CCU, tasa de referencias para una colposcopia) de un tamizaje en base a la prueba de VPH a largo plazo. En este análisis de modelado, se encontró que cambiar de un tamizaje primario en base a la prueba citológica sola a un tamizaje primario en base a una prueba de VPH de alto riesgo sola cada 5 años (desde los 30 años de edad), disminuyó el número de muertes por CCU de 8.34 a 0.29 muertes por cada 1000 mujeres. Similarmente, al cambiar

⁹ Gradación de la recomendación según la US-PSTF:

Grado A: El servicio es recomendado. Hay alta certeza de que el beneficio neto es substancial.

Grado B: El servicio es recomendado. Hay alta certeza de que el beneficio neto es moderado, o hay certeza moderada de que el beneficio neto es moderado a substancial.

Grado C: El servicio es recomendado de manera selectiva o basado en el juicio profesional y las preferencias de los pacientes de una manera individual. Hay al menos una certeza moderada de que el beneficio neto es pequeño.

Grado D: La recomendación es en contra del servicio. Hay una certeza moderada o alta de que el servicio no tiene beneficios o que los daños superan los beneficios.

¹⁰ Niveles de Certeza según la US-PSTF:

Alto: resultados consistentes de estudios conducidos de manera adecuada en poblaciones representativas de atención primaria. Estos estudios evalúan los efectos del servicio preventivo en los resultados de salud. Es poco probable que esta conclusión se vea fuertemente afectada por los resultados de estudios futuros.

Moderado: la evidencia disponible es suficiente para determinar los efectos del servicio preventivo en los resultados de salud; pero la confianza de los estimados esta limitada por ciertos factores. Con mayor evidencia disponibles, es posible que la magnitud o dirección del efecto estimado pueda cambiar; el cambio puede ser suficientemente grande como para alterar una conclusión.

Bajo: la evidencia disponible no es suficiente para evaluar los efectos en los resultados de salud. La evidencia es insuficiente debido al limitado numero o tamaño de los estudios.

de un tamizaje primario en base a la prueba citológica sola a un tamizaje primario en base a la combinación de la prueba citológica y la prueba de VPH de alto riesgo cada 5 años desde los 30 años de edad, el número de muertes por CCU disminuyó de 8.34 a 0.30 muertes por cada 1000 mujeres.

Análisis crítico

Entre las fortalezas de la GPC, se describe el uso de un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, los criterios para la selección de la evidencia, los métodos para formular recomendaciones; y se observa una relación clara entre las recomendaciones y la evidencia usada para su sustento. Finalmente, la guía fue revisada por un grupo de expertos y estuvo disponible para el público para ser comentada. Entre las limitaciones de esta GPC, no se describen las limitaciones y fortalezas de la misma. La publicación no describe el procedimiento para su actualización, sin embargo, la página oficial de US-PSTF menciona que las recomendaciones del tamizaje de CCU se encuentran en proceso activo de actualización¹¹. Con respecto a los conflictos de interés, un autor reportó haber recibido un *grant* de parte de la empresa farmacéutica *Merck Foundation* que elabora la vacuna contra el VPH llamada *GARDASIL*; otro segundo autor refirió trabajar en la compañía *Healthwise* sin fines de lucro; y un tercer autor declaró haber sido presentador de un *grant* recibido por la entidad nacional *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para promover el uso de vacunas contra el VPH.

ii. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) – “Test de VPH en Estrategia de Screening Primario para Detección de Cáncer Cervicouterino. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°11”(Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) 2021).

Esta ETS fue elaborada por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CONETEC) de Argentina con la finalidad de brindar un informe sobre la Estrategia de *Screening* Primario para Detección de Cáncer Cervicouterino que incluya el *test* de VPH. Esta entidad cuenta con un Manual sobre la elaboración de evaluaciones de tecnologías que se encuentra disponible en su página web¹².

Esta ETS concluye que existe evidencia moderada sobre la efectividad de un tamizaje primario que incorpore la prueba de VPH. Adicionalmente se concluye que no existen diferencias con respecto a la eficacia diagnóstica entre las pruebas de VPH disponibles en Argentina.

¹¹ <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-update-summary/cervical-cancer-screening-adults-adolescents>

¹² <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/4-manual-ets-conetec.pdf>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – “CADTH Optimal Use Report. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment. March 2019”(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019).

Esta ETS fue elaborada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica, la utilidad clínica, seguridad, la costo-efectividad, las experiencias y perspectivas de los pacientes, los aspectos éticos y los aspectos de implementación con respecto al uso de la prueba de VPH como prueba de tamizaje primario del CCU. La ETS se elaboró para la toma de decisiones, el desarrollo de políticas de salud, el planeamiento de capacidades y para brindar recomendaciones con respecto al tamizaje primario en base a la prueba de VPH para CCU. La metodología para el desarrollo de la ETS, así como la revisión sistemática realizada fue descrita en el documento.

La ETS encontró que la prueba de VPH se encuentra asociada con una mayor sensibilidad y una menor especificidad que el uso de una prueba citológica; adicionalmente, el uso de la prueba de VPH se encontró asociada a una mayor tasa de referencias para la realización de una colposcopia. Los daños y los desenlaces de utilidad clínica no se encontraron adecuadamente reportados; sin embargo, se encontró una consistencia en los estudios sobre una mayor detección de NIC3+ con el uso de la prueba de VPH en la primera ronda de tamizaje en comparación con la prueba citológica. Además, la incidencia de CCU fue poco medida en la evidencia incluida, y en caso de ser medida, la diferencia entre el uso de la prueba de VPH y la prueba citológica fue muy pequeña o despreciable. Por otro lado, el estudio de costo-efectividad sobre la incorporación de un tamizaje primario en base a la prueba de VPH encontró que el impacto fue limitado con respecto a los valores de QALY esperados y con respecto a daños en términos de la incidencia de CCU. Finalmente, la ETS consideró que modificar la estrategia de tamizaje (la estrategia de tamizaje realizada en Canadá, previa a la evaluación, fue la prueba citológica) está acompañado de un gasto sustancial y presenta un balance ético entre los ‘beneficios y daños’ incierto y es poco claro si una estrategia de tamizaje de CCU en base a la prueba de VPH deba reemplazar a la estrategia de tamizaje de CCU en base a la prueba citológica ya establecida en Canadá.

Haute Autorité De Santé (HAS) – “Evaluation of human papillomavirus (HPV) tests for primary screening of precancerous and cancerous lesions of the cervix and the role of p16/Ki67 dual immunostaining”(Haute Autorité De Santé 2019).

Esta ETS fue elaborada por la *Haute Autorité De Santé* (HAS) con el objetivo de evaluar la prueba de VPH en la estrategia de tamizaje primario de lesiones malignas y premalignas en el cuello uterino. La metodología para el desarrollo de la ETS, así como la revisión sistemática realizada, fue descrita en el documento.

Con respecto a la población de interés del presente documento, la HAS refiere que hay una modificación de los procedimientos de tamizaje de CCU en mujeres de 30 a 65 años y

recomienda que a partir de los 30 años de edad la prueba de VPH reemplace al uso de la prueba citológica como prueba de tamizaje cervical primario. Adicionalmente, basado en que la prueba citológica se realiza cada tres años, recomienda que la prueba de VPH se realice tres años después de un resultado normal de la prueba citológica. Finalmente, recomienda que el intervalo de tiempo entre dos pruebas de VPH sea de cinco años tras un resultado negativo.

Health Information and Quality Authority (HiQA) – “Health technology assessment of human papillomavirus testing as the primary screening method for prevention of cervical cancer”(Health Information and Quality Authority 2017).

Esta ETS fue elaborada por la *Health Information and Quality Agency* (HiQA), autoridad independiente de Irlanda para la revisión, inspección y el desarrollo de estándares de salud, así como el apoyo en la toma de decisiones informadas en los servicios de salud brindados en el país. Esta ETS tuvo como objetivo identificar la mejor estrategia de tamizaje primario en mujeres vacunadas con el VPH o no, determinar la frecuencia de tamizaje y la edad a la que se debe iniciar el tamizaje. Para la elaboración de esta ETS, se realizó una revisión sistemática la cual fue elaborada de acuerdo a la metodología previamente descrita.

En base a la identificación de 23 estudios, que compararon la precisión de identificar lesiones premalignas de alto grado entre el uso de la prueba de VPH y el uso de la prueba citológica, y una evaluación de los beneficios y costos de las 32 pruebas disponibles en Irlanda, la HiQA recomienda el uso de la prueba de VPH como prueba inicial de tamizaje seguido del uso de la prueba citológica cada cinco años en mujeres de 20 a 60 años de edad.

iii. Revisiones Sistemáticas

Melnikow et al., 2018 – “Evidence Synthesis Number 158. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Prepared for the Agency for Healthcare Research and Quality”(Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Weyrich 2018; Melnikow, Henderson, Burda, Senger, Durbin, y Soulsby 2018).

