



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO



Programa de Salud
Integral de la Mujer

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Autoridades

Ministra

Dra. Susana Muniz

Subsecretario

Dr. Leonel Briozzo

Dirección General de la Salud

Dra. Marlene Sicca

Sub Dirección General de la Salud

Dra. Adriana Brescia

Dirección General del SNIS

Lic. Elena Clavell

Presidencia de la Junta Nacional de Salud

Dr. Luis E Gallo

Dirección División de Programación Estratégica

Dra. Ana Noble

Coordinadora del Departamento de Salud Sexual y Salud Reproductiva

Dra. Leticia Rieppi

Responsable Programa del Programa de Salud Integral de la Mujer

Dr. Rafael Aguirre

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Contenido

Presentación:	3
Prologo:	4
Autores:	6
INTRODUCCION	8
EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO DE UTERO, ASPECTOS CLINICOS DEL CANCER DE CUELLO DE UTERO	10.
ALCANCE Y OBJETIVO DE LA GPC	13
Metodología	14
Declaración de intereses	16
1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar cáncer de cuello de útero?	17
2. ¿Cómo se realiza una prueba de Papanicolaou?	19
3. ¿En qué condiciones debe realizarse la citología cervical?	21
4. ¿Cuál es la eficacia de la citología convencional como método de tamizaje poblacional?	22
5. ¿Qué nomenclatura debe utilizarse en los informes citológicos?	23
6. ¿A qué edad se inicia el tamizaje?	24
7. ¿Cuál es la frecuencia recomendada?	25
8 ¿Existen condiciones que modifiquen la frecuencia del PAP?	26
9. ¿A qué edad y/o bajo qué condiciones se puede interrumpir el cribado?	27
10. ¿Cuál es la conducta a seguir en una paciente con informe citológico patológico?	28
11. ¿Cuándo derivar una paciente a un especialista o/a la Unidad de Patología Cervical?	31
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXO I	40
ANEXO II	41
ANEXO III	42
ABREVIATURAS y GLOSARIO	43

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Prologo

El cáncer de cuello uterino es una afección prevenible en todos los casos. Desde hace décadas se conoce la manera: la prevención integral primaria, secundaria y terciaria. Los modernos avances científico y tecnológicos deben, entonces, integrarse a los conocimientos que ya han sido confirmados por la evidencia científica y por la experiencia de los países que han podido abatir este flagelo social.

Y es así ya que la afección se relaciona de manera directa con los determinantes sociales de la salud y es por lo tanto, particularmente grave, en los sectores sociales más vulnerados en sus derechos humanos y en particular en sus derechos sexuales y reproductivos

El Uruguay cuenta desde el año 2011 con el 1er Plan nacional de prevención integral del cáncer de cuello uterino. El plan integra de manera armónica acciones a nivel de la prevención primaria, con énfasis en la educación integral en salud y derechos sexuales y reproductivos, la prevención secundaria con foco en la integralidad de las políticas de tamizaje adecuadas a la realidad e idiosincrasia nacionales y la prevención terciaria, asegurando que el continuo prevención, promoción, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado, rehabilitación integral y cuidados paliativos a todas las mujeres. Estas guías vienen a formar parte de una pieza fundamental de este plan, llenando con calidad y rigurosidad un vacío existente en la sistematización del tamizaje de las lesiones pre malignas del cáncer de cuello.

Dr. Leonel Briozzo
Subsecretario de Salud Pública
Uruguay

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Presentación.

La presente guía constituye un capítulo más de las Guías de Salud Sexual y Salud Reproductiva que el MSP ha venido realizando y actualizando desde el 2005, en el entendido que constituyen una valiosa herramienta para ajustar las prácticas de los equipos de salud a la mejor y más reciente evidencia científica.

El cáncer de Cuello uterino constituye una de las principales causas de mortalidad por cáncer en las mujeres. Se trata de un cáncer que afecta principalmente a las mujeres de los países en vías de desarrollo y de mayor vulnerabilidad sanitaria y social, siendo un claro marcador de inequidad.

La dramática reducción de su incidencia y mortalidad en los países desarrollados esta en directa relación con su búsqueda efectiva. La relación de este cáncer con la infección por el Virus de Papiloma Humano (HPV) hace que su comportamiento epidemiológico se asemeje a un Infección de Transmisión Sexual (ITS) y plantea una serie de desafíos en su prevención primaria y secundaria

Las estrategias implementadas a nivel mundial para la prevención y diagnóstico oportuno de este cáncer se han centrado en la citología cervical. Su uso ha permitido abatir dramáticamente la incidencia de cáncer y hoy en día constituye una herramienta esencial en esta lucha. En los últimos años se han agregado dos nuevas estrategias: la vacunación y los test de HPV.

Nuestro país ha implementado la citología cervical desde hace años, pero llamativamente no existía una guía que estableciera un tamizaje específico y sistemático para la prevención de este cáncer. Las recomendaciones sobre la cobertura y periodicidad de la colpocitología y las indicaciones de colposcopia y biopsia se basaban en la opinión personal del técnico actuante. Además, el reconocimiento de un día libre laboral anual para realizarse la colpocitología oncológica, una valiosa conquista para las mujeres, se tomó (sin serlo) como una recomendación sanitaria respecto a la periodicidad del tamizaje.

La decisión sanitaria de incluir la vacunación contra HPV en la cohorte anual de niñas que cumplen 12 años constituye un avance para nuestro país, pero se debe acompañar siempre de un programa de tamizaje poblacional organizado y de alta calidad

La presente guía, la primera en su tipo en Uruguay, tiene por objeto abordar aspectos referentes a la prevención del cáncer de cuello uterino, sus factores de riesgo así como

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

estrategias de detección oportuna de lesiones pre invasoras e invasoras. Constituye por tanto un documento de alta calidad e impacto que guía las prácticas de nuestros los equipos de salud.

Es el resultado de un proceso de adaptación al contexto local de guías internacionales de práctica clínica para el Tamizaje de Cáncer de Cuello de Útero. Para ello se seleccionaron las guías que presentaban la mayor calidad, rigor metodológico y transparencia. En base a las recomendaciones y los niveles de evidencia se redactó y adaptó, mediante un amplio consenso la presente Guía para nuestro país.

