



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 12 Julio del 2022

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Alina Tatiana Barrera Barreto, con C.C. No. 1075281399,

Carolina Fernández Motta, con C.C. No. 1032479983,

Alejandra del Pilar Gómez Motta, con C.C. No. 1083917821,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado Efectividad y seguridad de la Tamización primaria con la prueba ADN VPH en población menor de 30 años: Una revisión sistemática de la literatura., presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Especialista en Epidemiología.

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

**EL AUTOR/ESTUDIANTE:**

ALINA TATIANA BARRERA BARRETO  
MOTTA

Firma:

**EL AUTOR/ESTUDIANTE:**

CAROLINA FERNANDEZ

Firma:

**EL AUTOR/ESTUDIANTE:**

ALEJANDRA DEL PILAR GÓMEZ MOTTA

Firma:



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

<b>CÓDIGO</b>	<b>AP-BIB-FO-07</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>1</b>	<b>VIGENCIA</b>	<b>2014</b>	<b>PÁGINA</b>	<b>1 de 3</b>
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Efectividad y seguridad de la Tamización primaria con la pruebaADN VPH en población menor de 30 años: Una revisión sistemática de la literatura.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Barrera Barreto Fernández Motta Gómez Motta	Alina Tatiana Carolina Alejandra Del Pilar

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Grillo Ardila	Carlos Fernando

Para optar al título de: Especialista en epidemiología

Facultad: Salud

Programa o posgrado: Especialización en epidemiología

Ciudad: Neiva

Año de presentación: 2022

Número de páginas: 22

Tipo de ilustraciones (marcar con una x):

Diagramas  Fotografía  Grabaciones en discos \_\_\_\_\_ Ilustraciones en general  Grabados   
Láminas  Litografías  Mapas  Música impresa  Planos  Retratos  Sin ilustraciones \_\_\_\_\_  
Tablas o Cuadros \_\_\_\_\_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

Vigilada mieducación



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

<b>CÓDIGO</b>	<b>AP-BIB-FO-07</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>1</b>	<b>VIGENCIA</b>	<b>2014</b>	<b>PÁGINA</b>	<b>2 de 3</b>
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

	ESPAÑOL	INGLES
1	Revisión sistemática	Systematic review
2	Detección temprana del cáncer	Early detection of cancer
3	Neoplasias cervicales uterinas	Uterine cervical neoplasms
4	Tamizaje	Screening
5	Incidencia	Incidence
6	Colposcopia	Colposcopy



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

<b>CÓDIGO</b>	<b>AP-BIB-FO-07</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>1</b>	<b>VIGENCIA</b>	<b>2014</b>	<b>PÁGINA</b>	<b>3 de 3</b>
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Efectividad y seguridad de la Tamización primaria con la prueba ADN VPH en población menor de 30 años: Una revisión sistemática de la literatura.

En Colombia, a partir del Año 2014 se incorporó la Tamización primaria con prueba del virus del papiloma humano desde los 30 y hasta los 65 años. Actualmente se discute la conveniencia de iniciar la tamización con prueba de ADN VPH a partir de los 25 años. De esta manera, el objetivo de esta revisión sistemática es analizar la evidencia disponible en torno a la seguridad y efectividad relacionadas con la implementación de la prueba ADN-VPH como estrategia de tamización cervical en mujeres menores de 30 años. Se hizo búsqueda sistemática de la literatura en Medline, Embase y Central de revisiones sistemáticas o ensayos clínicos. De 7.659 referencias recuperadas, se incluyeron 5 estudios. Se realizó un análisis integrativo de los ensayos clínicos aleatorizados recuperados. Cuando se compara frente a citología, la tamización primaria con ADN-VPH en mujeres menores de 30 años, probablemente se asocia con una mayor frecuencia de detección de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales 2 o más durante la primera ronda de cribado (Riesgo relativo 1.57; Intervalo de confianza 1.20 a 2.04; Certeza en la evidencia baja), con una menor incidencia de neoplasia intraepiteliales cervicales 2 o más (Riesgo relativo 0.67; Intervalo de confianza 0.48 a 0.92; Certeza en la evidencia baja) y de carcinoma invasor al término del seguimiento (Riesgo relativo 0.19; intervalo de confianza 0.07 a 0.53; Certeza en la evidencia alta).



ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Effectiveness and safety of primary screening with the HPV DNA test in a population under 30 years of age: A systematic review of the literature.

