



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**PESQUISA CERVICAL MIXTA EN VENEZUELA: EVALUACIÓN DE EFICIENCIA Y
COSTO-BENEFICIO**

Trabajo de Tesis de Grado que se presenta para optar al título de Doctor en Ciencias
de la Salud

Paula Cortiñas Sardi

Caracas, abril 2024



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**PESQUISA CERVICAL MIXTA EN VENEZUELA: EVALUACIÓN DE EFICIENCIA Y
COSTO-BENEFICIO**

Trabajo de Tesis de Grado que se presenta para optar al título de Doctor en Ciencias
de la Salud

Paula Cortiñas Sardi

Tutor: Mariano Fernández

Asesores: Luis Capote Negrín y Desirée Villalta

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	52
RESULTADOS	58
DISCUSIÓN	60
REFERENCIAS	68
ANEXOS	75



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO


Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina y el Consejo de Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela, para examinar la Tesis Doctoral presentada por: Paula Cortiñas Sardi, Cédula de identidad N° 6.972.505, bajo el título "Posquisa cervical mixta en Venezuela: evaluación de eficiencia y costo beneficio", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD - CEPFM, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 12 de abril de 2024 a las 9:30 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en el aula 3 de SOS Telemedicina, de la Facultad de Medicina de la UCV, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

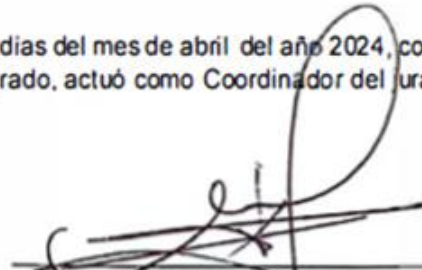
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad. Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado, reúne todos los requisitos exigidos por la Coordinación de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina, y además constituye un aporte importante para la prevención del cáncer de cuello uterino en Venezuela.


En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 12 días del mes de abril del año 2024, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Dr. Mariano Fernández


Dra. Noris Rodríguez
C.I. V. 3.762.716


Jurado designado por el Consejo
de la Facultad


Dr. Carlos Cabrera
C.I. V. 3.984.101

Jurado designado por el Consejo
de la Facultad


Dra. Andreina Fernandes
C.I. V. 16.903.358

Jurado designado por el Consejo
de Estudios de Postgrado



Dra. Marisol Fernández
C.I. V. 4.992.578


Jurado designado por el Consejo
de Estudios de Postgrado


Mariano Fernández
C.I. V. 5.963.448
Universidad Central de Venezuela
Tutor

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Mariano Manuel Fernández Silano, portador de la Cédula de identidad N° 5.963.448, tutor del trabajo: **Pesquisa cervical mixta en Venezuela: evaluación de eficiencia y costo beneficio.**, realizado por la estudiante Paula Cortiñas Sardi.

Certifico que este trabajo es la versión definitiva. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mariano Manuel Fernández Silano', written over a horizontal line.

Firma del Profesor

En caracas a los 16 días del mes de abril de 2024

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, Paula Cortiñas Sardi, autora de la tesis, "**Pesquisa cervical mixta en Venezuela: evaluación de eficiencia y costo beneficio.**"

Presentado para optar: Doctorado en Ciencias de la Salud

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

X	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma autora



C.I. N° 6.972.505

e-mail: paulacorti@hotmail.com

En Caracas, a los 17 días del mes de abril de 2024

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo. La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Tutor
Mariano Fernández. CI: 5.963.448
Email: mferna@gmail.com