Agradecemos a todas las instituciones y personas que con gran compromiso y desinterés han hecho posible este guía y a todos aquellos que la consultarán en la búsqueda de la mejor atención de las mujeres

Dr. Rafael Aguirre

Responsable Programa de Salud Integral de la Mujer

Departamento de Salud Sexual y Salud Reproductiva

DPES – DIGESA – MSP - Uruguay

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Autores:

- Bottaro Soledad, Doctora en Medicina. Especialista en Ginecología, Asistente en Ginecología. FMED.UDELAR.
- Fernández María Laura, Doctora en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Asistente en Medicina Familiar y Comunitaria. FMED.UDELAR.
- González Fernando, Doctor en Medicina, Especialista en Ginecología, Profesor Adjunto en Ginecología, Especialista en Tracto Genital Inferior. FMED. UDELAR.
- Nozar María Fernanda, Doctora en Medicina. Especialista en Ginecología. Profesora Adjunta en Ginecología. FMED. UDELAR.
- Rodríguez Ketty, Obstetra, Partera. Asistente de la Escuela de Parteras. FMED. UDELAR.
- Rubano Laura, Doctora Especialista en Ginecología, Colposcopista. Sociedad de Ginecología del Uruguay.
- Russomanno Pierino, Doctor en Medicina, Residente de Ginecología. FMED.UDELAR.
- Sánchez Juan Manuel, Doctor en Medicina, Residente de Ginecología. FEMED. UDELAR.

Coordinación:

- Ausqui Catherine, Doctora en Medicina, Especialista en Administración de Servicios de Salud.
- Aguirre Rafael, Profesor Adjunto en Ginecología. Responsable del Programa de Salud Integral de la Mujer, Departamento de Salud Sexual y Salud Reproductiva, División de Planificación Estratégica. DIGESA. Ministerio de Salud Pública.

Revisores:

- Alemán Alicia, Doctora en Medicina. Especialista en Ginecología y Epidemiología. Profesora Agregada Epidemiología. Cátedra de Medicina Preventiva y Social. FMED.UDELAR.
- Aguirre Rafael, Profesor Adjunto en Ginecología. Responsable del Programa de Salud Integral de la Mujer, Departamento de Salud Sexual y Salud Reproductiva, División de Planificación Estratégica. DIGESA. Ministerio de Salud Pública.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

- Tomasso Giselle, Doctora en Medicina. Especialista en ginecología y Epidemiología. Profesora Adjunta de Ginecología (I). FMED. UDELAR.

La presente guía es el producto final de un proceso de discusión, aportes y validación por parte de la Facultad de Medicina y las principales Sociedades Científicas relacionadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Cuello Uterino.

Participaron de la actividad final realizada en el Sindicato Médico del Uruguay el 10/09/2014:

- Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina UDELAR
- Clínica Ginecotocológica B. Facultad de Medicina UDELAR
- Clínica Ginecotocológica C. Facultad de Medicina UDELAR
- Cátedra de Medicina Familiar y Comunitaria. Facultad de Medicina UDELAR
- Sociedad de Ginecotocológica del Uruguay – SGU
- Sociedad de Ginecología - Tracto Genital Inferior
- Laboratorio de Anatomopatología y Citología. CHPR.
- Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer – Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino

Conflicto de Intereses:

- Los autores, coordinadores y revisores de la presente guía no presentan conflicto de intereses

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

INTRODUCCION

El desarrollo de la Epidemiología Clínica, la Medicina Basada en la Evidencia y la Investigación en Salud le otorgan nuevas dimensiones a los procesos asistenciales principalmente en relación a su estandarización.

Se ha documentado y demostrado que personas con el mismo problema de salud a menudo reciben diferentes evaluaciones o tratamiento (variabilidad en la práctica clínica). Estas diferencias en el proceso de atención pueden conducir a diferencia en los resultados clínicos y variaciones en los costos. La estandarización de procesos asistenciales supone la necesidad de un cambio cultural, organizativo y profesional que permita homogeneizar los conocimientos de los profesionales y la comprensión de los beneficios aportado por el uso de estos estándares.

Una de los objetivos principales de la atención en salud es conseguir buenos resultados en los pacientes, tan cercanos a lo óptimo como sea posible. La estandarización de procesos asistenciales, por ejemplo las Guías de Práctica Clínica (GPC) constituyen un primer paso para ello.

La implementación de GPC basadas en la evidencia pretende facilitar la toma de decisiones de los profesionales, mejorar los procesos de atención clínica y sanitaria, disminuir la variabilidad, optimizar el proceso de referencia y contra referencia; generando así mejores resultados medidos en términos de morbi-mortalidad de la población objetivo y disminuyendo los costos debidos a una atención inapropiada.

A su vez, la GPC permite una mayor participación de los pacientes y su grupo familiar en la toma de decisiones concerniente al cuidado de su salud, así como su satisfacción con la experiencia asistencial.

A lo hora de seleccionar cuáles serán las guías que se necesita elaborar se utilizan varios criterios que permiten priorizar y seleccionar el problema de salud que se beneficiaría de la estandarización en el proceso de atención, es por tanto que de acuerdo al conocimiento actual de la epidemiología del Cáncer de Cuello de Útero en nuestro país se decidió realizar esta GPC.

Aunque la incidencia del cáncer de cuello uterino ha disminuido considerablemente desde la década de 1950, las mujeres siguen muriendo de esta enfermedad evitable. (1)

El cribado de cáncer de cuello de útero, mediante la citología de Papanicolaou, ha demostrado su efectividad, estableciéndose como una estrategia capaz de reducir la mortalidad poblacional por cáncer de cuello de útero, siempre que se asocie con una participación elevada de la población y se mantenga una buena calidad del sistema. La vacunación HPV constituye otro

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

pilar de la prevención, destacando que su uso no substituye un programa de cribado siendo el mismo un complemento imprescindible de la vacunación.

Existen muchas guías para el tamizaje cervical en todo el mundo. Si bien actualmente se están incorporando nuevas técnicas de tamizaje poblacional, todas ellas incluyen la citología cervical, ya sea como tamizaje primario o formando parte de algoritmos diagnósticos.

Así mismo, el aumento de la comprensión de la biología del cáncer cervical, especialmente en su relación con el papiloma virus humano (VPH), ha llevado a la investigación a centrarse en la prevención del cáncer de cuello de útero. Avances tecnológicos han facilitado nuevas técnicas para la recolección de células del cuello uterino que han mejorado la detección de lesiones precursoras del cuello del útero.