In Colombia, from 2014 primary screening with human papillomavirus test was incorporated from 30 to 65 years. The advisability of initiating screening with HPV DNA testing from the age of 25 is currently being discussed. In this way, the objective of this Systematic review is to analyze the available evidence on safety and effectiveness related to the implementation for the HPV DNA test as a cervical screening strategy in women under 30 years of age. We systematically searched the literature in Medline, Embase and Central for systematic reviews or clinical trials of 7,659 references retrieved, we included 5 studies. An integrative analysis of the recovered randomized clinical trials was performed. Compared to cytology, primary screening with HPV DNA in women younger than 30 years is probably associated with a higher frequency of detection of cervical intraepithelial neoplastic lesions 2 or more during the first round of screening (Relative Risk 1.57; Interval confidence 1.20 to 2.04; Certainty in the low evidence), with a lower incidence of cervical intraepithelial neoplasia 2 or more (Relative Risk 0.67; Interval confidence 0.48 to 0.92; Certainty of the low evidence) and invasive carcinoma at the end of follow-up (Relative Risk 0.19; Interval confidence 0.07-0.53; Certainty in the high evidence).

## APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: DOLLY CASTRO BETANCOURT

Firma:

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TAMIZACIÓN PRIMARIA CON LA  
PRUEBA ADN VPH EN POBLACIÓN MENOR DE 30 AÑOS: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

ALINA TATIANA BARRERA BARRETO  
CAROLINA FERNANDEZ MOTTA  
ALEJANDRA DEL PILAR GOMEZ MOTTA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE EPIDEMIOLOGIA  
NEIVA-HUILA  
2022

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TAMIZACIÓN PRIMARIA CON LA PRUEBA ADN VPH EN POBLACIÓN MENOR DE 30 AÑOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

ALINA TATIANA BARRERA BARRETO  
CAROLINA FERNANDEZ MOTTA  
ALEJANDRA DEL PILAR GOMEZ MOTTA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de Epidemiólogo.

Asesor Clínico  
Carlos Fernando Grillo Ardila  
MEDICO, ESP. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
Magister en Epidemiología Clínica

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE EPIDEMIOLOGIA  
NEIVA-HUILA  
2022



Nota de aceptación

Aprobado mediante Acta de Sustentación  
No. 001 del 8 de julio de 2022

---

---

---

---



Firma del presidente del jurado.

---

Firma del jurado.

---

Firma del jurado.

Neiva, 12 de Julio 2022.

## AGRADECIMIENTOS

A cada uno de los docentes del programa de Epidemiología en especial al Docente Carlos Fernando Grillo Ardila por su paciencia y continua enseñanza, infinitas gracias: sus conocimientos han sido alimento de nuestro espíritu científico; a nuestros compañeros, confidentes de batallas y soporte de desvelos.

## DEDICATORIA

Dedicado a Dios por habernos dado la sabiduría y fortaleza de culminar exitosamente esta investigación.

De igual forma, a nuestras familias por el apoyo incondicional en cada una de las metas que nos hemos propuesto y por creer en nosotros.

Alejandra del Pilar Gómez Motta  
Alina Tatiana Barrera Barreto  
Carolina Fernández Motta

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	10
1. MATERIALES Y METODOS	11
1.1 DISEÑO	11
1.2 POBLACION	11
1.3 INTERVENCION	11
1.4 COMPARACION	11
1.5 TIPO DE ESTUDIO	11
1.6 CONTEXTO	12
1.7 METODOS DE BUSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE ESTUDIOS	12
1.8 DESARROLLO DE LA REVISION SISTEMATICA	12
1.9 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EXTRACCION DE DATOS	13
1.10 VALORACION DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	13
1.11 ANALISIS Y SINTESIS DE RESULTADOS	13
2. RESULTADOS	15
3. CONCLUSIONES DE LA REVISION SISTEMATICA	19
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Flujograma para el proceso de selección de los artículos	15

## RESUMEN

En Colombia, a partir del Año 2014 se incorporó la Tamización primaria con prueba de VPH desde los 30 y hasta los 65 años, cuando la prueba es positiva se hace triage con Citología para remisión a Colposcopia. Actualmente se discute la conveniencia de iniciar la tamización con prueba de ADN de VPH a partir de los 25 años. De esta manera, el objetivo de esta revisión sistemática es analizar la evidencia disponible en torno a la seguridad y efectividad de la implementación para el contexto colombiano de la prueba ADN-VPH como estrategia de tamización cervical en mujeres menores de 30 años.