Director del curso
Mariano Fernández. CI: 5.963.448
Email: mferna@gmail.com



Asesor
Luis Capote Negrín CI: 2.946.598
Email: lgcapote@yahoo.es



Asesora
Desiree Villalta CI: 14.964.151
Email: dvillalta@usb.ve

PESQUISA CERVICAL MIXTA EN VENEZUELA: EVALUACIÓN DE EFICIENCIA Y COSTO-BENEFICIO

Autora: Paula Cortiñas Sardi. CI: 6972505. Sexo: femenino. E-mail: paulacorti@hotmail.com. Tfno: 04142430563. Dirección: Cátedra de Ginecología. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Tutor: Mariano Fernández CI: 5963448. Sexo: masculino. Email: mferna@gmail.com. Tfno: 04242206336. Dirección: Urb. La Paz, Av. O'Higgins. Res. Los Leones, El Paraíso, Caracas.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cuello uterino (CaCU) es la segunda causa de cáncer en mujeres en Venezuela. La recomendación es realizar la pesquisa con detección de Virus de papiloma humano (VPH). En Venezuela no se cuenta con la infraestructura necesaria para realizarla en toda la población en riesgo. Objetivos: comparar un programa de pesquisa mixta (detección de VPH a mujeres con alto riesgo de CaCU y citología convencional al resto de las mujeres) con el programa de pesquisa citológica exclusiva actual, utilizando el modelo de simulación de Markov para estimar su impacto en incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Venezuela, costo-efectividad y años de vida ajustados de calidad (AVACs). Métodos: análisis de costo-efectividad basado en modelo de simulación dinámico por computadora mediante la evaluación de una cohorte de la población venezolana de 15 años de 248.988 mujeres, de las cuales 9.213 pertenece a municipios con alta mortalidad por CaCU. Se simularon dos escenarios: 248.988 mujeres con citología vs pesquisa mixta (239.775 con citología y 9.213 con detección de VPH). Resultados: la pesquisa mixta en comparación con la pesquisa citológica exclusiva representaría un ahorro de \$1.267.664,67 en la cohorte simulada, con una ganancia de 2.741,25 AVACs, con una disminución de la incidencia total de 83 casos y 9 muertes en la cohorte simulada (-1%). Conclusión: la pesquisa mixta como programa de pesquisa de CaCU impactaría positivamente en la incidencia y mortalidad y sería una transición hacia una pesquisa con detección de VPH.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino, VPH, Markov, citología.

COMBINED CERVICAL SCREENING IN VENEZUELA: COST-BENEFIT AND EFFICENCY ANALISYS.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer (CC) is the second cause of cancer in women in Venezuela. The incorporation of the primary screening with detection of Human Papilloma Virus (HPV) has been recommended. In Venezuela, the necessary infrastructure is not available to carry it out to the entire population at risk. Objectives: to compare a combined screening program (HPV detection by self-sample in women at high risk of CC and conventional cervical cytology for the rest of the women) with the current cytological screening program, using the Markov simulation model to estimate its impact on venezuelan cervical cancer incidence and mortality, cost-effectiveness, and quality-adjusted life years (QALYs). Methods: cost-effectiveness analysis based on a dynamic computer simulation model by evaluating a 15-year-old cohort of the Venezuelan population of 248,988 women, of which 9,213 belong to municipalities with high CC mortality. Two scenarios will be simulated: 248,988 women with cytology vs mixed screening (239,775 with cytology and 9,213 with HPV detection). Results: the combined screening in comparison with the cytological screening would represent \$1,267,664.67 savings in the simulated cohort, with 2,741.25 gains of QALYs, a decrease in the incidence of 83 cases and 9 deaths in the simulated cohort of women (-1%). Conclusion: combined screening as a national CC screening program would have a positive impact on the incidence and mortality and would be a transition towards a screening with HPV detection.

Key words: cervical cancer, HPV, Markov, pap smear.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias que más afecta a la mujer a nivel mundial, incidiendo generalmente en mujeres en edad reproductiva, impactando de forma negativa personal y social en el periodo de la vida más productivo, entre los 45 y 65 años. El cáncer de cuello uterino tiene como causa necesaria la infección persistente por el Virus de papiloma humano (VPH) en conjunto con una serie de cofactores que potencian la actividad carcinogénica del virus (1). Para su diagnóstico y tratamiento precoz, especialmente de las lesiones preinvasivas que preceden al cáncer cervical, se han diseñado estrategias de pesquisa basadas principalmente en la detección de células atípicas del epitelio cervical a través de la citología y/o la detección de la presencia de infección por VPH en el cuello uterino (2). El objetivo principal de esta detección precoz es evitar el desarrollo del cáncer invasivo al diagnosticar y tratar las lesiones preinvasivas que lo preceden. De esta manera, las muertes por esta neoplasia pueden ser evitadas, en la mayoría de los casos de forma efectiva, a través de la prevención primaria, impidiendo la infección por VPH con la vacunación de niñas, y mediante la detección y tratamiento de las lesiones preinvasivas como prevención secundaria en las mujeres adultas (3).