Se conoce que más de 45 tipos de VPH son transmitidos por contacto sexual y que la infección persistente con tipos oncogénicos es necesaria para el desarrollo del cáncer cervical.

El HPV se transmite tan fácilmente que la prevalencia de infección por estos virus puede alcanzar el 80% de acuerdo a la etapa de la vida analizada. La mayoría de estas infecciones se resuelven sin síntomas y sin tratamiento. El sistema inmunológico de una mujer generalmente elimina el virus, en cuyo caso los cambios celulares cervicales que el VPH puede producir se resuelven por sí mismos. Cuando el virus no se elimina, la infección persistente por el VPH, durante muchos años puede causar cambios precancerosos en el tejido cervical, progresando a una lesión de cáncer invasivo. La detección temprana y el tratamiento durante esta etapa precancerosa, que en general es prolongada, pueden evitar la gran mayoría de los cánceres cervicales, o en su defecto el diagnóstico en etapas precoces. (2, 3, 4, 5, 6)

El objetivo del cribado cervical es reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino a través de la detección y tratamiento de las lesiones que tienen el potencial de convertirse en malignas.

Esto debe llevarse a cabo mientras se minimizan los efectos secundarios y los daños, como la ansiedad y el tratamiento innecesario.

Esta Guía aborda aspectos referentes a la prevención del cáncer de cuello uterino, sus factores de riesgo así como estrategias de detección oportuna de lesiones preinvasoras e invasoras.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO DE UTERO, ASPECTOS CLINICOS DEL CANCER DE CUELLO DE UTERO

El Cáncer de Cuello Uterino (CCU) es el tercer cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo. Los países más afectados son aquellos que se encuentran en vías de desarrollo, que engloban al 85% de los cánceres de cuello uterino del mundo. En el año 2008 el número en el mundo alcanzaban 530.232 casos, con una estimación para el año 2015 de 610.079 casos. (1)

Específicamente en Uruguay la tasa de incidencia del CCU es de 13,85/100.000, con una mortalidad del 4,73/100.000 mujeres, según datos reportados por el Registro Nacional de Cáncer (RNC) del 2010 de acuerdo a tasas ajustadas por edad a la población mundial estándar (figura 1). (2)

En la figura 2 se muestran los picos de incidencia de carcinoma in situ y cáncer invasor en el año 2010, registrados en Uruguay.

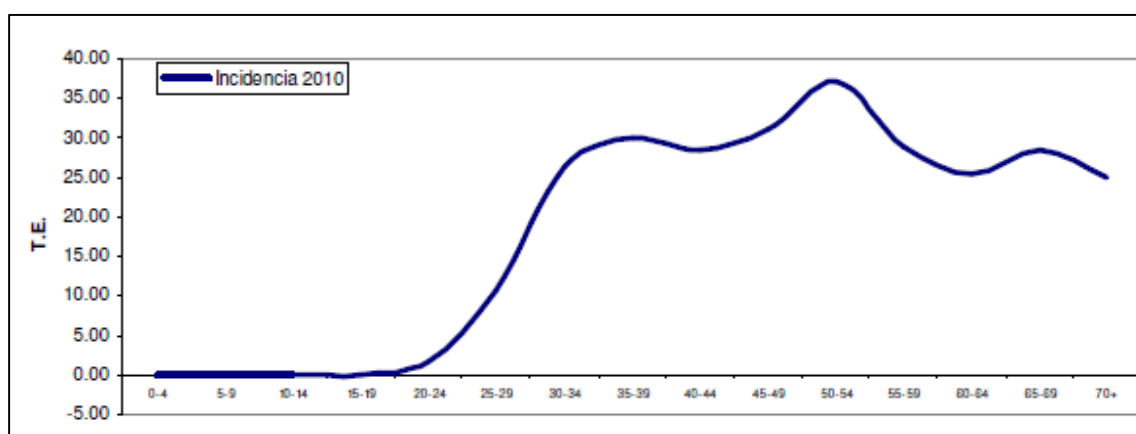


Figura 1. Tasa CCU ajustada por edad. Uruguay 2010. Fuente: Registro Nacional del Cáncer.
Fuente: RNC

En América Latina, Uruguay presenta la segunda menor incidencia luego de Chile.

Como vimos la tasa informada por el RNC es de 13,7 casos/100000, con un total de casos en el periodo 2010 de 292. La mortalidad informada por el RNC en el mismo año representa un total de 118 muertes en el período, con una tasa ajustada de 4,6/100000.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

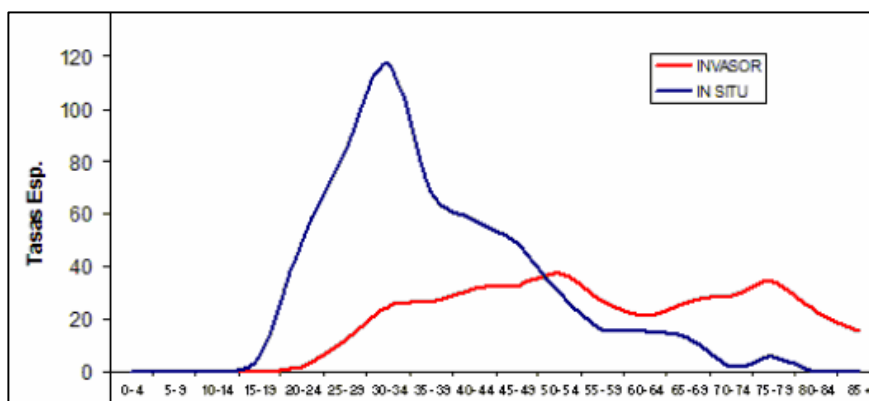


Figura 2. Tasa ajustada por edad del CCU invasor y carcinoma in situ. Uruguay 2010.

Fuente: RNC

Si vemos las curvas de incidencia y mortalidad por edad de las mujeres, la incidencia presenta un ascenso luego de los 30 años, mientras que la mortalidad se incrementa luego de los 45 años. El porcentaje de cambio anual estimado del CCU en Uruguay en las últimas décadas se ha mantenido próximo a cero, es decir que no ha sufrido modificaciones. Pero al discriminar la tendencia de la mortalidad por cáncer de útero en diferentes sectores, el de cuello es el que presenta una tendencia ascendente.

La incidencia de cáncer invasor y carcinoma in situ por departamento en el período 2010, se muestra en la tabla 1.