El objetivo de este documento, desarrollado por la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) comisionado por la US-PSTF, fue revisar de manera sistemática la efectividad y los daños del tamizaje de CCU usando la prueba de detección de VPH de alto riesgo sola como estrategia de tamizaje en comparación con las estrategias de tamizaje recomendadas en Estados Unidos a la fecha de la RS (PAP cada 3 años desde los 21 años o la combinación de PAP y la prueba de VPH cada 5 años desde los 30 años). Con este fin, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos: MEDLINE, PubMed, PsychINFO, y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados desde enero de 2011 hasta el 15 de febrero de 2017. Se incluyeron todos los ensayos en inglés que evaluaron los

beneficios o daños del tamizaje de cáncer cervical usando la prueba de detección de ADN del VPH de alto riesgo como una estrategia de tamizaje con o sin el uso de la prueba citológica en mujeres de 21 o más años de edad. También se incluyeron estudios de cohorte que evaluaron los daños y la performance en poblaciones grandes representativas de atención primaria y en mujeres no tamizadas. La AHRQ es una agencia federal de los Estados Unidos encargada de mejorar la seguridad y calidad de los servicios de salud al proveer conocimiento, herramientas y datos al respecto. Por otro lado, la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) es un grupo independiente de expertos voluntarios en medicina preventiva y medicina basada en evidencia que emiten recomendaciones sobre servicios clínicos preventivos con la ayuda de documentos científicos, técnicos, administrativos y de implementación desarrollados por la AHRQ.

Para el desarrollo de esta RS, se formularon principalmente dos preguntas PICO (una sobre la efectividad del uso de la prueba de VPH y otra sobre la seguridad del uso de la prueba de VPH). El cuerpo de la evidencia para cada pregunta PICO utilizó el sistema de gradación de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)¹³, usando cuatro de sus cinco dominios (consistencia, precisión, el reporte de sesgos y la calidad de los estudios). La fuerza global de la evidencia se clasificó en alto, moderado, bajo, o insuficiente¹⁴; y la calidad final de cada estudio, posterior a la clasificación de calidad de acuerdo a la escala USPSTF (descritos previamente) para los ECA y la escala de *Newcastle-Ottawa Scale*¹⁵ para los estudios observacionales, se clasificó en bueno, justo y pobre¹⁶. Se debe mencionar que los estudios de pobre calidad fueron excluidos de esta RS.

Con el fin de medir la efectividad del tamizaje de CCU con una prueba de VPH de alto riesgo con o sin la prueba citológica como estrategia primaria en comparación con las estrategias de tamizaje de CCU ya recomendadas en los Estados Unidos (PAP sola principalmente), se realizó una jerarquía de los desenlaces. De esta manera, los desenlaces de mayor a menor importancia fueron los siguientes: mortalidad por CCU; morbilidad de CCU/incidencia de CCU estadio IB+; incidencia de CCU (incluyendo el tipo microinvasivo); reducción de la incidencia de NIC3+ o incidencia de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado asociada a p16 de inmunohistoquímica; incremento en la detección de NIC3+ (o NIC2+) la cual podía ser medida como una mayor detección global o acumulativa de NIC3+, una mayor detección de NIC2+

¹³ <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>

¹⁴ Alto: indica una alta confianza en que la evidencia refleja el efecto real y que es muy poco probable que futuras investigaciones cambien la confianza en la estimación de los efectos; Moderado: sugiere una confianza moderada de que la evidencia refleja el efecto real y que futuras investigaciones pueden cambiar la confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación. Bajo: indica poca confianza en que la evidencia refleja el efecto real y que es probable que futuras investigaciones cambien la confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación; Insuficiente: indica que la evidencia no está disponible o no permite estimar un efecto.

¹⁵ http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

¹⁶ Bueno: estudios que cumplieron con todos o la mayoría de los criterios para el diseño del estudio (eg. métodos adecuados de asignación aleatoria); Justo: estudios donde la calidad fue degradada al no cumplir con la mayoría de los criterios específicos del diseño del estudio, pero sin tener un 'defecto fatal' que pudiera invalidar los resultados; Pobre: estudios con un 'defecto fatal' (eg. deserción >40%, diferencia de deserción >20%) o múltiples limitaciones importantes que podrían invalidar los resultados.

seguida de una menor detección de NIC3+ en tamizajes subsecuentes; o un incremento de la positividad de la prueba con un valor predictivo positivo incrementado, similar o mínimamente reducido.

Con respecto a la seguridad de realizar un tamizaje de CCU con una prueba de VPH, se incluyeron los estudios que reportaron al menos una de los siguientes desenlaces: tasa de falsos positivos o falsos negativos de la prueba para la detección de NIC o CCU; tasa de biopsias y/o tasa de colposcopias; discordia de pareja u otros daños psicológicos (etiquetado, estigma, angustia, calidad de vida).

Resultados

Esta RS incluyó ocho ECA (n=410,556 mujeres), cinco estudios de cohorte (n=402,609 mujeres) y un metaanálisis de datos individuales del paciente (IPD, por sus siglas en inglés); cuatro ECA evaluaron la prueba de VPH sola (con o sin una prueba de triaje en caso de un resultado positivo) y los otros cuatro ECA evaluaron la prueba de VPH en combinación con una prueba citológica. Todos los estudios se realizaron en el contexto de un programa organizado de tamizaje de CCU, sin embargo, se encontró una heterogeneidad entre los estudios en cuanto al tipo de prueba citológica (PAP y CBL), las pruebas de detección de ADN de VPH de alto riesgo (de tipo PCR y de tipo HC2), intervalos de tamizaje (entre 2 y 5 años), los protocolos de seguimiento, o rondas de tamizaje (1 o 2 rondas). La RS incluyó cinco ECA de justa calidad y tres ECA de buena calidad que evaluaron el tamizaje primario de CCU con la prueba de VPH de alto riesgo sola (con o sin triaje) o en combinación con otra prueba en comparación con la prueba citológica sola. El tiempo de seguimiento fue entre 4 y 9 años, en donde se realizaron una a dos rondas de tamizaje con un intervalo de tiempo de 3 a 5 años en siete de los ocho ECA incluidos (un ECA de tres grupos tuvo un intervalo de seguimiento de cuatro años para el grupo de intervención y de dos años para el grupo de seguridad y el grupo control).

Mortalidad

A pesar de que el desenlace de mortalidad de CCU fue de primera prioridad para evaluar la efectividad del uso de una prueba de VPH para el tamizaje de CCU en comparación con la prueba citológica sola, ninguno de los estudios incluidos, a pesar de su gran tamaño de muestra, evaluó la mortalidad de CCU.

Incidencia de cáncer de cuello uterino

Con respecto a los ECA que evaluaron el tamizaje primario de CCU con la prueba de VPH de alto riesgo sola (con o sin una prueba de triaje), dos ECA (FINNISH del 2012 y COMPASS del 2017) midieron el desenlace de incidencia de CCU (Leinonen et al. 2012; Canfell et al. 2017). El estudio FINNISH tuvo un tiempo de seguimiento de 5 años y encontró una incidencia de CCU de 0.03% (17 en 66,410 participantes) y 0.01% (9 en 65,784 participantes) en el grupo tamizado con la prueba de VPH de alto riesgo seguido de un triaje con PAP y el grupo

tamizado solo con PAP respectivamente. El estudio COMPASS tuvo un tiempo de seguimiento de 5 años y no encontró casos de CCU en los 4,995 participantes del estudio (4,000 y 995 fueron tamizados con la prueba de VPH de alto riesgo seguido de un triaje con CBL y CBL sola respectivamente). Adicionalmente, un metaanálisis de datos agrupados de IPD proveniente de cinco ECA encontró un total de 107 casos de CCU entre 176,464 mujeres con un tiempo de seguimiento de 6.5 años; con un RR agrupado de 0.60 (IC 95% 0.40 a 0.89) al realizar una o dos rondas de una prueba de VPH en comparación con una prueba citológica sola. Adicionalmente, dos ECA que evaluaron el tamizaje de CCU con la prueba de VPH en combinación con una prueba citológica (POBASCAM del 2012 y ARTISTIC del 2009), midieron el desenlace de incidencia de CCU (Rijkaart et al. 2012; Dijkstra et al. 2016; Henry C Kitchener et al. 2009; 2014). El estudio POBASCAM tuvo un tiempo de seguimiento de 4 años y encontró una incidencia de CCU de 0.06% (10 en 16,860 participantes) y 0.02% (4 en 16,978 participantes) en el grupo tamizado con la prueba de VPH de alto riesgo en combinación con PAP y el grupo tamizado solo con PAP respectivamente. Por último, el estudio ARTISTIC tuvo un tiempo de seguimiento de 2.2 años y encontró una incidencia de CCU de 0.03% (5 en 14,507 participantes) y 0.06% (3 en 4,837 participantes) en el grupo tamizado con la prueba de VPH de alto riesgo en combinación con CBL y el grupo tamizado solo con CBL respectivamente.