Resultados de eficacia clínica y seguridad:

1. Tasa acumulada de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 o peor luego de 2 rondas de tamización.
2. Tasas acumuladas de cáncer invasor de cérvix luego de 2 rondas de tamización.
3. Frecuencia de remisión a colposcopia luego de 2 rondas de tamización.
4. Seguridad: remisión a colposcopia

Evaluación de efectividad y seguridad clínicas: Se hizo búsqueda sistemática de la literatura en MEDLINE, Embase y CENTRAL de revisiones sistemáticas o Ensayos clínicos. Posteriormente, se convocó a un grupo interdisciplinario a una mesa de trabajo donde se presentó la evidencia recuperada dando paso a la discusión y a la construcción de las conclusiones siguiendo los lineamientos de un consenso formal acorde a la metodología RAND/UCLA.

Resultados: De 7.659 referencias recuperadas, se incluyeron 5 estudios.

Resultados clínicos: Se realizó un análisis integrativo de los ensayos clínicos aleatorizados recuperados. Cuando se compara frente a citología, la tamización primaria con ADN-VPH en mujeres menores de 30 años, probablemente se asocia con una mayor frecuencia de detección de lesiones NIC2+ durante la primera ronda de cribado (RR 1.57; IC 1.20 a 2.04; Certeza en la evidencia baja), con una menor incidencia de NIC2+ (RR 0.67; IC 0.48 a 0.92; Certeza en la evidencia baja) y de carcinoma invasor al término del seguimiento (RR 0.19; IC 0.07 a 0.53; Certeza en la evidencia alta).

Palabras claves: Revisión sistemática, Detección temprana del cáncer, Neoplasias cervicales uterinas, Tamizaje, Incidencia, Colposcopia.

## SUMMARY

In Colombia, as 2014, primary screening with HPV testing was incorporated from 30 to 65 years of age, when the test is positive, triage is performed with cytology for referral to colposcopy. The advisability of starting screening with the HPV DNA test from the age of 25 is currently being discussed. Thus, the objective of this systematic review is to analyze the available evidence regarding the safety and efficacy of the implementation of the HPV-DNA test in the Colombian context as a cervical screening strategy in women under 30 years of age.

Clinical efficacy and safety results:

1. Cumulative rate of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 or worse after 2 rounds of screening.
2. Cumulative rates of invasive cervical cancer after 2 rounds of screening.
3. Frequency of referral to colposcopy after 2 rounds of screening.
4. Safety: referral to colposcopy.

Evaluation of clinical effectiveness and safety: A systematic search of the literature in MEDLINE, Embase and CENTRAL for systematic reviews or clinical trials was done. Subsequently, an interdisciplinary group was convened at a work table where the recovered evidence was presented, giving way to discussion and the construction of conclusions following the guidelines of a formal consensus according to the RAND/UCLA methodology.

Results: Of 7,659 retrieved references, 5 studies were included

Clinical results: An integrative analysis of the retrieved randomized clinical trials was performed. When compared to cytology, primary HPV-DNA screening in women under 30 years of age is probably associated with a higher frequency of detection of CIN2+ lesions during the first round of screening (RR 1.57; CI 1.20 to 2.04; Certainty in low evidence), with a lower incidence of CIN2+ (RR 0.67; CI 0.48 to 0.92; Low Certainty in evidence) and of invasive carcinoma at the end of follow-up (RR 0.19; CI 0.07 to 0.53; High Certainty in evidence).

Keywords: Systematic review, Early cancer detection, Uterine cervical neoplasms, Screening, Incidence, Colposcopy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer en incidencia en las mujeres a nivel mundial y es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en el grupo de edad de 15 a 44 años (1). Entre los factores de riesgo para este cáncer está el virus del papiloma humano, se ha descrito que los serotipos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 están fuertemente asociados con NIC y cáncer invasor (2).

El cáncer de cuello uterino viene precedido por estadios preinvasores, que persisten entre 10 a 20 años, brindando oportunidades para su tamización, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno (3). Es un hecho que la tamización del cáncer de cuello uterino con citología ha reducido sustancialmente la incidencia y la mortalidad de este tipo de cáncer en países desarrollados a pesar de que su sensibilidad para detectar NIC2+ se sitúa alrededor del 66% (4). Sin embargo, recientes avances han ocasionado un cambio de paradigma en la prevención del cáncer cervical con el uso de la prueba del ADN de VPH como método de tamización primaria en cuanto a la disminución de la incidencia de lesiones preneoplásicas y cáncer. Un meta análisis de cuatro ensayos controlados aleatorizados, informa que la tamización primaria con prueba de VPH aporta un 60 a 70% de mayor protección que la tamización basada en citología en la prevención del cáncer invasor del cérvix (5).