INCIDENCIA, SEGÚN DEPTO		
ANO 2010	INCIDENCIA	
DEPTO	INVASOR	IN SITU
MONTEVIDEO	120	254
ARTIGAS	14	0
CANELONES	32	77
CERRO LARGO	6	22
COLONIA	5	15
DURAZNO	2	4
FLORES	5	3
FLORIDA	4	9
LAVALLEJA	4	22
MALDONADO	14	6
PAYSANDU	13	51
RIO NEGRO	7	6
RIVERA	12	7
ROCHA	10	7
SALTO	16	8
SAN JOSE	5	24
SORIANO	13	23
TACUAREMBO	8	6
TREINTA Y TRES	2	8
Total	292	558

Tabla 1. Casos de cáncer invasor y carcinoma in situ por departamento. Uruguay, 2010. Fuente: RNC.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

La sobrevida de las mujeres con CCU, al igual que otros cánceres, es directamente proporcional al estadio. La sobrevida en Uruguay se muestra en la figura 3.

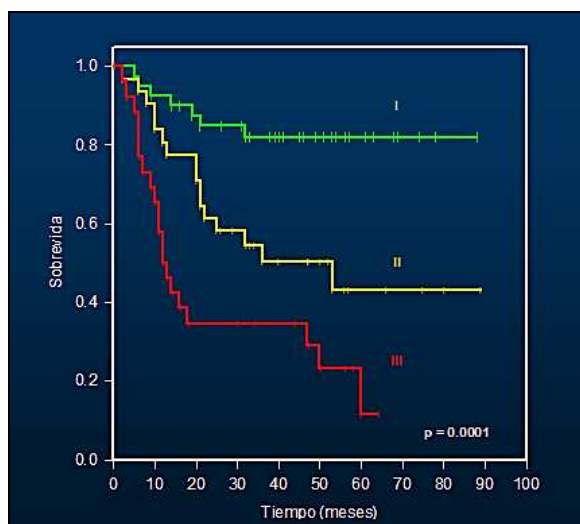


Figura 3. Sobrevida según estadio del cáncer de cuello uterino. Uruguay. Fuente: RNC.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

ALCANCE Y OBJETIVO DE LA GPC

Esta guía está dirigida para que sea utilizada por los integrantes de los equipos de salud involucrados en el continuo de atención desde la promoción de salud, prevención, detección precoz y confirmación diagnóstica del cáncer de cuello de útero.

Tiene como objetivo estandarizar la toma de decisiones en la identificación de los factores de riesgo de cáncer cuello, así como orientar a la toma de decisiones clínicas, en las acciones específicas para la detección oportuna del cáncer de cuello de útero.

Entendiendo por detección oportuna, a la prevención del cáncer de cuello a través de la detección de lesiones premaligna o la detección precoz del mismo.

La guía se aplica a todas las mujeres que tienen o han tenido relaciones sexuales, independientemente del tipo de práctica sexual, sin factores de riesgo, mayores de 21 años y hasta los 69 años.

Las pacientes de alto riesgo para desarrollar cáncer de cuello, tienen recomendaciones específicas que no serán abordadas por esta guía, serán individualizadas por indicación médica.

Las mujeres que no han iniciado relaciones sexuales independientemente de la edad no se realiza Citología de papanicolau, excepto aquellas mujeres que lo soliciten.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Metodología

En una primera instancia se decidió la elaboración de la adaptación al contexto local de una guía de práctica clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello de Útero.

Para la adaptación se utilizó como documento el “Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica”, elaborada por el Ministerio de Salud de Argentina y la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina. (7).

La misma especifica varias etapas en el proceso de adaptación:

1. Conformación del grupo de desarrollo de la guía.
2. definición del alcance y de las preguntas relevantes.
3. búsqueda, selección y evaluación crítica de la evidencia. Selección de las recomendaciones con alto grado de evidencia y fuerza de recomendación.
4. Adopción y adaptación de las recomendaciones con alto grado de evidencia y fuerza de recomendación.
5. Evaluación de la aplicación de las recomendaciones.
6. Consenso de las recomendaciones con alto grado de evidencia y fuerza de recomendación.
7. Reformulación de las recomendaciones con alto grado de evidencia y fuerza de recomendación.
8. Revisión externa.
9. Reformulación y aprobación final de la GPC.

La presentación de la evidencia y las recomendaciones corresponde a la conseguida en guías internacionales las cuales fueron obtenidas de las bases de datos reconocidas como depositoras o realizadores de GPC.

Para responder a las preguntas clínicas formuladas y seleccionadas en esta guía, se realizó una búsqueda bibliográfica de GPC en PUBMED, TRIPDATABASE, LILACS and COCHRANE.

Las palabras claves de la búsqueda fueron: Cervical-cáncer- screening

Se filtro por fecha de publicación incluyendo guías publicadas en los 5 últimos años (desde 2007 en adelante). La búsqueda fue realizada en octubre 2012. Se obtuvieron más de 500 citas bibliográficas por esta búsqueda. Se revisaron títulos y resúmenes de las mismas para eliminar duplicaciones luego se seleccionaron solo 21 guías de práctica clínica que se referían al screening de cáncer de cuello de útero.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Las guías seleccionadas fueron evaluadas por revisores independientes utilizando con el instrumento AGREE II, el mismo tiene como objetivo examinar la variabilidad en la calidad de las guías, evaluar el rigor metodológico y la transparencia con que se elaboran.

Luego de evaluadas las guías se seleccionaron las que presentaban la mayor calidad y eran recomendadas o muy recomendados por AGREE II, obteniéndose según esta evaluación 3 GPC. (8, 9, 10)

Las recomendaciones y sus niveles de evidencia son los utilizados por el Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM). (Anexo I)

Se seleccionaron las siguientes preguntas clínicas que responde esta guía:

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino?
2. ¿Cómo se realiza una prueba de Papanicolaou?
3. ¿En qué condiciones debe realizarse?
4. ¿Cuál es su eficacia como método de tamizaje poblacional?
5. ¿Qué nomenclatura debe utilizarse en los informes citológicos?
6. ¿A qué edad se inicia el cribado?
7. ¿Cuál es la frecuencia recomendada?
8. ¿Existen condiciones que modifiquen la frecuencia?
9. ¿A qué edad y/o bajo qué condiciones se puede interrumpir el cribado?
10. ¿Cuál es la conducta a seguir en una paciente con informe citológico patológico?
11. ¿Cuándo derivar una paciente a un especialista o/a la Unidad de Patología Cervical?