Incremento en la detección de NIC3+

Los resultados del desenlace de 'incremento en la detección de NIC3+' tras una primera ronda de un tamizaje primario con una prueba de VPH (con o sin una prueba de tamizaje ante un resultado positivo) en comparación con otra estrategia de tamizaje en base a la prueba citológica fueron consistentes en tres ECA. De esta manera, se reportó un riesgo relativo (RR) de 2.92 (intervalo de confianza [IC] 95% 1.97 a 4.34) en el ECA NTCC de fase II que comparó la prueba de VPH de alto riesgo sola vs. PAP solo (G. Ronco et al. 2008; Guglielmo Ronco et al. 2010); un RR de 1.64 (IC 95% 1.30 a 2.06) en el ECA FINNISH que comparó la prueba de VPH de alto riesgo que incluía un triaje con PAP vs. PAP solo (Leinonen et al. 2012); y un RR de 7.46 (IC 95% 1.02 a 54.66) en el ECA COMPASS que comparó la prueba de VPH de alto riesgo que incluía un triaje con CBL vs. CBL sola (Canfell et al. 2017).

Cuatro ECA evaluaron a la prueba de VPH en combinación con una prueba citológica en comparación con una prueba citológica sola (NTCC de fase I, POBASCAM, SWEDESCREEN y ARTISTIC). En dos ECA la detección de casos de NIC3+ en la primera ronda de tamizaje fue mayor en el grupo de intervención (0.9% y 0.7% en el ECA POBASCAM, respectivamente; 1.2% 0.9% en el ECA SWEDESCREEN, respectivamente); en los otros dos ECA, la detección de estos casos fue igual tanto en el grupo de intervención como en el grupo de control (0.3% y 0.3% en el ECA NTTC de fase I, respectivamente; 1.3% y 1.3% en el ECA ARTISTIC, respectivamente). Esto se ve reflejado en los resultados de RR de detectar un NIC3+ en el grupo de intervención en comparación con la prueba citológica sola que fue de 1.28 (IC 95% 0.91 a 1.80), 1.15 (IC 95% 0.92 a 1.43), 1.31 (IC 95% 0.92 a 1.87) y 0.96 (IC 95% 0.74 a 1.23) en el estudio NTTC de fase I, POBASCAM, SWEDESCREEN y ARTISTIC respectivamente; en otras palabras, ningún resultado fue significativo.

Tasa de Falsos positivos

Dos ECA que evaluaron a la prueba de VPH como estrategia de tamizaje primaria midieron la tasa de falsos positivos para detectar NIC2+. El estudio NTCC de fase II encontró una tasa de falsos positivos de 7.4% (1,799 de 24,428) vs. 3.2% (770 de 24,038) en el grupo de intervención (prueba de VPH sola) y control (PAP solo) respectivamente; y el estudio FINNISH encontró una tasa de falsos positivos de 7.2% (4,462 de 61,597) vs. 6.5% (4,239 de 65,480) en el grupo de intervención (prueba de VPH que incluía un triaje con PAP) y control (PAP) respectivamente. Adicionalmente, el ECA NTCC de fase I evaluó la combinación de la prueba de VPH con PAP como estrategia de tamizaje de CCU en comparación con PAP solo, y encontró una tasa de falsos positivos de 10.4% (1,704 de 16,335) vs 3.3% (543 de 16,607) en el grupo de intervención y control respectivamente.

Seguridad y otros desenlaces

Los estudios incluidos no reportaron consecuencias adversas potenciales de las pruebas de tamizaje, los procedimientos diagnósticos o los tratamientos asociados utilizados. Con respecto a la tasa de referencia para una colposcopia, los tres ECA (FINNISH, COMPASS y NTCC de fase II) que evaluaron la prueba de VPH como estrategia de tamizaje primaria (con o sin prueba de triaje) en comparación con una prueba citológica encontraron una la tasa de referencia para una colposcopia de 1.2% vs. 1.1%, 3.8% vs. 2.7% y 7.9% vs. 2.8%, respectivamente. Los estudios NTCC de fase I y ARTISTIC evaluaron la prueba de VPH en conjunto con una prueba citológica como estrategia de tamizaje en comparación con la prueba citológica encontraron una tasa de referencia para una colposcopia de 10.9% vs. 3.3% y 6.8% vs. 5.2%, respectivamente.

Finalmente, con respecto a los potenciales daños psicológicos, el estudio transversal McCaffery et al., 2004 encontró que las mujeres tamizadas con la prueba de VPH de alto riesgo con un resultado positivo tuvieron mayor angustia ($p < 0.0001$) y ansiedad ($p < 0.0001$) de acuerdo al Inventario de Ansiedad de Rasgo de Estado de Spielberger (McCaffery et al. 2004). Por otro lado, un análisis de subgrupo de un ECA en mujeres que fueron tamizadas con la combinación de una prueba de VPH y una prueba citológica no encontró diferencias con respecto a los niveles de angustia ni ansiedad (medidos con el Cuestionario de Salud General y el Inventario de Ansiedad de Rasgo de Estado de Spielberger) en las mujeres con un resultado de la prueba de VPH positivo en comparación con las mujeres con un resultado negativo; adicionalmente, este último estudio encontró una disminuida satisfacción con las parejas sexuales (medido con la Escala de Calificación Sexual) en el grupo que recibió un resultado positivo en comparación con el que recibió un resultado negativo ($p = 0.042$) (H.C. Kitchener et al. 2008).

Análisis crítico

Esta RS se limitó a incluir estudios elaborados en países desarrollados con programas organizados y robustos de tamizaje de CCU que incluyen a la prueba de VPH de alto riesgo. Esta RS tiene como principales fortalezas la descripción detallada de las preguntas de interés, la metodología de búsqueda, tamizaje y análisis con la finalidad de que los resultados sean aplicados en los Estados Unidos. Siete de los ocho ECA incluidos presentaban una intervención y un comparador de interés para el presente documento; de estos siete estudios, tres eran de buena calidad de evidencia y cuatro eran de justa calidad según la evaluación realizada por los autores de la RS. Finalmente, todos los autores reportaron no tener conflictos de interés con respecto a la evidencia presentada en el reporte.

Koliopoulos et al., 2017 – “Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population”(Koliopoulos et al. 2017).

Esta RS fue elaborada con el objetivo principal de determinar la precisión de la prueba de detección de ADN de VPH para detectar casos confirmados NIC2+, incluyendo el adenocarcinoma in situ, en mujeres participando en un tamizaje de CUU primario; adicionalmente compara la precisión de la prueba de VPH con la prueba citológica (PAP y CBL) a diferentes puntos de corte (LIE-AG o LIE-BG). Para esto realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos: EMBASE Y MEDLINE desde enero de 1992 hasta noviembre de 2015 y se limitó a estudios escritos en inglés.

Resultados

Esta RS finalmente incluyó 40 estudios que incluyeron más de 140 mil mujeres entre las edades de 20 y 70 años y se consideró una prevalencia de 2% de NIC 2+ en mujeres asintomáticas sanas.

Detección de NIC2+/NIC3+

Considerando la detección de NIC 2+, al comparar la prueba de detección de VPH de tipo HC2 con el PAP, la sensibilidad relativa y la especificidad relativa fue de 1.52 (IC 95%: 1.24 – 1.86) y 0.94 (IC 95%: 0.92 – 0.96) tras incluir 9 estudios en el análisis; y al comparar la prueba de detección de VPH de tipo HC2 con la CBL, la sensibilidad relativa y la especificidad relativa fue de 1.18 (IC 95%: 1.10 – 1.26) y 0.96 (IC 95%: 0.95 – 0.97) tras incluir 10 estudios en el análisis. Considerando la detección de NIC 3+, al comparar la prueba de detección de VPH de tipo HC2 con el PAP, la sensibilidad relativa y la especificidad relativa fue de 1.46 (IC 95%: 1.12 – 1.91) y 0.95 (IC 95%: 0.93 – 0.97) tras incluir 6 estudios en el análisis; y al comparar la prueba de detección de VPH de tipo HC2 con la CBL, la sensibilidad relativa y la especificidad relativa fue de 1.17 (IC 95%: 1.07 – 1.28) y 0.96 (IC 95%: 0.95 – 0.97) tras incluir 8 estudios en el análisis. Adicionalmente, se reportaron valores de sensibilidad y especificidad

acumulada para cada tipo de prueba por separado; al no presentar resultados comparativos no fueron reportados en el presente documento.