En Venezuela, el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de incidencia estimada para 2020 de 29,7 x 100.000 mujeres/año, que representa el 14,58 % de la incidencia de cáncer en este grupo, y con una tasa de mortalidad para 2016 de 11,07 x 100.000 mujeres/año, que representa el 14,52 % de la mortalidad por cáncer en este grupo de población (4). A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino ocupa el 4to lugar en incidencia y mortalidad, con un total de 662.301 casos y 348.874 muertes en 2022 por esta causa, con una tasa promedio de incidencia en países con altos y muy altos ingresos económicos de 10,4 x 100.000 mujeres/año y de mortalidad de 4,1 x 100.000 mujeres/año. Sin embargo, es una enfermedad cuya incidencia varía ampliamente, ya que en los países con medios y bajos ingresos económicos la incidencia es de 15 a 26 x 100.000 mujeres/año y la mortalidad 7,7 a 17 x 100.000 mujeres/año según el último reporte de Globocan (5), ocupando el 2do lugar en incidencia y, en algunos países, el primer lugar (6). Esta diferencia se debe, además de otros factores como los socioeconómicos, a que en los países con altos ingresos se ha utilizado de forma efectiva en las últimas décadas un programa de pesquisa con la citología cervico-vaginal, sola o en conjunto con otras

pruebas como la detección de infección por VPH, en programas de prevención del cáncer de cuello uterino con una cobertura superior al 50 %, logrando una disminución de la incidencia y la mortalidad al tratar de forma eficiente y oportuna las lesiones preinvasoras e invasoras tempranas que son detectadas con las pruebas utilizadas en estos programas (2,3). Según la Organización Mundial de la Salud (3,7), es menor la tasa de incidencia en los países con altos ingresos económicos, en gran parte debido a la consolidación de programas de pesquisa y tratamiento, lo que no sucede en países con menores ingresos económicos. Podrían influir también, las condiciones socioeconómicas que impactarían negativamente entre los cofactores que influyen sobre la incidencia de esta neoplasia.

En Venezuela, donde no se realiza de forma eficiente una pesquisa regular y sistematizada, la tasa de incidencia es similar a la de los países con bajos ingresos económicos. Entre las variadas causas de la alta incidencia de cáncer de cuello uterino en Venezuela se encuentra la baja cobertura del programa de pesquisa citológica, que reporta aproximadamente solo un 15 % de pacientes sometidas a pesquisa citológica a nivel del sistema de salud público (8) que, sumando las realizadas como pesquisa oportunista en privado, puede ascender hasta el 35 % (9). Otro factor que es determinante en la alta incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino es el manejo poco eficiente de las pacientes con lesiones preinvasoras y las deficiencias en los servicios hospitalarios encargados del tratamiento de las pacientes con cáncer de cuello uterino, siendo fundamental contar con un servicio de radioterapia como parte del tratamiento oncológico de esta patología en estados avanzados y disponer de la quimioterapia concurrente como estrategia recomendada. También se debe destacar la carencia de una base de datos que organice de manera precisa el registro de las pacientes a ser incorporadas y controladas en este programa de prevención, lo cual es fundamental para el seguimiento de las mujeres objetivo de la pesquisa. Además, si a eso se agrega la falta de medidas de prevención primaria, ya disponibles en la mayoría de los países del mundo, como son la vacunación de las niñas y niños contra VPH y una campaña de educación masiva que promueva hábitos saludables de vida y sexualidad responsable, la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino está muy lejos de disminuir en los próximos años si no se toman decisiones al respecto de forma inmediata (10).