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Declaración de intereses

A todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como a los profesionales que han participado como colaboradores expertos, se les ha solicitado una declaración de intereses. (ANEXO II).

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar cáncer de cuello de útero?

Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado la relación entre la infección por VPH, con o sin cofactores, y el desarrollo del cáncer de cuello uterino, a pesar de que la mayoría de las infecciones cervicales son autolimitadas. (11)

Los principales factores determinantes de la infección por VPH entre las mujeres son el número de parejas sexuales, la edad en que se inició las relaciones sexuales y la probabilidad de que su pareja (s) se infectaron con el VPH, medido por su comportamiento sexual. (12)

Las mujeres cuyas parejas usan preservativo tienen menos riesgo de contraer la infección por el VPH. Sin embargo, en comparación con las Infecciones de transmisión sexual (ITS) que se transmite por las secreciones genitales, los preservativos ofrecen menos protección contra infecciones como la del VPH que se transmiten a través del contacto con la piel infectada o las mucosas. Estas áreas no están siempre cubiertas o protegidas con un preservativo.

Por otra parte, fumar aumenta de forma independiente el riesgo de cáncer cervical al menos dos veces. Existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. (13)

Las mujeres que están inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de infección por VPH y éste es más probable que persista. Por ejemplo, las mujeres que son VIH positivas tienen hasta 10 veces más probabilidades que las mujeres VIH negativos de ser infectadas con el VPH, el riesgo aumenta con la disminución de CD4. Incluso después de controlar por la presencia y la persistencia de la infección por VPH, mujeres con VIH también son 4.5 veces más propensas a desarrollar lesiones precancerosas de cuello uterino, con el riesgo cada vez mayor a medida que aumenta la inmunodeficiencia relacionada con el VIH. Por otra parte, a partir de cinco años antes de la fecha de inicio del SIDA hasta cinco años después de esta fecha, las mujeres con VIH / SIDA tienen por lo menos cuatro veces más probabilidades de desarrollar cáncer cervical invasivo en comparación con la población general de las mujeres. (14)

Las mujeres con otras condiciones asociadas con inmunosupresión también están en mayor riesgo de desarrollar lesiones precancerosas de alto grado. Estas condiciones incluyen el lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino y trasplantadas. (15, 16, 17)

El dietilestilbestrol (DES) fue utilizado entre 1940 y 1971 en mujeres embarazadas para prevenir aborto espontáneo. Las mujeres cuyas madres tomaron DES cuando estaban embarazadas de

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

ellas presentan un riesgo de 1 en 1000 por año de desarrollar adenocarcinoma de células claras de la vagina o el cuello uterino. (18)

Entre las mujeres con infección persistente por el VPH, el factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es el cribado cervical inadecuado. (19)

Si bien se menciona los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar cáncer de cuello de útero, las recomendaciones que aparecen posteriormente en esta guía excluyen a este grupo de mujeres.

Tabla 2: Factores de riesgo para CCU.

Infección por VPH
Inmunocompromiso (VIH, transplantadas, en tratamiento con QT)
Exposición al Dietilestilbestrol
H-SIL o cáncer de cuello previos
Tabaquismo
Tamizaje cervical inadecuado

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

2. ¿Cómo se realiza una prueba de Papanicolaou?

La citología de las células que descaman del epitelio cervical uterino es un método que permite la detección de lesiones precursoras, cáncer de cuello uterino en etapas tempranas, así como otras alteraciones del tracto genital femenino. Esta prueba de tamizaje consiste en el raspado del exo y endocervix y la formación de una monocapa en un portaobjeto, para posteriormente ser fijado y teñido para su posterior lectura.

Para este procedimiento existen una serie de condiciones y pasos a seguir para optimizar el método.

Los técnicos que toman la muestra: médicos, parteras, técnicos sanitarios debidamente capacitados.

Las condiciones para la adecuada atención: es importante no perder la oportunidad al tomar contacto con la mujer de realizar consejería así como explicar los objetivos y beneficios del procedimiento. Se debe transcurrir por el proceso de consentimiento informado de la usuaria.

Es importante mantener una adecuada privacidad y familiaridad en el servicio, así como asegurarse previo a la toma de contar con todos los insumos necesarios.

Procedimiento:

- Completar el formulario desarrollado a tal fin por el Plan Nacional de Prevención Integral del Cáncer de Cuello Uterino del MSP y el Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino de la CHLCC (formulario de citología PPCCU01/12).
- Rotular la lámina con apellido, cedula de identidad, fecha de toma de la muestra.
- Visualizar el cuello uterino mediante especuloscopia, ubicando la zona de transformación.
- Recolectar muestra exocervical con espátula de Ayre o bajalenguas, y endocervical con cepillo, hisopo o palillo.
- Extender la muestra en portaobjetos en una sola lámina, cada muestra en una mitad.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

- Fijar la muestra con alcohol etílico 96% por 30 minutos mínimo o citospray u otros aerosoles sin laca. Es importante que la muestra se fije en un tiempo no mayor a 5 segundos para evitar la deshidratación de las células.

El proceso en el laboratorio se realizara de acuerdo al manual de procedimiento de los laboratorios de citología ginecológica de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.

La prueba de Papanicolaou debe hacerse antes de cualquier otro procedimiento cervical (pruebas de ITS, colocación de DIU, etc.).

Las pruebas de PAP no debe repetirse dentro de los 3 meses de las pruebas de PAP previo u otros procedimientos, para dar tiempo a que las células epiteliales se regeneren.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

3. ¿En qué condiciones debe realizarse la citología cervical?

Aconsejar a la paciente que evite, el uso de cremas y jaleas anticonceptivas, duchas vaginales, medicamentos intravaginales, y cualquier sustancia que pueda interferir con la lectura de la muestra. Evitar coitos vaginales 48 horas previas al test. (21)

Idealmente, en las usuarias que no utilizan anticoncepción hormonal, el frotis debe ser tomado en la primera mitad del ciclo ovárico, lo cual se asocia con una mejor calidad del extendido

Aconsejar al paciente que evite programar su cita durante la menstruación, pero no aplazar por un sangrado anormal. (22)

En este último caso es importante no diferir la oportunidad de realizar una correcta anamnesis y examen adecuado.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

4. ¿Cuál es la eficacia de la citología convencional como método de tamizaje poblacional?