Análisis crítico

Entre las fortalezas de la RS, el protocolo brinda detalles sobre los objetivos, métodos, definiciones de desenlaces, análisis, entre otros y fue publicado previamente. Adicionalmente, la calidad de la evidencia incluida fue moderada a alta. En la mayoría de estudios no se realizó una prueba confirmatoria a los resultados negativos, esto podría afectar los resultados de sensibilidad (sobrestimación); sin embargo, esto no afecta los resultados de sensibilidad relativa que han sido presentados por este estudio.

Esta RS se limitó a publicaciones en inglés y a comparar la eficacia diagnóstica del tamizaje con la prueba de VPH en detectar casos confirmados histológicamente (por biopsia) de NIC2+ en términos de la sensibilidad y especificidad. El resto de desenlaces de interés para el presente documento como son la incidencia de CCU, mortalidad, seguridad, entre otros, no fueron evaluados. Finalmente, una fortaleza de esta RS es que la mayoría de estudios incluidos presentaron una calidad de la evidencia entre moderada y alta.

Li et al., 2016 – “Diagnostic value of combination of HPV testing and cytology as compared to isolated cytology in screening cervical cancer: A meta-analysis”(Li et al. 2016).

Esta RS tuvo como principal objetivo evaluar el valor diagnóstico de la combinación de la prueba de VPH y la prueba citológica en comparación con la prueba citológica sola como estrategia de tamizaje de CCU. Para esto se midió la sensibilidad, especificidad, entre otras que no son de interés para el presente documento. Para este tipo de evaluación, el examen histopatológico (en base a una biopsia) fue considerado el estándar de oro. El estudio consideró como diagnóstico de CCU cuando una NIC2+ fue detectada.

Resultados

Esta RS incluyó ocho ECA para el metaanálisis; dos ECA y seis estudios transversales. Para los resultados de sensibilidad y especificidad de la prueba de VPH en conjunto con la prueba citológica, los estudios incluidos presentaron una heterogeneidad significativamente alta: $I^2=93.8\%$ ($p<0.01$) para el estimado de sensibilidad e $I^2=99.8\%$ ($p<0.01$) para el estimado de especificidad. Se realizó un modelo de efectos aleatorios donde se encontró una sensibilidad combinada de 0.937 (IC 95% 0.925 a 0.948) y especificidad combinada de 0.858 (IC 95% 0.855 a 0.860). Por otro lado, para los resultados de sensibilidad y especificidad de la prueba citológica sola, los estudios incluidos presentaron también una heterogeneidad significativamente alta: $I^2=96.6\%$ ($p<0.01$) para el estimado de sensibilidad e $I^2=99.5\%$ ($p<0.01$) para el estimado de especificidad. Se realizó un modelo de efectos aleatorios donde

se encontró una sensibilidad combinada de 0.743 (IC 95% 0.716 a 0.768) y especificidad combinada de 0.951 (IC 95% 0.949 a 0.953).

Adicionalmente, se evaluó la diferencia entre las dos modalidades diagnósticas en función a la sensibilidad y especificidad; se encontró una superioridad en la sensibilidad ($Z=13.375$, $p<0.01$) y una inferioridad en la especificidad ($Z=56.935$, $p<0.01$) al comparar el tamizaje de CCU usando la prueba de VPH en conjunto con la prueba citológica y la prueba citológica sola.

Análisis crítico

Esta RS incluyó diferentes tipos de estudios (observacionales y ECA), estudios de diversos países, entre otros, que se vieron reflejados en un elevado valor de I^2 en los resultados de metaanálisis (>90% en todos los casos). La RS no presenta un protocolo que ha sido publicado previamente y tampoco es clara la fuente de financiamiento. Los autores de esta revisión no presentaban conflictos de interés.

iv. Otros documentos institucionales

Ministerio de Salud (MINSA), 2019 – “Directiva Sanitaria N° 085–MINSA-2019-DGIESP. Directiva Sanitaria para la Prevención del cáncer de cuello uterino mediante la detección temprana y tratamiento de lesiones pre malignas incluyendo carcinoma in situ”(Ministerio de Salud 2019).

Este documento fue elaborado por el Ministerio de Salud (MINSA) en el 2019, deroga la Resolución Ministerial N°1013-2016/MINSA sobre la prevención y manejo del CCU (Ministerio de Salud 2016), y tiene como principal objetivo establecer los procesos técnicos y operativos para la detección temprana del CCU y el tratamiento de lesiones premalignas incluyendo carcinoma in situ, en los establecimientos de salud del ámbito de aplicación. Al tratarse de una Directiva Sanitaria, sus pautas son de aplicación obligatoria en todos los establecimientos de salud del Ministerio de Salud (MINSA) y de los Gobiernos Regionales y Locales; además, puede servir de referencia para los otros prestadores de salud como EsSalud, Sanidad de las Fuerzas Armadas, Policía Nacional del Perú, Municipalidades, Clínicas, entre otros.

Este documento menciona como posibles procedimientos de tamizaje de cáncer a dos tipos: procedimientos capaces de detectar lesiones o sospecha de lesiones en el cuello uterino (incluye al PAP e IVAA) y procedimientos capaces de detectar la infección por el VPH (incluye a la prueba molecular de VPH). Adicionalmente, menciona tres procedimientos para el manejo de lesiones premalignas y diagnóstico: el procedimiento de ablación o escisional; a la colposcopia o Tele-apoyo al diagnóstico y biopsia dirigida; y la biopsia de lesiones identificadas clínicamente.

Con respecto a la prueba molecular de VPH, como procedimiento de tamizaje para la prevención secundaria de CCU, se refiere que el equipamiento básico para ejecutar el



procedimiento es contar con lo siguiente: una camilla ginecológica, una lámpara flexible, un taburete con asiento, un espéculo, el kit de la prueba de detección molecular de VPH (viales para muestra y citocepillo), guantes descartables, bata del paciente, solera y sábanas para la camilla, mesa para los insumos y dos cubetas para los residuos biológicos y comunes. Con respecto a las características técnicas de la prueba de VPH, el documento refiere que priorizar a las pruebas que incluyen la genotipificación de los serotipos de alto riesgo como son el VPH-16 y VPH-18. Además, menciona que la toma de la muestra se debe realizar en el establecimiento de salud y que las muestras recolectadas deben ser enviadas al Laboratorio Regional para su correspondiente procesamiento y lectura. El personal de salud encargado de la toma de muestra es en el siguiente orden de acuerdo a la disponibilidad del establecimiento de salud: médico especialista en ginecología y obstetricia, médico especialista en medicina familiar, médico cirujano, licenciada/o en obstetricia, y cuando no hay ninguno de ellos, el personal licenciado en enfermería. Finalmente, refiere que el laboratorio es responsable de emitir el resultado de la prueba en un plazo de catorce días calendario de recibida la muestra.



El documento presenta un flujograma específico de tamizaje, considerando la prueba de VPH. En dicho flujograma, la población objetivo para el uso de este tipo de prueba son las mujeres de 30 a 49 años de edad. Se refiere que si la prueba de VPH incluye una genotipificación de alto riesgo (VPH-16 y VPH-18), ante un resultado negativo el siguiente control es a los 5 años; y que, si la prueba de VPH no incluye una genotipificación de alto riesgo, ante un resultado negativo se debe realizar un PAP. Ante un resultado positivo de la prueba de VPH (con o sin genotipificación de alto riesgo) a la paciente se le debe realizar una colposcopia en menos de 30 días calendario una vez entregado el resultado. Finalmente, el PAP y la IVAA son otras alternativas de tamizaje de CCU, por lo que se incluye un flujograma para cada una de estas pruebas. El PAP está indicado en mujeres de 25 a 64 años de edad y mujeres gestantes; ante un resultado negativo el seguimiento es cada dos años. Y para el caso de la IVAA, está indicado en mujeres de 30 a 49 años de edad; ante un resultado negativo el seguimiento es cada dos años.



Este documento fue incluido por tratarse de una directiva sanitaria del MINSA con respecto a la prevención y manejo de CCU en la población de interés del presente documento. Este documento es de aplicación obligatoria en todos los establecimientos de salud de dicha entidad y de los Gobiernos Regionales y Locales. Sin embargo, el documento no describe si el desarrollo fue sistemático, si se realizó una revisión sistemática de la evidencia, ni describe la evidencia que respalda cada una de sus directrices.

Seguro Social de Salud (EsSalud) – “Detección Temprana del Cáncer de Cuello Uterino en EsSalud. Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Gerencia de Políticas y Normas de Atención Integral de Salud. Lima – Perú”(Seguro Social de Salud 2016).

Este documento técnico fue elaborado por el Seguro Social de Salud (EsSalud) en el 2016 con el objetivo de establecer los criterios y procedimientos para las acciones de promoción, prevención, detección precoz y manejo de las lesiones premalignas del CCU en EsSalud.