Planteamiento y delimitación del problema.

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia prevenible por vacunas y a través del diagnóstico y tratamiento de las lesiones preinvasivas. En Venezuela esta enfermedad ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres, lo que, aunado a que la incidencia es mucho mayor de 4 por 100.000 mujeres/año, constituye un problema de salud pública, que es el umbral que establece la OMS) para considerarla como tal (7). Actualmente en el país no existe un programa de vacunación de niñas y niños contra la infección por VPH y el programa de pesquisa y tratamiento de lesiones preinvasoras tiene carencias fundamentales que impide lograr las metas para hacer eficiente un programa de prevención de cáncer de cuello uterino. La cobertura del programa organizado de pesquisa citológica en Venezuela, como ya se dijo, es muy baja, alrededor del 15 % a nivel público (8), alcanzando el 35 % al sumarle la pesquisa oportunista (9). Según la Organización Panamericana de Salud (OPS) el porcentaje de mujeres pesquisadas al menos una vez en la vida debe ser cerca del 70 % para lograr una disminución significativa de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en el mediano y largo plazo (10). Para obtener un descenso sustancial de los casos de cáncer de cuello uterino, es necesario evaluar las diferentes alternativas de pesquisa en Venezuela que tengan como resultado un aumento del porcentaje de mujeres en riesgo evaluadas para lograr, en conjunto con la adecuada referencia y tratamiento de las mujeres con pruebas positivas, la disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, actualmente la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en Venezuela.

En la última década, la incorporación de la prueba de detección de infección por VPH en la pesquisa de cáncer de cuello uterino ha sido promovida por la OMS y la OPS y en muchos países ya ha sido incorporada a sus programas de pesquisa como prueba primaria, debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones preinvasoras de cuello uterino al compararla con la citología convencional. También, la muestra para la detección de VPH puede ser tomada por la misma paciente (autotoma), lo cual ampliaría la participación y el número de mujeres evaluadas al evitar las diferentes barreras que pudieran obstaculizar la toma de la muestra a través de la limitación del examen ginecológico por el personal de salud como requisito para la toma de la muestra de citología cervical (11). Igualmente, la frecuencia de la pesquisa en una paciente con prueba negativa es menor cuando se utiliza la detección de VPH en lugar

de la citología cervical, realizándose cada 5 años en las mujeres con pruebas negativas, lo que pareciera impactar positivamente desde el punto de vista de costo-efectividad en el caso de la pesquisa con detección de VPH como prueba primaria (10). Se recomienda, que en el caso de que los recursos económicos y humanos sean limitados, se debe elegir entre aumentar la cobertura, a través de una sola ronda de pesquisa, o aumentar la frecuencia de pesquisa en las pacientes que tengan acceso a centros de salud (12). Con la detección de VPH por autotoma se aumentaría la cobertura por la ventaja organizativa que tiene el hecho de que la paciente misma sea la que tome la muestra a evaluar y la recolección de todas las muestras pueda ser realizada por un número limitado de personal entrenado para tal fin, que no requiere ser personal sanitario al no haber la necesidad de realizar un examen ginecológico para la obtención de la muestra.

Hasta la fecha, en Venezuela no se ha realizado ningún estudio relacionado con prevención de cáncer de cuello uterino comparando diferentes estrategias de pesquisa cervical en términos de su impacto sobre los índices de morbilidad y mortalidad, así como su costo-efectividad, utilizando el modelo matemático de simulación de Markov. En Venezuela, donde la cobertura citológica es baja y la mortalidad y morbilidad por cáncer de cuello uterino es de las más altas de la región, la evaluación de diferentes esquemas de pesquisa para decidir un programa que se adecúe a los presupuestos y la infraestructura, y que mejore la cobertura especialmente de la población en riesgo, se hace necesaria para aumentar el diagnóstico y posterior tratamiento de las mujeres con lesiones preinvasoras de cuello uterino, lo cual incidiría positivamente en la disminución del desarrollo y progresión de esta neoplasia.