Respecto a la edad en que se debería iniciar la tamización con la prueba VPH una evaluación de tecnologías sanitarias, hecha en Inglaterra en el 2014, concluye que la tamización primaria con ADN de VPH a partir de los 25 años sería más efectiva, ahorrar costos y años de vida comparado con la tamización primaria con citología hasta los 30-35 años y la continuación con prueba de ADN de VPH (6). En el Año 2019 en Los Estados Unidos de América (EUA) se propone iniciar la Tamización con prueba de ADN de VPH a partir de los 25 años (7). En Colombia, a partir del Año 2014 se incorporó la Tamización primaria con prueba de VPH desde los 30 y hasta los 65 años, cuando la prueba es positiva se hace triage con Citología para remisión a Colposcopia (8). Con base en esta evidencia en Colombia se discute la conveniencia de iniciar la tamización con prueba de AND de VPH a partir de los 25 años. De esta manera, el objetivo de esta revisión sistemática es analizar la evidencia disponible en torno a la seguridad y efectividad relacionadas con la implementación para el contexto colombiano de la prueba ADN-VPH como estrategia de tamización cervical en mujeres menores de 30 años.



## 1. MATERIALES Y METODOS

### 1.1 DISEÑO

Revisión sistemática teniendo como base los lineamientos sugeridos por el manual metodológico del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (9).

### 1.2 POBLACIÓN

Mujeres menores de 30 años. Para fines de esta evaluación de tecnología sanitaria, se excluyeron estudios con participantes con riesgo diferente al promedio, pacientes con diagnóstico actual o previo de lesión invasora del cérvix o en seguimiento de una lesión preneoplásicas.

### 1.3 INTERVENCIÓN

Prueba de ADN-VPV por captura híbrida o reacción de cadena de la polimerasa.

### 1.4 COMPARACIÓN

Citología convencional o en base líquida.

Dominios considerados:

2.4.1 Efectividad de la intervención (v.g. mortalidad específica por cáncer; incidencia de carcinoma invasor; proporción de pacientes con diagnóstico de NIC2+ y frecuencia de remisión a colposcopia).

2.4.2 Seguridad: remisión a colposcopia

### 1.5 TIPOS DE ESTUDIOS

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas para responder cada pregunta formulada, recurriendo a estudios primarios solo cuando la pesquisa no recuperó una revisión sistemática o en su defecto, cuando esta fue baja o críticamente baja acorde al instrumento AMSTAR-2 (10). Se incluyeron ensayos clínicos controlados que compararan tamización primaria con ADN-VPV frente a citología convencional

o en base líquida. Se excluyeron ensayos clínicos cuasi-aleatorios dado que producen estimaciones del efecto que indican beneficios mayores cuando se comparan con ensayos clínicos aleatorios, también se excluyeron ensayos clínicos de conglomerados o de diseño cruzado en virtud de la naturaleza de la condición y de la intervención.

## 1.6 CONTEXTO

Instituciones de atención en salud de alta, mediana o baja complejidad. Siempre que fue factible se priorizaron estudios desarrollados en el territorio colombiano.

## 1.7 MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS:

La búsqueda de la literatura fue realizada con apoyo de un experto en búsqueda de la información en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase y CENTRAL; se incluyeron estudios publicados desde el año 2000 hasta noviembre de 2020. La búsqueda se actualizó nuevamente en el 18 de enero de 2022 se identificaron los términos en lenguaje libre y controlado para cada uno de los componentes claves de las preguntas PICOT (población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio) (11) (Anexo 01 Material Suplementario: Bitácora de Búsqueda).

Cada estrategia se diseñó implementando el uso de operadores booleanos, conectores de proximidad, comodines y filtros altamente sensibles (10), siendo validada de apariencia por un experto clínico, sin restricción por tipo de idioma o fecha de publicación. Adicionalmente, con el ánimo de identificar estudios relevantes en curso o no publicados, la pesquisa se extendió a expertos en la materia, la búsqueda de estudios a partir del listado de referencias para los estudios incluidos y en los archivos de la Revista de Colombiana de Obstetricia y Ginecología.