Con respecto a la prevención secundaria de CCU, el documento refiere que el tamizaje de CCU se realiza en mujeres de 21 a 61 años o después de tres años de iniciada la actividad sexual considerando la accesibilidad al servicio de salud, la oportunidad de oferta, los aspectos socioculturales, la tasa de incidencia, la tasa de prevalencia, la tasa de mortalidad y de acuerdo a las recomendaciones sobre el tamizaje que serán descritas a continuación. De acuerdo al documento, se cuenta con cuatro algoritmos de tamizaje de CCU recomendadas: PAP para pacientes de 21 a 65 años o después de tres años de iniciada la actividad sexual con una frecuencia de cada año ante un resultado negativo, PAP en conjunto con IVAA en pacientes de 30 a 50 años con una frecuencia de cada 3 años ante un resultado negativo, prueba de CBL en pacientes de 21 a 65 años o después de tres años de iniciada la actividad sexual años con una frecuencia de cada 3 años ante un resultado negativo, o una prueba de detección de ADN de VPH en pacientes de 30 a 50 años con una frecuencia de cada 5 años ante un resultado negativo. De acuerdo a este documento, ante un resultado positivo de la prueba de VPH, se debe confirmar el diagnóstico con una prueba de CBL.

Este documento fue incluido por ser un documento elaborado por el Seguro Social de Salud (EsSalud). Sin embargo, el documento no describe la metodología para el desarrollo del documento, no presenta un sistema de gradación de sus recomendaciones o nivel de la evidencia y no menciona la evidencia científica que respalda cada una de sus recomendaciones.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta el 11 de agosto de 2021 sobre la eficacia y seguridad del uso de una estrategia de tamizaje de CCU que incorpore la prueba de detección de ADN de VPH (sola o en combinación con la prueba citológica o IVAA) comparado con las estrategias de tamizaje de CCU disponibles en la institución en base a la prueba citológica (PAP o CBL) o IVAA que no incluyan el uso de la prueba de VPH. Los desenlaces de interés fueron: incidencia de CCU avanzado o CCU de otros estadios, mortalidad, eventos adversos, consecuencias psicológicas, otros daños provocados por el tamizaje (sobrediagnóstico, tratamientos invasivos ante una posible neoplasia intraepitelial cervical o NIC reversible), reducción de costos en la identificación de pacientes con riesgo de CCU, cobertura de tamizaje, calidad de vida, sensibilidad y especificidad del tamizaje y tasa de falsos positivos y falsos negativos.

Así, la evidencia considerada en el presente dictamen preliminar incluye: tres GPC desarrolladas por la OMS, la ACS y la USPSTF; cuatro ETS desarrolladas por la CONETEC, CADTH, HAS y la HIQA; tres RS desarrolladas por Melnikow et al, 2018, Koliopoulos et al., 2017 y Li et al., 2016. Finalmente, se incluyeron otros dos documentos elaborados por el MINSA y EsSalud publicadas en el 2019 y 2016 respectivamente.

Todas las GPC incluidas son consistentes en recomendar el uso de la prueba de VPH como parte de la estrategia de tamizaje primario de CCU a la población de interés del presente documento. Estas recomendaciones se basan sobre todo en los resultados que se tiene sobre la capacidad de la prueba para la detección de VPH (principalmente de los tipos de alto riesgo), ya sea sola como estrategia de tamizaje primaria o en combinación con otras pruebas (prueba citológica principalmente), para la detección de casos de NIC2+ o NIC3+. Estos resultados fueron presentados como sensibilidad y especificidad relativa; adicionalmente, las tres GPC incluyeron resultados de análisis de modelado para el cálculo de la reducción de casos de CCU, reducción de muertes por CCU, número de casos que requieren manejo para prevenir una muerte por CCU, disminución en costos, entre otros. A excepción de la GPC ACS del 2020, todas las guías recomiendan que el tamizaje con una prueba de VPH se inicie a los 30 años de edad (la GPC de la ACS lo recomienda desde los 20 años). Todas las GPC recomiendan una frecuencia de tamizaje de cada 5 o más años con la prueba de VPH ante un resultado negativo.

Con respecto a la secuencia de la estrategia de tamizaje ante un resultado positivo con la prueba de VPH como prueba de tamizaje inicial, la GPC de la ACS recomienda un triaje con una prueba citológica independientemente si la prueba inicial de VPH incluía la genotipificación de VPH-16 y VPH-18; adicionalmente, esta guía menciona que si la genotipificación para VPH-16 y VPH-18 es positiva se puede realizar directamente una colposcopia que incluya en su procedimiento la realización de una prueba citológica (traje adicional). La OMS recomienda el uso de la prueba de VPH con el abordaje de “tamizaje y tratamiento” o “tamizaje, triaje y tratamiento”. Para el primer tipo de abordaje, la guía

recomienda que ante un resultado de VPH positivo (muestra recolectada por el personal de salud o por autotoma) se evalúe la elegibilidad de un tratamiento ablativo posterior a la aplicación de ácido acético de 3 a 5% con o sin magnificación. Para el abordaje “tamizaje, triaje y tratamiento”, ante un resultado positivo (muestra recolectada por el personal de salud o por autotoma) se recomienda cuatro posibles flujogramas de manejo: triaje con la genotipificación de VPH-16/VPH-18 o de otro grupo de VPH de alto riesgo, triaje con una IVAA, triaje con una prueba citológica, o la realización de una colposcopia. A excepción del triaje con colposcopia, ante un resultado positivo de la prueba de triaje se debe evaluar la elegibilidad de un tratamiento ablativo en estos pacientes.

Tres de las cuatro ETS incluidas (CONETEC, HAS y HiQA) recomiendan el uso de la prueba de VPH en el tamizaje de CCU como una prueba de tamizaje primario. La ETS elaborada por HAS menciona que para las mujeres de 30 o más años de edad, la prueba de VPH debe reemplazar a la prueba citológica como prueba de tamizaje primaria. Las ETS de CONETEC y HiQA recomiendan el uso de la prueba de VPH para el tamizaje primario o inicial en mujeres desde los 30 y 20 años respectivamente. Por otro lado, la CADTH consideró que el balance ético entre los beneficios y daños de modificar la estrategia de tamizaje a la fecha de la evaluación (en base a la prueba citológica) es incierto y que es poco claro si se deba reemplazar la estrategia nacional ya establecida. Los contextos de estas cuatro ETS son diferentes con respecto a múltiples factores como son las características de las mujeres que son tamizadas (adherencia a un programa de tamizaje, valores y preferencias de los usuarios), características de los programas de salud, disponibilidad de las tecnologías y del personal capacitado que requiere un programa de tamizaje y tratamiento de CCU (desde las pruebas de tamizaje hasta los procedimientos de tratamiento y rehabilitación), costos, entre otros. Por este motivo, es incierto si las conclusiones o recomendaciones de estas ETS pueden ser aplicadas en el sistema de salud peruano o EsSalud.

El cuerpo de la evidencia para este documento proviene principalmente de las tres RS incluidas (Melnikow et al., 2018, Koliopoulos et al., 2017, Li et al., 2016). Las tres RS encontraron que el uso de la prueba de VPH con o sin la combinación de otra prueba en comparación con una prueba citológica fue superior para la detección de NIC2+ y NIC3+ (sensibilidad). El uso de la prueba de VPH tuvo consistentemente una especificidad inferior; esto se ve reflejado en una mayor tasa de falsos positivos que potencialmente conlleva a una mayor tasa de referencias o procedimientos innecesarios; esto se evidenció en la RS Melnikow et al., 2018 que encontró una mayor tasa de colposcopia. En el estudio Melnikow et al., la incidencia de CCU fue medida en cuatro ECA y se encontró que: en dos se presentó una mayor incidencia de CCU en el grupo de intervención, en uno se presentó una mayor incidencia de CCU en el grupo de control, y en un estudio no se reportaron casos de CCU en ninguno de los grupos. Se debe considerar que el poder estadístico de estos estudios no fue calculado para evaluar diferencias con respecto al desenlace de incidencia de CCU, por lo que la interpretación de estos resultados es incierta. Adicionalmente, un estudio realizó un metaanálisis de datos agrupados de IPD proveniente de cinco ECA (también incluidos en la RS Melnikow et al., 2018) y encontró que el tamizaje con una prueba de VPH presentaba una menor incidencia de casos de CCU en rondas posterior a la ronda inicial de tamizaje en el



grupo tamizado con la prueba de VPH en comparación con el grupo de control. A pesar de tener estos resultados a favor del uso de la prueba de VPH, la interpretación de estos resultados, también es incierta debido a las diferentes características de los estudios incluidos con respecto a sus participantes y protocolos de tamizaje. La RS Melnikow et al., 2018 reportó que los potenciales daños psicológicos ante un resultado positivo de una prueba de VPH fue medido en dos estudios (un estudio transversal publicado por McCaffery et al., 2004 y en un análisis de subgrupo del ECA ARTISTIC publicado por Kitchener et al., 2008). De acuerdo al Inventario de Ansiedad de Rasgo de Estado de Spielberger, se encontró una mayor angustia y ansiedad de manera significativa en el estudio trasversal y no se encontró una diferencia en el análisis de subgrupo del ECA al comparar las mujeres con un resultado positivo y las mujeres con un resultado negativo en la prueba de VPH. Adicionalmente, en el análisis de subgrupo del ECA ARTISTIC se encontró una disminuida satisfacción con las parejas sexuales en el grupo que recibió un resultado positivo en la prueba de VPH. Finalmente, no se encontró evidencia con respecto a los desenlaces de mortalidad, incidencia de CCU avanzado, eventos adversos propios de la prueba, reducción de costos y cobertura de tamizaje o calidad de vida.