Es importante destacar, que la tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino tiene una variación importante entre los diferentes municipios y estados de Venezuela (4), probablemente debido, entre otros factores como educación y condiciones de vida, a diferencias en el acceso a centros de salud donde se realiza la pesquisa programada u oportunista para cáncer de cuello uterino. Como consecuencia de ello, se necesita un programa de pesquisa que se adapte a las diferentes condiciones geográficas y socioeconómicas de algunas localidades del país. Además, el país no cuenta con la infraestructura suficiente de laboratorios de biología molecular para realizar pesquisa primaria basada en detección de VPH, que es la recomendación de la OMS por su alta sensibilidad para detectar lesiones preinvasoras de alto grado.

El número de estos laboratorios especializados en realizar pruebas moleculares es muy limitado, especialmente en el interior del país. Por esta razón, en esta investigación se propone un sistema de pesquisa mixta, que consiste en la realización de citología cervical convencional en los municipios que cuenten con centros destinados para tal fin con tasas de mortalidad por debajo de la media nacional, y la realización de detección de VPH cervical por autotoma, en aquellos municipios que tengan una tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino elevada y que por sus características geográficas y socioeconómicas, sean de difícil acceso a centros de salud.

Nos planteamos la siguiente pregunta: ¿podría un programa de pesquisa mixta ser más costo efectivo que el programa actual de pesquisa citológica y lograr una disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino? Por lo que el presente proyecto de investigación plantea la realización de un análisis teórico, a través del modelo de simulación de Markov, comparando con el programa actual de pesquisa exclusiva con citología cervical, la costo-efectividad de la pesquisa mixta, citología cervical y detección de VPH por autotoma, escogiendo los grupos asignados a cada prueba de pesquisa según el riesgo. Entonces, con esta comparación de dos programas o estrategias de pesquisa, se podrá determinar si la organización de un programa de pesquisa mixta puede lograr en el mediano y largo plazo una disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Si la pesquisa mixta resulta más costo-efectiva que la pesquisa solo con citología cervical, se podría establecer como programa de prevención de cáncer de cuello uterino por las autoridades de salud de Venezuela, a modo de programa de transición mientras se adecúa la infraestructura para lograr realizar una pesquisa exclusiva con detección de infección por VPH.

Justificación e importancia

El cáncer de cuello uterino actualmente representa la segunda causa de muerte por cáncer en Venezuela y un problema de salud pública que afecta principalmente a las mujeres en las edades comprendidas entre 40 y 65 años(4). Debido a que esta enfermedad se manifiesta en edades donde la carga de responsabilidades familiar, social y laboral es mayor, incidiendo negativamente en su estabilidad familiar y laboral,

es necesario disminuir la incidencia de esta neoplasia hasta niveles donde no sea un problema de salud pública, según la OMS, por debajo de 4 casos por 100.000 mujeres/año. El cáncer de cuello uterino es una neoplasia que está precedida por lesiones preinvasoras que pueden ser diagnosticadas y tratadas evitando así su progresión a cáncer invasor. Para ello es imperativo mejorar la detección y tratamiento de estas lesiones preinvasoras para así evitar la afectación de la calidad de vida y los tratamientos oncológicos que conlleva el cáncer de cuello uterino, especialmente cuando el diagnóstico se hace en estadios avanzados. Igualmente, el costo del tratamiento del cáncer cervical, que incluye radioterapia con quimioterapia concurrente y braquiterapia concomitante en los casos avanzados, tiene un impacto económico importante en el sistema de salud, que pudiera ser evitado con el diagnóstico y tratamiento oportuno de las lesiones preinvasoras.

Para disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Venezuela en el mediano plazo, es necesario tomar medidas en función de aumentar la cobertura de la pesquisa, para lograr el diagnóstico oportuno de las pacientes con pruebas positivas y el tratamiento de las mujeres con lesiones preinvasoras, que es el objetivo de los programas de pesquisa, para evitar su progresión a cáncer de cuello uterino.