## 1.8 DESARROLLO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Para dar alcance al objetivo propuesto, se conformó un grupo desarrollador el cuál contó con el concurso de profesionales pertenecientes al área de medicina general, ginecología, patología del tracto genital inferior, ginecología oncológica, diseño de políticas, economía de la salud y bioética. También participaron en este proceso, profesionales en epidemiología clínica, salud pública y en búsqueda sistemática de

la información. Todos los integrantes declararon por escrito sus conflictos de interés, los cuales se encuentran disponibles para revisión a solicitud del autor principal. Una vez se conformó el grupo desarrollador, se discutieron los componentes de la pregunta clínica a contestar mediante un ejercicio no formal de priorización. Se estructuró la pregunta en formato PICOT siguiendo los lineamientos de la guía metodológica para el desarrollo de IETS (9). El protocolo de la revisión sistemática se diseñó de acuerdo con las recomendaciones del Manual Cochrane (12) y la declaración PRISMA (13) y ante el comité de ética e investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia (Acta 023-221).

### 1.9 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS:

El listado de referencias se depuró utilizando el programa EndNote y luego de eliminar duplicados, las referencias a tamizar fueron revisadas por un experto clínico y un metodólogo, quienes independientemente, realizaron la lectura de títulos, resúmenes y artículos en texto completo. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

### 1.10 VALORACIÓN DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Cuando se trató de estudios primarios, cuatro autores realizaron independientemente la evaluación de riesgo de sesgo, aplicando el instrumento el instrumento Riesgo de Sesgos 2 (RoB2)(14) de Cochrane para los ensayos clínicos. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso o mediante consulta con un tercer autor.

### 1.11 ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE RESULTADOS

Para cada uno de los ensayos clínicos controlados incluidos, se recopiló la información relevante para esta evaluación de tecnología sanitaria en un formulario de recolección de datos diseñado para tal fin. Se digitó la información en el programa Review Manager 5 de forma pareada para verificar la calidad de la información y dada la naturaleza de los desenlaces (dicotómicos), se implementó como medida resumen de efecto la razón de oportunidades (OR) junto a sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% (12).

Además se realizó de ser posible, análisis por intención de tratar, independientemente de si recibieron o no la intervención asignada. Además se

evaluó la heterogeneidad estadística en cada metanálisis mediante el estadístico I<sup>2</sup> y los valores de prueba Chi<sup>2</sup>, considerando heterogeneidad sustancial como la presencia de un estadístico I<sup>2</sup> mayor del 40% o la presencia de un valor de P en la prueba de hipótesis menor a 0.10 (prueba de heterogeneidad Chi<sup>2</sup>). Finalmente, se realizó la construcción de los diagramas de bosque utilizando el programa Review Manager 5, implementando la aproximación de efectos fijos para combinar los datos cuando fue razonable suponer que los estudios estimaban el mismo efecto subyacente del tratamiento (desde la perspectiva clínica y metodológica) (12).