Adicionalmente, una guía técnica elaborada por el MINSA y un documento técnico elaborado por EsSalud, con respecto al tamizaje de CCU, incluyen a la prueba de VPH como parte de la estrategia. Ambos documentos brindan algoritmos de tamizaje que incluyen a la prueba de VPH como estrategia de tamizaje primario. Para el MINSA, ante un resultado positivo de la prueba de VPH se debe realizar una colposcopia o IVAA; por otro lado, para EsSalud, ante un resultado positivo de la prueba de VPH se debe realizar una CBL. En ambos documentos se recomienda un intervalo de frecuencia de cada 5 años ante un resultado negativo de la prueba de VPH.



A la fecha, la evidencia disponible refiere que la estrategia de tamizaje en base a una prueba de VPH tuvo una mayor eficacia para detectar las lesiones premalignas NIC2+ o NIC3+ en comparación con la prueba citológica con resultados consistentemente superiores en la medida de sensibilidad relativa en los estudios incluidos. La estrategia de tamizaje en base a una prueba de VPH tuvo una especificidad relativa inferior para detectar las lesiones premalignas NIC2+ o NIC3+ en comparación con la prueba citológica; esto se refleja en una mayor tasa de falsos positivos y una mayor tasa de colposcopias realizadas. Se cuenta con estudios que han medido la tasa de incidencia de CCU, sin embargo, estos resultados presentan una interpretación incierta debido a que fue un desenlace muy infrecuente (incidencia de 0.06% o menos en cada grupo evaluado) y que ningún estudio presentó poder estadístico para evaluar estos resultados. Adicionalmente, un resultado positivo de la prueba de VPH tiene potencialmente implicancias psicológicas por tratarse de una prueba de tamizaje de una enfermedad neoplásica; sin embargo, hay inconsistencias en los dos estudios que evaluaron este desenlace. No se cuenta con evidencia disponible para los desenlaces de mortalidad, incidencia de CCU avanzado, eventos adversos propios de la prueba, reducción de costos, cobertura de tamizaje o calidad de vida.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia científica disponible hasta agosto del 2021 en relación a la eficacia y seguridad de la estrategia de tamizaje de CCU que incluya la prueba de detección de ADN de VPH con o sin el uso de la prueba citológica o IVAA, en comparación con una estrategia de tamizaje que incluya solo la prueba citológica o IVAA, en mujeres aparentemente sanas de 30 a 49 años de edad.
- El CCU tiene como principal agente causante a la persistencia de una infección por el VPH. Desde la aparición de una lesión premaligna, hasta el desarrollo de CCU suelen transcurrir entre 10 a 20 años. Este tiempo prolongado permite que esta patología pueda ser diagnosticada a tiempo para poder darle un tratamiento adecuado.
- En el Perú, la Directiva Sanitaria del 2019 sobre la prevención del CCU, emitida por el Ministerio de Salud, considera a la prueba molecular de VPH como un procedimiento de tamizaje de CCU que permite la detección de la infección por VPH en las mujeres de 30 a 49 años de edad. Además, refiere que, si esta prueba incluye una genotipificación de alto riesgo, ante un resultado negativo, el siguiente control es a los 5 años; y que, si la prueba de VPH no incluye una genotipificación de alto riesgo, ante un resultado negativo se debe realizar un PAP.
- La Directiva Sanitaria del 2019 sobre la prevención del CCU, también menciona al PAP y la IVAA como alternativas de tamizaje de CCU. El PAP está indicado en mujeres de 25 a 64 años de edad y mujeres gestantes. Ante un resultado negativo, el seguimiento es cada dos años. Finalmente, la IVAA está indicada en mujeres de 30 a 49 años de edad. Ante un resultado negativo el seguimiento es cada dos años.
- Todas las GPC incluidas (OMS, 2021; ACS, 2020; US-PSTF, 2018) recomiendan la estrategia de tamizaje primario de CCU con la prueba de VPH en mujeres sanas de 30 a 49 años de edad y mencionan que el intervalo de frecuencia de tamizaje es de 5 años como mínimo, ante un resultado negativo. Estas recomendaciones se basan principalmente en su capacidad de detectar casos de NIC3+.
- Específicamente, la GPC de la OMS recomienda el tamizaje de CCU primario con la prueba de VPH, en lugar de IVAA o la prueba citológica, siempre y cuando este tipo de prueba se encuentre operativa; recomienda que el tamizaje de CCU se inicie a los 30 años de edad; y menciona que no hay preferencia entre la recolección de la muestra por el personal de salud o por la autotoma.
- Dos de las cuatro ETS incluidas (HAS, 2019 y HiQA, 2017), recomiendan el uso de la prueba de VPH como parte de la estrategia de tamizaje primario de CCU en mujeres sanas a partir de los 30 y 20 años, respectivamente. La ETS de la CONETEC concluye



que el tamizaje primario con una prueba de VPH es efectivo de acuerdo a evidencia de nivel moderado. Finalmente, la ETS de la CADTH consideró que es incierto si se deba modificar la estrategia de tamizaje establecida en base a la prueba citológica por una estrategia de tamizaje en base a la prueba molecular.

- Las tres RS incluidas tuvieron resultados consistentes sobre la superioridad del tamizaje primario en base a la prueba de VPH, en comparación con el tamizaje con la prueba citológica sola para la detección de lesiones premalignas de NIC2+ y NIC3+ (sensibilidad) (Melnikow et al., 2018; Koliopoulos et al., 2017; Li et al., 2016).
- Dos RS tuvieron resultados consistentes sobre la inferioridad de la especificidad de la estrategia de tamizaje de CCU primaria en base a la prueba de VPH con o sin la combinación de otra prueba en comparación con una estrategia de tamizaje en base a la prueba citológica (Koliopoulos et al., 2017; Li et al., 2016).
- La RS Melnikow et al., 2018 encontró que la estrategia de tamizaje en base a la prueba de VPH tuvo una mayor tasa de referencias de colposcopias en comparación con una estrategia de tamizaje con citología sola. Esta RS, también evaluó la incidencia de CCU, la cual fue reportada en cuatro ECA de considerable tamaño de muestra (n=4,995; n=25,078; n=44,938; y n=203,425); sin embargo, la interpretación de estos resultados es incierta por darse de manera infrecuente (<0.06% en cada grupo evaluado).
- La RS Melnikow et al., 2018 encontró evidencia inconsistente sobre los efectos psicológicos (angustia o ansiedad) de un resultado positivo de una prueba de VPH. No encontró con evidencia disponible para los desenlaces de mortalidad, incidencia de CCU avanzado, eventos adversos propios de la prueba, reducción de costos, cobertura de tamizaje o calidad de vida.
- Por lo expuesto, el IETSI recomienda la estrategia de tamizaje de CCU que incluya la prueba de detección de ADN de VPH en mujeres sanas de 30 a 49 años de edad; esta prueba debe detectar solo los tipos de VPH de alto riesgo. La Gerencia Central de Prestaciones de Salud debe evaluar la pertinencia de su implementación en el contexto de EsSalud.



VII. RECOMENDACIONES



En caso que la prueba de detección de ADN de VPH evalúe los tipos de VPH de bajo y alto riesgo en simultáneo, la prueba debe ser capaz de distinguir si el resultado corresponde, o no, a un VPH de alto riesgo.

Debido a la evidencia de que el uso de una estrategia de tamizaje en base a la prueba de VPH incrementa las referencias de colposcopia, la frecuencia de tamizaje no debe realizarse en un tiempo menor a los 5 años recomendados ante un resultado negativo. Además, se debe disponer de la capacidad para responder a este potencial incremento de referencias; dada la mayor sensibilidad de detectar lesiones premalignas al incorporar este tipo de prueba.

Ante un resultado positivo de la prueba de VPH, se puede dar un tratamiento o se puede realizar un triaje con otra prueba (PAP, CBL, IVAA, genotipificación de VPH-16/VPH-18) antes de dar un tratamiento.