La tendencia mundial en países con programas de prevención de cáncer de cuello uterino eficientes, y la recomendación de la OPS, es incorporar dentro de los programas de pesquisa la detección primaria o refleja de infección cervical por VPH en mujeres mayores de 30 años, o al menos dos veces en la vida, a los 35 y a los 45 años (10). En Venezuela, existen varios centros públicos de biología molecular para el procesamiento de muestras para detección de infección por VPH, sin embargo, por razones económicas y técnicas, entre las que destaca el número insuficiente de estos laboratorios para procesamiento de muestras por biología molecular, no se ha incorporado este examen como método de pesquisa. La capacidad instalada es de aproximadamente 800 muestras mensuales a nivel nacional, lo cual no cubriría la demanda para poder realizar una pesquisa únicamente con este método; sin embargo, se podría utilizar para efectuar pesquisa en poblaciones sin acceso a centros de salud, donde la cobertura citológica es mucho menor, o en poblaciones con una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino, y/o en pacientes que no acuden a la pesquisa citológica programada, por desinformación o por razones personales, como el temor a ser sometidas a un examen ginecológico.

Se plantea en este orden de ideas, la pesquisa mixta, que consiste en incorporar en un mismo programa de pesquisa primaria de cáncer de cuello uterino, la citología cervical y la detección de VPH por autotoma. La citología cervical se continuaría realizando en los municipios donde se practica de forma sistemática y donde se ha logrado una buena cobertura y una tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino menor. Por otro lado, la detección de infección por VPH con autotoma, se realizaría en los municipios donde la cobertura por citología es menor y/o las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino son elevadas. Si el programa de pesquisa mixta logra aumentar la cobertura y mejorar el diagnóstico de las lesiones preinvasoras de cuello uterino, debería haber una disminución de la tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino a nivel nacional, teniendo como premisa que las pacientes con lesiones preinvasoras sean tratadas oportunamente. La ventaja de incorporar la autotoma para la recolección de la muestra para la detección de infección por VPH en la pesquisa mixta en localidades con difícil acceso a centros de salud, es que permite evaluar un número mayor de pacientes en una misma área geográfica sin la presencia exclusiva de personal de salud, con menos personal encargado de organizar las muestras recolectadas. Además, con este método se puede alargar el intervalo de pesquisa en las pacientes negativas. Ya se mencionó que, por la carencia de suficientes laboratorios para el procesamiento de muestras, en Venezuela no se puede cambiar exclusivamente a este método de pesquisa primaria, que es lo que sugiere la OPS (10).

La costo-efectividad de un método de pesquisa, en este caso la pesquisa mixta en comparación con la pesquisa exclusiva con citología cervical puede ser evaluada a través de los modelos de microsimulación matemática. Estos modelos matemáticos, permiten simular diferentes escenarios en términos de costo-efectividad en poco tiempo, para evitar esperar el resultado de un estudio clínico donde además deben participar un número elevado de mujeres en un largo periodo de tiempo para evaluar un cambio en la política de salud asociada a prevención de cáncer de cuello uterino. Debido a lo prolongado de la historia natural para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, entre 15 y 20 años, tomaría muchos años ver el resultado de la comparación de los diferentes programas de pesquisa en una población específica y poder tomar decisiones al respecto en términos de políticas sanitarias. Por estas razones, se han venido utilizando las simulaciones con datos reales para la comparación de las

diferentes estrategias de pesquisa que ayuden a la toma de decisiones sanitarias y por esto lo hemos incorporado en esta investigación.

Este estudio permite evaluar la posible ventaja de la incorporación de la pesquisa mixta como parte del programa de prevención de cáncer de cuello uterino adaptado a la disponibilidad actual de recursos en Venezuela, con el fin de lograr la disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en el mediano plazo y establecer un programa de pesquisa de transición hasta lograr la realización de un programa exclusivo con prueba de detección de infección por VPH.

Antecedentes

La pesquisa cervical se inició a nivel mundial y en Venezuela con la realización de la citología cervical y ha tenido interesantes cambios evolutivos relacionados con las investigaciones de la historia natural de la enfermedad y su posterior descubrimiento de la infección por VPH como agente promotor de la neoplasia, en paralelo con el desarrollo de diferentes métodos diagnósticos con mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de lesiones cervicales, que han involucrado la detección de la presencia del virus en el cuello uterino (13).