La sensibilidad de la citología convencional para detectar lesiones de alto grado varía ampliamente en los estudios publicados, entre el 30% y el 87%, así mismo la citología de base líquida (LBC) no parece aumentar la sensibilidad sustancialmente, aunque sí reduce la tasa de repetición de extendidos insatisfactorios.

En nuestro medio se encuentran desarrolladas las condiciones para la implementación a nivel poblacional de citología convencional, que es la que se plantea en las recomendaciones de la actual publicación.

El cribado a intervalos regulares o a repetición es lo que asegura el aumento de la sensibilidad diagnóstica del método seleccionado. De hecho, cuando los resultados de dos rondas de selección se consideran en conjunto, las pruebas de Papanicolaou por sí solos son tan sensibles como la prueba de Papanicolaou junto con el test de VPH.

La prueba de Papanicolaou ha tenido tanto éxito en la reducción de la incidencia de cáncer de cuello uterino, porque su sensibilidad aumenta en el contexto de un uso repetido, es decir en el contexto de un programa organizado de tamizaje. (23,24, 25, 26, 27)

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

5. ¿Qué nomenclatura debe utilizarse en los informes citológicos?

El Bethesda (2001) sistema de notificación de las pruebas de Papanicolaou es el estándar recomendado para su uso en Canadá y por el Programa de Detección del Cáncer Cervical Alberta. (28)

La recomendación a nivel nacional es ajustar los informes a este sistema de notificación, unificando criterios nacionales e internacionales.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

6. ¿A qué edad se inicia el tamizaje?

Se recomienda el inicio del tamizaje a los 21 años.

Grado de recomendación A

Nivel de evidencia 1a.

Hay pruebas que el cribado antes de los 21 años, independientemente de la historia sexual, daría lugar a más daño que beneficio. Los daños son mayores en este grupo de edad más joven, porque los resultados anormales de los exámenes tienden a ser transitorios y a resolver por su cuenta, además, el tratamiento puede tener un efecto adverso sobre la maternidad.

El cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 20 años de edad es raro, de acuerdo con EE.UU. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), 0,1 % de todos los cánceres ocurren en menores de 20 años, las lesiones precancerosas son pocas frecuentes, y la prevalencia de lesiones CIN 3 es de 0,2% con 3,1% de falsos positivos de citología.

La variación de la edad en que se iniciará detección muestra ningún beneficio para comenzar antes de los 21 años. El cribado con citología cada 3 años a partir de 15, 18, y 21 años de edad reduce la mortalidad por cáncer de cuello uterino de 1,54, 1,54, y 1,55 por cada 1.000 mujeres, respectivamente. Los resultados de estos análisis sugieren que el cribado a partir de los 21 años, con un intervalo de 3 años ofrece el equilibrio más aceptable entre beneficios y daños. (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36)

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

7. ¿Cuál es la frecuencia recomendada?

Se recomienda la realización de la citología cervical como tamizaje poblacional, cada 3 años.	Grado de recomendación A Nivel de evidencia 1b.
Se recomienda la realización de la citología cervical anual, en las 2 primeras tomas.	

La evidencia de estudios observacionales y modelos epidemiológicos muestra que el cribado anual ofrece una protección mínima adicional contra el cáncer cervical en comparación con el cribado trianual.

Existen pruebas convincentes de que el cribado con citología cada 3 años reduce sustancialmente la incidencia de cáncer cervicouterino y la mortalidad.

De acuerdo a los registros de sensibilidad diagnóstica en el país y el tipo de programa de tamizaje el equipo elaborador de este guía recomienda la realización de las 2 primeras citologías en forma anual, y de ser normales continuar cada 3 años.

Los beneficios de los cribados con citología cada 3 años sustancialmente superan los daños. El cribado con citología más a menudo de 3 años confiere poco beneficio adicional, con un gran aumento de los daños, incluido los procedimientos adicionales, y de evaluación y tratamiento de lesiones transitorias. El tratamiento de lesiones que de lo contrario se resuelven solas es perjudicial porque puede llevar a procedimientos con efecto secundario, incluyendo la incompetencia cervical, el parto prematuro. (37, 38, 39)

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

8 ¿Existen condiciones que modifiquen la frecuencia del PAP?

Factores de riesgo que excluyen de la frecuencia cada 3 años y requieren mayor frecuencia de screening:

- I. Esto incluye a las mujeres que están inmunodeprimidas debido a que estas mujeres tienen una mayor probabilidad de infección por el VPH, lesiones precancerosas y cáncer invasor del cuello uterino.
- II. Otro grupo que debe someterse a una evaluación anual indefinidamente incluye a las mujeres que alguna vez en la biopsia confirmaron un alto grado de lesiones escamosas intraepiteliales (HSIL), adenocarcinoma in situ (AIS) o cáncer cervical invasivo. A pesar de someterse a tratamiento, estas mujeres tienen más del doble de riesgo de cáncer cervical invasivo en comparación con la población general de mujeres de 25 años o más. (40, 41) Si han sufrido histerectomía, estas mujeres deben hacerse citologías de cúpula cada año. (42)

Esta población como ya se mencionará, no son la población objetivo de esta guía, por lo que las recomendaciones expuestas escapa a ellas, debe tener sus propias recomendaciones consignados en pautas, guías o protocolos basados en la mejor evidencia disponible.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

9. ¿A qué edad y/o bajo qué condiciones se puede interrumpir el cribado?

Luego de los 69 años se recomienda interrumpir el tamizaje poblacional.	<i>Grado de recomendación A</i> <i>Nivel de evidencia 1a.</i>
---	--

Las lesiones de alto grado y el cáncer de cuello uterino son extremadamente raros entre las mujeres mayores de 69 años de edad con antecedentes de screening adecuados. El cáncer cervical entre las mujeres mayores se produce, casi en su totalidad, entre las que no han tenido un correcto screening previo. (43, 44, 45, 46, 47)

Aunque la edad exacta de suspender la revisión es un tanto arbitraria, después de los 69 años los daños potenciales de las pruebas de Papanicolaou en mujeres que no están en alto riesgo podrían superar los beneficios. Puesto que el cáncer cervical es muy poco probable en estas mujeres, los beneficios potenciales son mínimos. (48)

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

10. ¿Cuál es la conducta a seguir en una paciente con informe citológico patológico?