La muestra para la prueba de detección de ADN de VPH puede ser recolectada ya sea por un personal de salud o por autotoma.

Finalmente, los médicos especialistas en caso de identificar mejores estrategias de tamizaje de CCU con procedimientos disponibles en el mercado peruano para ser usadas en los pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arbyn, Marc, Amidu O. Raifu, Elisabete Weiderpass, Freddie Bray, y Ahti Anttila. 2009. "Trends of Cervical Cancer Mortality in the Member States of the European Union". *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 45 (15): 2640–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.07.018>.
- Arbyn, Marc, Sara B. Smith, Sarah Temin, Farhana Sultana, Philip Castle, y Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. 2018. "Detecting Cervical Precancer and Reaching Underscreened Women by Using HPV Testing on Self Samples: Updated Meta-Analyses". *BMJ (Clinical Research Ed.)* 363 (diciembre): k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823>.
- Bouchard-Fortier, Geneviève, Kaveh Hajifathalian, Marla D. McKnight, David G. Zacharias, y Luis Alonso Gonzalez-Gonzalez. 2014. "Co-Testing for Detection of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer Compared with Cytology Alone: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *Journal of Public Health (Oxford, England)* 36 (1): 46–55. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdt057>.
- Burger, E. A., H. Kornør, M. Klemp, V. Lauvrak, y I. S. Kristiansen. 2011. "HPV MRNA Tests for the Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review". *Gynecologic Oncology* 120 (3): 430–38. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.11.013>.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019. "CADTH Optimal Use Report. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment. March 2019". <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/op0530-hpv-testing-for-pcc-report.pdf>.
- Canfell, Karen, Michael Caruana, Val Gebiski, Jessica Darlington-Brown, Stella Heley, Julia Brotherton, Dorota Gertig, et al. 2017. "Cervical Screening with Primary HPV Testing or Cytology in a Population of Women in Which Those Aged 33 Years or Younger Had Previously Been Offered HPV Vaccination: Results of the Compass Pilot Randomised Trial". Editado por Silvia de Sanjosé. *PLOS Medicine* 14 (9): e1002388. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002388>.
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). 2021. "Test de VPH en Estrategia de Screening Primario para Detección de Cáncer Cervicouterino. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°11".
- Committee on Practice Bulletins—Gynecology. 2016. "Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention". *Obstetrics & Gynecology* 128 (4): e111–30. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001708>.
- Dicenso, Alba, Liz Bayley, y R. Brian Haynes. 2009. "Accessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model". *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.
- Dijkstra, Maaïke G, Marjolein van Zummeren, Lawrence Rozendaal, Folkert J van Kemenade, Theo J M Helmerhorst, Peter J F Snijders, Chris J L M Meijer, y Johannes Berkhof. 2016. "Safety of Extending Screening Intervals beyond Five Years in Cervical Screening Programmes with Testing for High Risk Human Papillomavirus: 14 Year Follow-up of Population Based Randomised Cohort in the Netherlands". *BMJ*, octubre, i4924. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4924>.
- European Commission. 2015. "European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition - Supplements". <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5ddc>.
- Fontham, Elizabeth T. H., Andrew M. D. Wolf, Timothy R. Church, Ruth Etzioni, Christopher R. Flowers, Abbe Herzig, Carmen E. Guerra, et al. 2020. "Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society". *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 70 (5): 321–46. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>.
- Franco, E. L., E. Duarte-Franco, y A. Ferenczy. 2001. "Cervical Cancer: Epidemiology, Prevention and the Role of Human Papillomavirus Infection". *CMAJ: Canadian Medical*



- Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne* 164 (7): 1017–25.
- Frumovitz, Michael. 2021. "UpToDate - Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis". https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cervical%20cancer%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Hamashima, Chisato, Daisuke Aoki, Etsuko Miyagi, Eiko Saito, Tomio Nakayama, Motoyasu Sagawa, Hiroshi Saito, Tomotaka Sobue, y Japanese Research Group for Development of Cervical Cancer Screening Guidelines. 2010. "The Japanese Guideline for Cervical Cancer Screening". *Japanese Journal of Clinical Oncology* 40 (6): 485–502. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyq036>.
- Haute Autorité De Santé. 2019. "Evaluation of human papillomavirus (HPV) tests for primary screening of precancerous and cancerous lesions of the cervix and the role of p16/Ki67 dual immunostaining". https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/en/evaluation-of-human-papillomavirus-hpv-tests-for-primary-screening-of-precancerous-and-cancerous-lesions-of-the-cervix-and-the-role-of-p16/ki67-dual-immunostaining.
- Health Information and Quality Authority. 2017. "Health technology assessment of human papillomavirus testing as the primary screening method for prevention of cervical cancer". <https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/hta-hpv-testing-cervical-cancer-screening>.
- Huh, Warner K., Kevin A. Ault, David Chelmow, Diane D. Davey, Robert A. Goulart, Francisco A. R. Garcia, Walter K. Kinney, et al. 2015. "Use of Primary High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance". *Obstetrics and Gynecology* 125 (2): 330–37. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000669>.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). 2014. "Benefit assessment of an HPV test in primary screening for cervical cancer - Rapid Report. Project number: S13-03". <https://www.iqwig.de/projekte/s13-03.html>.
- Jeronimo, Jose, Philip E. Castle, Sarah Temin, Lynette Denny, Vandana Gupta, Jane J. Kim, Silvana Luciani, et al. 2017. "Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline". *Journal of Global Oncology* 3 (5): 635–57. <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.006577>.
- Kitchener, H.C., I. Fletcher, C. Roberts, P. Wheeler, M. Almonte, y P. Maguire. 2008. "The Psychosocial Impact of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Screening a Study within a Randomized Trial". *International Journal of Gynecological Cancer* 18 (4): 743–48. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01113.x>.
- Kitchener, Henry C, Maribel Almonte, Claire Thomson, Paula Wheeler, Alexandra Sargent, Boyka Stoykova, Clare Gilham, et al. 2009. "HPV Testing in Combination with Liquid-Based Cytology in Primary Cervical Screening (ARTISTIC): A Randomised Controlled Trial". *The Lancet Oncology* 10 (7): 672–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70156-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70156-1).
- Kitchener, Henry C, Karen Canfell, Clare Gilham, Alexandra Sargent, Chris Roberts, Mina Desai, y Julian Peto. 2014. "The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Primary Human Papillomavirus Cervical Screening in England: Extended Follow-up of the ARTISTIC Randomised Trial Cohort through Three Screening Rounds". *Health Technology Assessment* 18 (23). <https://doi.org/10.3310/hta18230>.
- Koliopoulos, George, Victoria N Nyaga, Nancy Santesso, Andrew Bryant, Pierre PL Martin-Hirsch, Reem A Mustafa, Holger Schünemann, Evangelos Paraskevaidis, y Marc Arbyn. 2017. "Cytology versus HPV Testing for Cervical Cancer Screening in the General Population". Editado por Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2>.
- Leinonen, M. K., P. Nieminen, S. Lonnberg, N. Malila, M. Hakama, A. Pokhrel, P. Laurila, J. Tarkkanen, y A. Anttila. 2012. "Detection Rates of Precancerous and Cancerous Cervical Lesions within One Screening Round of Primary Human Papillomavirus DNA

Testing: Prospective Randomised Trial in Finland". *BMJ* 345 (nov29 3): e7789–e7789. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7789>.