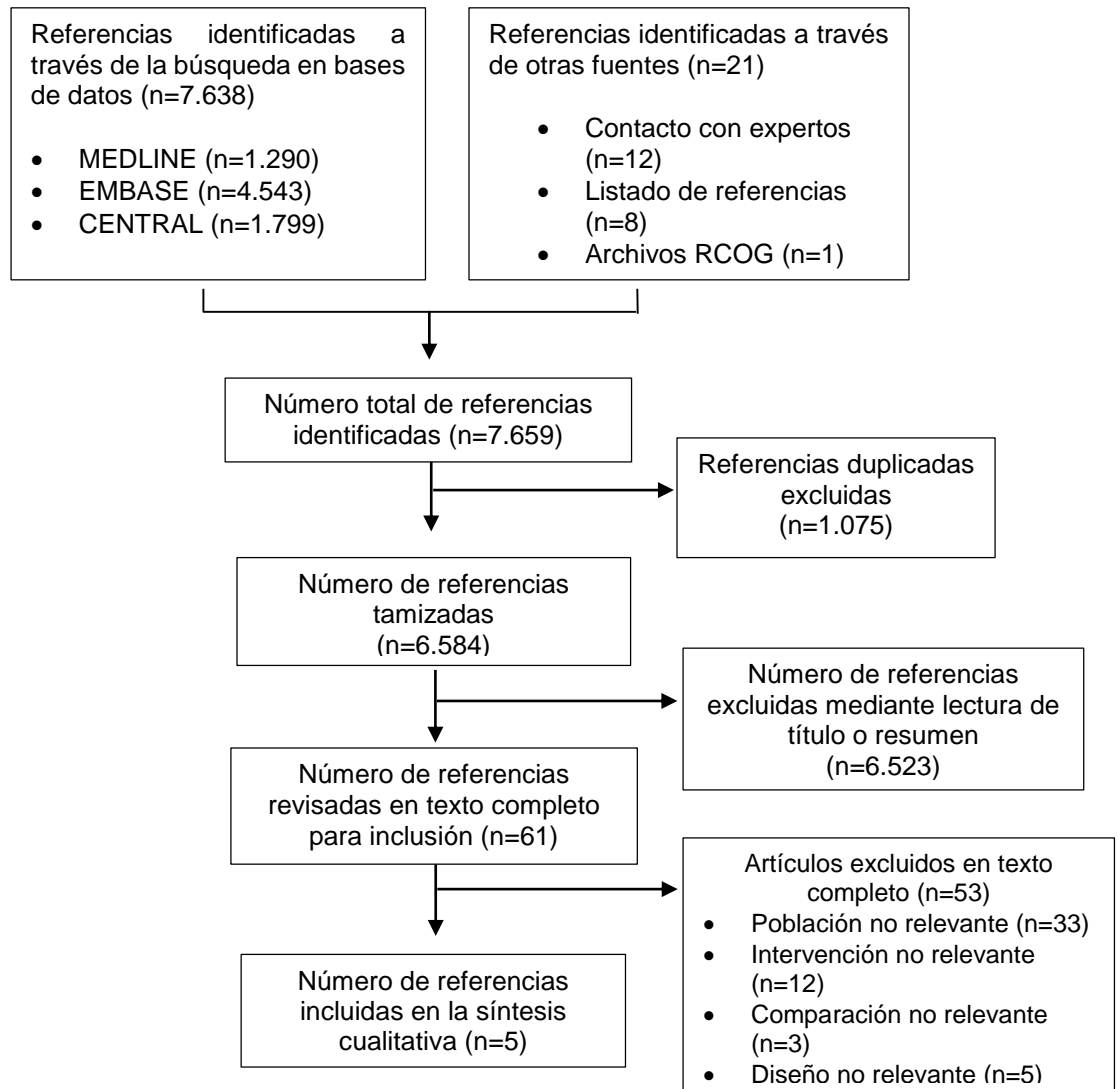
Por el contrario, si el grupo clínico o metodológico o bien las pruebas estadísticas detectaron la presencia de heterogeneidad sustancial, se realizó meta-análisis de efectos aleatorios para producir un resumen general si el efecto promedio del tratamiento en todos los ensayos fue considerado clínicamente significativo (12). Si el efecto agrupado del tratamiento no fue clínicamente significativo o este fue producto de heterogeneidad sustancial, no se combinaron los estudios (12).

Se utilizó el programa GRADEpro (Universidad McMaster, ON, Canadá) para generar el respectivo perfil de evidencia (15) y se convocó a todos los integrantes del grupo desarrollador a una mesa de trabajo en donde se presentó la evidencia recuperada para cada uno de los aspectos mencionados, dando paso a la discusión y a la construcción de las conclusiones siguiendo los lineamientos de un consenso formal acorde a la metodología RAND/UCLA (16). Los resultados se presentan de manera narrativa.

## 2. RESULTADOS

Se recuperaron 7.659 referencias, de las cuales se eliminaron 1075 duplicados, quedaron 6.584 títulos. De estos se descartaron 6.523 después de la lectura del título y resumen por no cumplir con los criterios de inclusión. Se examinó el texto completo de 61 documentos de las cuales ocho cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión (Figura 01).

Figura 1. Flujograma para el proceso de selección de los artículos



Se incluyeron cinco ensayos clínicos controlados que evaluaron el efecto de la intervención (17, 18, 19, 20,21); A continuación, se presenta una síntesis de la evidencia para cada uno de los aspectos considerados. Evidencia clínica seguridad y efectividad prueba ADN-VPH como estrategia de cribado en mujeres menores de 30 años. La búsqueda no recuperó revisiones sistemáticas que abordara el uso de ADN-VPH en mujeres menores de 30 años. No obstante, la pesquisa identificó cinco ensayos clínicos controlados que si abordaron esta población de 25 años. Ninguno de los estudios incluidos analizó el desenlace primario de mortalidad específica por cáncer o la frecuencia de eventos adversos asociados a la tamización.