A continuación se presenta el manejo ante un resultado de citología anormal.

Tabla 4: manejo clínico ante citología anormal (se considera según Bethesda como tipo anormal: ASCUS, ASC-H, L-SIL, H-SIL, ACG, AIS, carcinoma escamoso invasor, adenocarcinoma invasor). (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56) (Anexo III)

RESULTADO PAP	RECOMENDACIÓN
Insatisfactorio	Repetir PAP en tres meses.
ASC-US (células escamosas atípicas de significado incierto)(*1)	<u>21-29 años</u> Repetir PAP c/6 meses por 1 año (2 PAP) • Si ambos son negativos vuelve a tamizaje de rutina • Si cualquiera de los dos resultados es ASC-US o mayor lesión realizar colposcopia. <u>Mayor o igual a 30 años:</u> • Si no se cuenta con test de HPV manejo como mujeres entre 21 y 29 años. • Si se cuenta con test de HPV y de acuerdo a su resultado: ✓ HPV negativo: vuelve a tamizaje de rutina. ✓ HPV positivo: colposcopia <u>Menor 21 años (*2)</u> Repetir PAP c/12 meses por 2 años(2 PAP) • A los 12 meses, solo HSIL debe ser referida a colposcopia • A los 24 meses, si es negativo vuelve a tamizaje de rutina; si ASC-US o mayor lesión referir a

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

	colposcopia.
	✓ Referir a colposcopia sin repetir la citología o realizar test de HPV, sólo se recomienda en situaciones donde hay una alta probabilidad de pérdida de la paciente durante el seguimiento
ASC-H (células escamosas atípicas, no se puede excluir H-SIL)	Realizar Colposcopia
L-SIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)	<u>21-29años</u> Repetir PAP c/6 meses por 1 año (2 PAP) • Si ambos resultados son negativos, vuelve a tamizaje rutinario • Si cualquiera informa ASC-US o mayor lesión referir a colposcopia <u>Mayor o igual a 30 años</u> • Realizar Colposcopia <u>Menor 21 años (*2)</u> Repetir PAP c/12 meses por 2 años (2 PAP) • A los 12 meses solo si resultado es H-SIL referir a colposcopia • A los 24 meses si es negativo vuelve a tamizaje rutinario; si ASC-US o mayor lesión realizar colposcopia.
H-SIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado)	• Colposcopia con biopsia dirigida y/o muestra endocervical
AGC (células glandulares atípicas)(*3) AIS (adenocarcinoma in situ)	• Colposcopia con muestra endocervical.
Carcinoma escamoso Adenocarcinoma	• Referir a especialista

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

(*1) Se deben tratar siempre aquellas patología del tracto genital que está demostrado pueden influir en el resultado del PAP como son las Infecciones Genitales Bajas, atrofia, entre otras.

(*2) Tamizaje rutinario no se recomienda.

(*3) En mujeres mayores o iguales a 40 años que tengan factores de riesgo de cáncer de endometrio o síntomas de patología endometrial o posmenopausicas, tomar muestra de endometrio.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

11. ¿Cuándo derivar una paciente a un especialista o/a la Unidad de Patología Cervical?

La evaluación completa de una paciente con lesión en cuello uterino y por extensión al tracto genital inferior, debe incluir citología, colposcopia y biopsia dirigida como mínimo, a veces complementadas por técnicas auxiliares o complementarias como tipificación de tipo HPV, inmunohistoquímica y otras.

La colposcopia tiene una alta sensibilidad y menor especificidad, lo cual también la convierte en complementaria al PAP.

La colposcopia consiste en la evaluación magnificada de cuello uterino y áreas adyacentes, con la aplicación de ácido acético y lugol, valorando patrones del epitelio y del corion. Permite identificar áreas anormales y tomar muestra para biopsia, las más sospechosas para su estudio histopatológico. (57, 58, 59, 60, 61, 62)

Las indicaciones para derivar una paciente a una unidad de patología cervical son:

- a) evaluación de citología con atipias (ASCUS repetido o mayor)
- b) diagnóstico de pacientes con síntomas sugestivos: sinusorragia, sangrado intermenstrual, dispareunia o lesión cervical visible.
- d) control de lesión durante el embarazo
- e) seguimiento de lesiones tratadas

Una Unidad de Colposcopia en un Servicio de Patología del Tracto Genital Inferior debe contar con:

- 1) personal estable para atención continúa
- 2) interacción con servicios de citología y anatomía patológica
- 3) tener un registro de historias clínicas auditables
- 4) control de calidad interno y externo
- 5) estructura y capacidad de seguimientos de pacientes

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

- 6) estar en un servicio de referencia de ginecoobstetrica o de ginecología oncológica, con planes de seguimiento y tratamientos pautados y adecuados
- 7) acceso a distintos tratamientos ablativos, escicionales y quirúrgicos
- 8) no menor a 250 casos por año por colposcopista acreditado

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

BIBLIOGRAFIA

1. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology Report No. 40
2. Goblirsch G, Kastner T, Madden J, McGlennen R, Stephenson-Cole J. Liquid-based cervical cytology. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement; 2003 Aug. Technology Assessment Report No.: 76
3. Payne N, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. Winchester, England: Health Technology Assessment; 2000:4.
4. Medical Services Advisory Committee. Liquid based cytology for cervical screening, August 2002. Canberra, Australia: Medical Services Advisory Committee; 2002. MSAC Reference 12a. Assessment report.
5. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, et al. Evaluation of cervical cytology. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR); 1999. Evidence Report/Technology Assessment No.: 5. AHCPR Publication No.: 99-E010.
6. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999;3:i-196.
7. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
9. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA* 2000;284:706-12.
10. Sasieni P, Castanon A, Parkin DM. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women? *Int J Cancer*. 2009 Jan 15;124(2):461-4.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

11. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 11-05157-EF-1.
12. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86. AHRQ Publication No. 11- 05156-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
13. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:698-705, W216. [PMID: 22006929]
14. Schrager S, Potter EB. Diethylstilbestrol exposure. *Am Fam Physician* 2004;69(10):2395-400.
15. Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Eng J Med* 2001;344:1603-7.
16. Solomon D, Nayar R, editors. The Bethesda system for reporting cervical cytologic: definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; c2004. 191p.
17. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:659-64. [PMID: 3092971].
18. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E, Patnick J, Bergeron C, Baldauf JJ, Klinkhamer P, Bulten J, Martin-Hirsch P. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology.* 2007 Jun;18(3):133-9.
19. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M. Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39196.740995.BE (published 21 May 2007.).