- Li, Tong, Yan Li, Guo-Xian Yang, Peng Shi, Xiao-Ying Sun, Yu Yang, Ying-Ying Li, y Yang Liu. 2016. "Diagnostic Value of Combination of HPV Testing and Cytology as Compared to Isolated Cytology in Screening Cervical Cancer: A Meta-Analysis". *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 12 (1): 283–89. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.154032>.
- McCaffery, Kirsten, Jo Waller, Sue Forrest, Louise Cadman, Anne Szarewski, y Jane Wardle. 2004. "Testing Positive for Human Papillomavirus in Routine Cervical Screening: Examination of Psychosocial Impact". *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 111 (12): 1437–43. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00279.x>.
- Melnikow, J, JT Henderson, BU Burda, CA Senger, S Durbin, y MA Soulsby. 2018. "Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis, Number 158. Agency for Healthcare Research and Quality (United States)". [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526306/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526306/).
- Melnikow, J, JT Henderson, BU Burda, CA Senger, S Durbin, y MS Weyrich. 2018. "Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force". *JAMA* 320 (7): 687. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10400>.
- Ministerio de Salud. 2016. "Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para la prevención y manejo del Cancer de Cuello Uterino. Resolución Ministerial N° 1013-2016/MINSA".
- . 2019. "Directiva Sanitaria N° 085–MINSA-2019-DGIESP. Directiva Sanitaria para la Prevención del cáncer de cuello uterino mediante la detección temprana y tratamiento de lesiones pre malignas incluyendo carcinoma in situ". <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/282080-576-2019-minsa>.
- Moscicki, Anna-Barbara, Yifei Ma, Charles Wibbelsman, Teresa M. Darragh, Adaleen Powers, Sepideh Farhat, y Stephen Shiboski. 2010. "Rate of and Risks for Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 in Adolescents and Young Women". *Obstetrics and Gynecology* 116 (6): 1373–80. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fe777f>.
- Murphy, Joan, Erin B. Kennedy, Sheila Dunn, C. Meg McLachlin, Michael Fung Kee Fung, Danusia Gzik, Michael Shier, y Lawrence Paszat. 2012. "Cervical Screening: A Guideline for Clinical Practice in Ontario". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et Gynecologie Du Canada: JOGC* 34 (5): 453–58. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35242-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35242-2).
- Organización Mundial de la Salud. 2014. "Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales. Segunda edición". https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28512/9789275318799_spa.pdf?ua=1.
- . 2015. *Manual para la elaboración de directrices, 2a edición. Organización Mundial de la Salud*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>.
- Poljak, Mario, Jack Cuzick, Boštjan J. Kocjan, Thomas Iftner, Joakim Dillner, y Marc Arbyn. 2012. "Nucleic Acid Tests for the Detection of Alpha Human Papillomaviruses". *Vaccine* 30 Suppl 5 (noviembre): F100-106. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.105>.
- Reichman, Richard C. 2008. "Human Papillomavirus Infections". En *Harrison's. Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Authors: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo*.
- Rijkaart, Dorien C, Johannes Berkhof, Lawrence Rozendaal, Folkert J van Kemenade, Nicole WJ Bulkman, Daniëlle AM Heideman, Gemma G Kenter, Jack Cuzick, Peter JF Snijders, y Chris JLM Meijer. 2012. "Human Papillomavirus Testing for the Detection of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer: Final Results of the POBASCAM Randomised Controlled Trial". *The Lancet Oncology* 13 (1): 78–88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70296-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70296-0).
- Rodríguez, Ana Cecilia, Mark Schiffman, Rolando Herrero, Sholom Wacholder, Allan Hildesheim, Philip E. Castle, Diane Solomon, Robert Burk, y Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. 2008. "Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications



for Clinical Focus on Persistent Infections". *Journal of the National Cancer Institute* 100 (7): 513–17. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn044>.

Ronco, G., P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, M. Confortini, P. D. Palma, A. Del Mistro, A. Gillio-Tos, et al. 2008. "Results at Recruitment From a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone With Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test". *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 100 (7): 492–501. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn065>.

Ronco, Guglielmo, Paolo Giorgi-Rossi, Francesca Carozzi, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Bruno Ghiringhello, et al. 2010. "Efficacy of Human Papillomavirus Testing for the Detection of Invasive Cervical Cancers and Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Randomised Controlled Trial". *The Lancet Oncology* 11 (3): 249–57. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70360-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70360-2).

Sanjose, Silvia de, Wim Gv Quint, Laia Alemany, Daan T. Geraets, Jo Ellen Klaustermeier, Belen Lloveras, Sara Tous, et al. 2010. "Human Papillomavirus Genotype Attribution in Invasive Cervical Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Worldwide Study". *The Lancet. Oncology* 11 (11): 1048–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8).

Saslow, Debbie, Diane Solomon, Herschel W. Lawson, Maureen Killackey, Shalini L. Kulasingam, Joanna Cain, Francisco A. R. Garcia, et al. 2012. "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: A Cancer Journal for Clinicians* 62 (3): 147–72. <https://doi.org/10.3322/caac.21139>.

Schiffman, Mark, Philip E. Castle, Jose Jeronimo, Ana C. Rodriguez, y Sholom Wacholder. 2007. "Human Papillomavirus and Cervical Cancer". *Lancet (London, England)* 370 (9590): 890–907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0).

Seguro Social de Salud. 2016. "Detección Temprana del Cáncer de Cuello Uterino en EsSalud. Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Gerencia de Políticas y Normas de Atención Integral de Salud. Lima - Perú".

Singh, Uma, Anjum, Sabuhi Qureshi, Neha Negi, Nisha Singh, Madhumati Goel, y Kirti Srivastava. 2018. "Comparative Study between Liquid-Based Cytology & Conventional Pap Smear for Cytological Follow up of Treated Patients of Cancer Cervix". *The Indian Journal of Medical Research* 147 (3): 263–67. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_854_16.

Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, y Freddie Bray. 2021. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries". *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71 (3): 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

US Preventive Services Task Force, Susan J. Curry, Alex H. Krist, Douglas K. Owens, Michael J. Barry, Aaron B. Caughey, Karina W. Davidson, et al. 2018. "Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement". *JAMA* 320 (7): 674. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>.

Walboomers, J. M., M. V. Jacobs, M. M. Manos, F. X. Bosch, J. A. Kummer, K. V. Shah, P. J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, y N. Muñoz. 1999. "Human Papillomavirus Is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide". *The Journal of Pathology* 189 (1): 12–19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F).

Workowski, Kimberly A., Laura H. Bachmann, Philip A. Chan, Christine M. Johnston, Christina A. Muzny, Ina Park, Hilary Reno, Jonathan M. Zenilman, y Gail A. Bolan. 2021. "Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021". *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 70 (4): 1–187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.

World Health Organization. 2020. "Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem".

https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/Global_strategy_to_accelerate_the_elimination_of_cervical_cancer_as_a_public_health_problem.pdf.

———. 2021. "WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition".
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.

Wright, JD. 2021. "Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention". https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention?search=cin%203&topicRef=3205&source=see_link.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Búsqueda a	Descriptores	Resultados
#1	(Uterine Cervical Neoplasms[Mesh] OR Cervical Cancer[tiab] OR Cervical Tumo*[tiab] OR Cervical Neoplas*[tiab] OR Cervix Neoplas*[tiab] OR Cervix Cancer[tiab] OR Cervix Tumo*[tiab]) AND (Early Detection of Cancer[Mesh] OR Screening[tiab] OR Early Detection[tiab] OR Early Diagnosis[tiab] OR Mass Screening[Mesh] AND (DNA Probes, HPV[Mesh] OR HPV-DNA Probe*[tiab] OR HPV-DNA Test*[tiab] OR ((Human Papilloma Virus) AND (Probe*[tiab] OR Test*[tiab]))) AND ((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]) OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab])) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab])	287

Fecha de búsqueda: 11 de agosto de 2021

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	2171
#2	(Cervical NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	3866
#3	(Cervical NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	112
#4	(Cervical NEAR/3 Neoplas*):ti,ab,kw	2812
#5	(Cervix NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	1633
#6	(Cervix NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	214
#7	(Cervix NEAR/3 Neoplas*):ti,ab,kw	119
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5711
#9	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees	1292
#10	Screening:ti,ab,kw	59659
#11	(Early NEAR/3 Detection):ti,ab,kw	4140
#12	(Early NEAR/3 Diagnosis):ti,ab,kw	3190
#13	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	3906
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	64249
#15	MeSH descriptor: [DNA Probes, HPV] explode all trees	10
#16	(HPV NEAR/3 Probe*):ti,ab,kw	16
#17	(HPV NEAR/3 Test):ti,ab,kw	327
#18	(Human NEAR/1 Papilloma):ti,ab,kw	333

#19	(Test OR Probe*):ti,ab,kw	270392
#20	#18 AND #19	96
#21	#15 OR #16 OR #17 OR #20	405
#22	#8 AND #14 AND #21 in Cochrane Reviews	3

Fecha de búsqueda: 11 de agosto de 2021

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	(MH Uterine Cervical Neoplasms OR ((Cervical OR Cervix OR Cuello OR Colo) AND (Tumo\$ OR Neoplas\$ OR Cancer))) AND (MH Early Detection of Cancer OR Screening OR Tamizaje OR Triagem OR Detection OR Diagnos\$ OR Detección OR Deteccao OR MH Mass Screening) AND (MH DNA Probes, HPV OR HPV-DNA OR HPV-ADN OR ((Papilloma) AND (Sonda\$ OR Probe\$ OR Test OR Prueba))) [Words] and (PT Systematic Review OR PT Meta-Analysis OR MH Systematic Review OR MH Meta-Analysis OR Metaanálisis OR Metanális\$ OR Metanalysis OR Meta-Análisis OR TI Overview OR TI Panorámica OR ((Revision OR Revisao OR Review) AND (Systematic OR Sistematic\$ OR Literatura)) OR PT Practice Guideline OR TI Guideline\$ OR TI Guide-Line\$ OR TI Guia OR TI Consenso OR Consensus OR MH Technology Assessment, Biomedical OR ((Technology OR Tecnología) AND (Assessment OR Evaluación OR Avaliacao))) [Words]	21

Fecha de búsqueda: 11 de agosto de 2021