#### Estudio Pobascam.

Este ensayo clínico controlado realizado en Holanda (17) comparó la efectividad y la seguridad de la citología convencional frente a la prueba de ADN-VPH como estrategia de tamización en mujeres de 29 a 56 años, no incluyó un grupo específico de 25 a 29 años, incluyó 40.105 participantes; y fue calificado como bajo riesgo de sesgos (Anexo 03 Material Suplementario: RoB2). Los autores informan que cuando se compara frente a citología convencional, el uso de la prueba ADN-VPH se asoció con una mayor detección de lesiones NIC2+ durante la primera ronda (RR 1.25, IC95% 1.04 a 1.49), sin diferencias para la segunda ronda de cribado (RR 0.88 IC 95% 0.71 a 1.08). El uso de la prueba de ADN-VPH redujo la incidencia de carcinoma invasor al término del seguimiento (RR 0.29, IC95% 0.09 a 0.87). En cuanto a la seguridad se evidencio una mayor de remisión a colposcopia durante la primera (RR 1.75 IC 95% 1.39 a 2.19) pero no durante la segunda ronda (RR 0.61, IC95% 0.51 a 0.88).

#### Estudio NTCC.

Otro ensayo clínico controlado realizado en Italia (18) analizó la efectividad y la seguridad de la prueba ADN-VPH frente al uso de citología en base líquida para la detección de lesiones preneoplásicas del cérvix en mujeres de 25 a 60 años. El estudio incluyó 94370 participantes; el RoB 2 fue calificado como bajo. Cuando se compara frente a citología en base líquida, el uso de la tamización cervical con ADN-VPH se asoció con una mayor detección de lesiones NIC2+ durante la primera ronda (RR 2.43, IC95% 2.03 a 2.91) y con una menor incidencia de lesiones NIC2+ (RR 0.55, IC95% 0.36 a 0.83) y de carcinoma invasor durante al término del seguimiento (RR 0.39, IC95% 0.16 a 0.92). Se evidencia el efecto protector para la primera ronda tanto en el grupo de 25 a 29 años (RR 3.46 IC 95% 2.23 a 5.38) como en el grupo de 30 a 34 años (RR 2.74 IC 95% 1.88 a 3.98), como de carcinoma invasor al termino de seguimiento (25 a 29 años RR 2.35 IC 95% 1.63 a 3.37 versus 30 a 34 años RR 2.10 IC 95% 1.51 a 2.91). Respecto a la seguridad el uso de la prueba de

ADN-VPH incrementó la remisión a colposcopia durante la primera ronda (RR 3.11, IC95% 2.93 a 3.30) pero no al término del seguimiento (RR 1.06 IC 95% 0.96 a 1.18).

#### Estudio Finlandés.

Este ensayo clínico controlado (19) comparó la efectividad y la seguridad de la tamización cervical basada en ADN-VPH frente al uso de la citología convencional en mujeres de 25 a 65 años. Incluyó 132194 participantes; el ROB-2 fue calificado como bajo riesgo. Cuando se comparó frente a la citología, la tamización cervical con ADN-VPH, se asoció con una mayor frecuencia de detección de lesiones NIC2+ durante la primera ronda (OR 1.68 IC 95% 1.46 a 1.92), Efecto que se mantiene tanto en el grupo de 25 a 34 años RR 1.56 IC 95% 1.25 a 1.93 como en el grupo 35 o más años RR 1.53 IC 95% 1.25 a 1.87. El uso de ADN-VPH aparentemente no se asoció con una mayor detección de carcinoma invasor (OR 0.80 IC 95% 0.47 a 1.35). En cuanto a la seguridad no se observaron diferencia en la remisión a colposcopia (OR 1.04 IC 95% 0.95 a 1.15) durante la primera ronda de cribado. Este estudio no reportó rondas subsecuentes de cribado.

#### Estudio Artistic.

Este ensayo clínico controlado hecho en el Reino Unido (20) comparó la efectividad y la seguridad de la tamización cervical basada en ADN-VPH frente a la implementación de la citología en base líquida. Este ensayo reclutó yo mujeres de 20 a 64 años (el grupo de 25 años se evaluó junto al de 30 a 34 años), que asistían rutinariamente al programa de detección cervical del servicio nacional de salud inglés. Ingresaron 24510 participantes; el ROB-2 fue calificado con alto riesgo, por limitaciones en los dominios proceso de aleatorización, y selección de los resultados reportados. Cuando se comparó frente a citología en base líquida, la tamización cervical con ADN-VPH, no se asoció con una mayor o menor frecuencia de detección de lesiones NIC2+ para la primera ronda (OR 1.14 IC 95% 0.94 a 1.38) o para segunda ronda (OR 0.83 IC 95% 0.56 a 1.23). No evaluó incidencia de Cáncer invasor. Cuando se realizó análisis de subgrupos acorde a la edad de cribado, las mujeres de 20 a 34 años con resultado positivo en la prueba de ADN-VPH exhibieron una incidencia acumulada de NIC2+ del 23.9% frente al 15.9% en las mujeres de 35 a 49 años y de 6.4% para mayores de 50 años. Respecto a la seguridad se informó un incremento aparente en la frecuencia de remisión a colposcopia durante la primera ronda de cribado (OR 1.32 IC 95% 1.16 a 1.50).