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

20. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. 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. Payne N, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. Winchester, England: Health Technology Assessment; 2000:4.
22. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, et al. Evaluation of cervical cytology. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR); 1999. Evidence Report/Technology Assessment No.: 5. AHCPR Publication No.: 99-E010.
23. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:280-93.
24. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, Coutlée F, Franco EL. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jun;12(6):485-90.
25. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton LK, Farhat S, Broering JM, Darragh TM. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004 Nov 6-12;364(9446):1678-83.
26. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008.
27. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011. Accessed at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ on 11 October 2011.
28. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 11-05157-EF-1.
29. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86. AHRQ Publication No. 11-05156-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

30. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:698-705, W216. [PMID: 22006929]
31. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquidbased cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:687-97, W214-5. [PMID: 22006930]
32. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:105-13. [PMID: 15295350]
33. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2004;91:942-53. [PMID: 15292939]
34. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer.* 2003 Jul 7;89(1):88-93.
35. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, Lee NC, Gildengorin G, Myers ER, Washington AE. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1501-9.
36. Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Hanselaar AG. Liquid-based cervical cytology. *Cancer* 2003;99:263-71.
37. IARC Working Group on Evaluation of Cervical cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results.
38. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:280-93.
39. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquidbased cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:687-97, W214-5. [PMID: 22006930]Insinga

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

40. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101(10):721-8.
41. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ.* 2007 Nov 24;335(7629):1077.
42. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006 Apr 15;118(8):2048-55. Hartman KE, Hall SA, Nanda K, Boggess JF, Zolnoun D. Screening for cervical cancer: systematic evidence review No. 25. (Prepared by the Research Triangle Institute–University of North Carolina Evidence–based Practice Center under contract No. 290–97–0011). Rockville, (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); January 2002. Available from: www.ahrq.gov/clinic/serfiles.htm. Accessed February 2, 2007.
43. Hartman KE, Hall SA, Nanda K, Boggess JF, Zolnoun D. Screening for cervical cancer: systematic evidence review No. 25. (Prepared by the Research Triangle Institute–University of North Carolina Evidence–based Practice Center under contract No. 290–97–0011). Rockville, (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); January 2002. Available from: www.ahrq.gov/clinic/serfiles.htm. Accessed February 2, 2007.
44. Members of the Working Party on Cervical Screening. Recommendations for cervical screening 1997. *NZ Med J* 1998;111:94–8.
45. Morrison BJ. Screening for cervical cancer. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Ottawa: Health Canada;1994: 870–81.
46. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Liquid–based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology Report No. 40.
47. Colgan TJ, Clarke A, Hakh N, Seidenfeld A. Screening for cervical disease in mature women: strategies for improvement. *Cancer* 2002;96:195–203.
48. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical–cancer screenings. *N Engl J Med* 2003;349:1501–9.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

49. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 11-05157-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
50. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012. [PMID: 22422631].
51. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jan 16;94(2):102-7.
52. Castle PE, Fetterman B, Cox JT, Shaber R, Poitras N, Lorey T, Kinney W. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Sep;116(3):775-7.
53. Littell RD, Kinney W, Fetterman B, Cox JT, Shaber R, Poitras N, Lorey T, Castle PE. Risk of cervical precancer and cancer in women aged 30 years and older with an HPV-negative low-grade squamous intraepithelial lesion screening result. *J Low Genit Tract Dis.* 2011 Jan;15(1):54-9.
54. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1066-71.
55. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2008 Jan;12(1):1-7.
56. Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol.* 2007 Jun;109(6):1325-31.
57. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):663-

58. Epub 2011 Jun 16. 44. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Oct;11(4):201-22.
59. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:346.
60. www.ASCCP.org. (Accessed on August 13, 2012).
61. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2005; 106:645.
62. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL, Krumholz BA. Residency training in colposcopy: a survey of program directors in obstetrics and gynecology and family practice. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:507.
63. Tatti S. Colposcopia y Patologías del tracto genital inferior en la era de la vacunación. 1ª ed- Buenos aires. Ed. Panamericana 2008. 324-326
64. Colposcopia. Principios y Practica. Apgar, Brotzman y Spitzer. 1ed en español. Ed Mc Graw Hill Interamericana 2003. 487-495

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Anexo I

Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM):

<i>Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones</i>		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.
<i>*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D</i>		

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

ANEXO II

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERES

¿Posee Ud. algún interés financiero o de otra naturaleza en el tema a tratar, que pueda constituir un conflicto de interés real, potencial o aparente?

SI (marque con una X) _____

NO (marque con una X) _____

Si su respuesta fue SI, por favor complete los detalles en la siguiente tabla.

Tipo de interés (patente, acciones, asociación, remuneración)	Nombre de la entidad comercial	¿Le pertenece a usted?	¿Interés actual? (o año de cese del interés?)

¿Existe alguna otra circunstancia que pudiera afectar su objetividad e independencia en la tarea a desempeñar o que pudiera afectar la percepción que otros tienen de su objetividad e independencia?

Declaro que la información expuesta es correcta y que no estoy en conocimiento de ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o Parente. Me comprometo a informar cualquier cambio en estas circunstancias, incluyendo si el mismo se produjera durante las actividades del presente trabajo.

FIRMA Y ACLARACIÓN: _____

FECHA: _____

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

ANEXO III

Ver documento adjunto

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

ABREVIATURAS y GLOSARIO

ACG: células glandulares atípicas

AIS: adenocarcinoma in situ

ASCH: células escamosas atípicas, no se puede excluir H-SIL

ASCUS células escamosas atípicas de significado incierto

H-SIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado

L-SIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado

CCU: Cáncer de Cuello de Útero

CHLCC: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

DES: Dietilestilbestrol

DIU: Dispositivo Intrauterino

GPC: Guía de Práctica Clínica,

ITS: Infección de Transmisión Sexual

LBC: Citología de Base Liquida

OCEBM: Oxford Center of Evidence Based Medicine

PAP: Colpocitología oncológica con técnica de Papanicolau

RNC: Registro Nacional del Cáncer

VPH: Virus de Papiloma Humano