## Estudio Focal.

El último ensayo clínico controlado desarrollado en Canadá (21) comparó la efectividad de la prueba ADN-VPH como estrategia de cribado frente al uso de la citología en base líquida para el diagnóstico de lesiones pre-neoplásicas en mujeres de 25 a 65 años de edad. Ingresaron 9009 participantes y el ROB-2 fue calificado como alto riesgo, por limitaciones en el dominio proceso de aleatorización, y selección de los resultados reportados). Cuando se compara frente al uso de la citología en base líquida, el cribado con ADN-VPH se asoció con una mayor detección de NIC2+ durante la primera ronda (RR 1.61, IC95% 1.24 a 2.09) y con una menor incidencia de lesiones NIC2+ (RR 0.47, IC95% 0.34 a 0.67) en la segunda ronda, sin que el análisis de subgrupos sugiera que el efecto de la intervención se modifique cuando se compara acorde a la edad de tamización (25 a 29 años (RR 0.52, IC95% 0.27 a 0.98) y en el grupo de 30 años o más (RR 0.46, IC95% 0.31 a 0.69). No se evaluó incidencia de Cáncer invasor. Se reportó que el uso de la prueba de ADN-VPH incrementa la frecuencia de remisión a colposcopia durante la primera (RR 1.85 IC 95% 1.61 a 2.13) pero no durante la segunda ronda (RR 0.69, IC95% 0.62 a 0.78).



### 3. CONCLUSIONES DE LA REVISION SISTEMÁTICA

El uso de la prueba ADN-VPH como estrategia de tamización en mujeres menores de 30 años, es una intervención probablemente efectiva, en virtud que reduce la incidencia de carcinoma invasor en rondas subsecuente (Calidad de la evidencia alta) y quizás permite una mayor detección de lesiones NIC2+ durante la primera ronda de cribado (Calidad de la evidencia baja).

Debido a la frecuencia del cáncer de cuello uterino, la existencia de una tecnología en la cual la relación de riesgo beneficio, las implicaciones económicas y éticas así como los efecto sobre la mujer son importantes sería pertinente ampliar el programa de tamización con prueba ADN VPH a las mujeres desde los 25 años o más. Se requieren más estudios que evalúen la seguridad y efectividad de la tamización con ADN-VPH en mujeres menores de 30 años prestando especial atención a los efectos no deseados de esta alternativa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Aug 15;149(4):778–89.
2. Torné Bladé A, Pino Saladrígues M del, Cusidó Gimferrer M, Alameda Quittlet F, Andia Ortiz D, Castellsagué Piqué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Española Patol*. 2014 Oct;47:1–43.
3. Rodríguez-Garcés C, Padilla-Fuentes G. Cáncer de cérvix y autorresponsabilidad: perfilando el riesgo de abstención al Papanicolaou entre las mujeres chilenas mediante Árboles de Decisión. *Horiz Med (Barcelona)*. 2018;18(1):13–22.
4. IARC. Cervical cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev*. 2022;18:1–456. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/604>.
5. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2014 Feb 8;383(9916):524–32.
6. Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. 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 Technol Assess (Rockv)*. 2014 Apr;18(23):1–196.
7. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–31.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. *Minist Salud y Protección Soc República Colomb*. 2014;(44):1–30.
9. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.

10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;j4008.
11. Organizacion Mundial de la Salud, Organizacion Panamericana de la Salud. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. *Revista OMS, OPS*. 2018. 16 p.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. Cochrane, 2021. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372.
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [gradepro.org](http://gradepro.org).
16. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual [Internet]*. Santa Monica, CA: RAND Corporation PP - Santa Monica, CA; 2001. Available from: [https://www.rand.org/pubs/monograph\\_reports/MR1269.html](https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html)
17. Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Boeke A, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007 Nov;370(9601):1764–72.
18. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11(3):249–57.
19. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions

within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ*. 2012 Nov 29;345(nov29 3):e7789–e7789.

20. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jul;10(7):672–82.
21. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months. *JAMA*. 2018 Jul 3;320(1):43.