En el caso específico de cáncer cervico-uterino, la realización de ensayos clínicos para evaluar la efectividad de un método de pesquisa o la ventaja de un método sobre otro, debido a la larga historia natural de la enfermedad, requiere décadas para lograr resultados confiables, ya que es necesario evaluar un gran número de mujeres durante un plazo de tiempo prolongado para medir el impacto sobre la incidencia y mortalidad; es por esta razón que los modelos de simulación matemática, una vez desarrollados y aplicados a las ciencias médicas, se han hecho absolutamente necesarios (14).

En el año 2000, Myers y colaboradores (15), evaluaron la historia natural del cáncer de cuello uterino utilizando el modelo matemático de Markov, obteniendo una prevalencia de infección por VPH a los 21 años de 24,7 %, Lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) 8,3 % a los 28 años, y Lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) 2,6 % a los 42 años. Determinaron que el riesgo durante toda la vida de padecer cáncer de cuello uterino era 3,67 % y de morir por esta enfermedad de 1,26

%.

Posteriormente se han utilizado estos datos para modelar el análisis con microsimulación aplicada a estrategias para prevenir el cáncer de cuello uterino. En un estudio realizado por Kim y colaboradores (16), donde se simuló con un modelo matemático la incidencia del cáncer de cuello uterino y el impacto de las diferentes estrategias de pesquisa, se encontró que, en ausencia de pesquisa, la incidencia estimada de cáncer de cuello uterino durante toda la vida en una mujer de 20 años es de 1,8 % y la mortalidad por cáncer de cuello uterino de 0,83 %, con una expectativa de vida de 63,9 años. Según esta simulación, cualquier estrategia de pesquisa produce una disminución sustancial de los casos y muertes por cáncer de cuello uterino, siendo ligeramente mayor cuando se utiliza la detección de VPH o el *cotest* o coexamen, es decir, citología y detección de VPH, como métodos de pesquisa (de 0,23 a 0,29 muertes por 1.000 mujeres) comparado con la pesquisa que solo utiliza citología (de 0,30 a 0,76 muertes por 1.000 mujeres) (16).

En la bibliografía existen varios ejemplos de la utilización del modelo de simulación de Markov en la evaluación del sistema de pesquisa de cáncer de cuello uterino en varios países. En EEUU, Felix y colaboradores en 2016 (17), utilizaron el modelo de Markov para comparar el coexamen de citología y detección de ARNm de VPH vs la detección de ADN de VPH y posterior realización de citología de las pacientes positivas (citología refleja), demostrando que la estrategia de coexamen cada 3 años en pacientes entre 30 y 70 años es más costo-efectiva y previene más casos de cáncer cervical. En Alemania, Petry y colaboradores en 2017 (18) utilizaron el modelo de Markov en una simulación donde se compararon diferentes estrategias de pesquisa cervical con la citología anual, que es el método de prevención actual, dando como resultado la detección de VPH cada dos años como la estrategia más costo-efectiva y que generaría una mayor reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical. En Irán, donde la incidencia de cáncer de cuello uterino es de 10 x 100.000 mujeres/año, Amouzegar y colaboradores en 2016 (19), encontraron que la estrategia de prevención secundaria más costo-efectiva según la simulación con el modelo de Markov, y que resultaría en una disminución de la incidencia de cáncer de cuello uterino, fue la realización de detección de VPH en mujeres mayores de 35 años con intervalos de 10 años. En Colombia, Akhavan-Tabatabaei y colaboradores en 2016 (20), utilizaron el modelo de Markov para diseñar una estrategia de pesquisa que recomienda citología y colposcopia frecuente, cada 6 meses, solo en pacientes de riesgo.

Goldie y colaboradores en 2002 (21), utilizaron un modelo matemático para evaluar cual era la mejor estrategia de prevención de cáncer cervical en mujeres negras surafricanas mayores de 30 años, concluyendo que el uso de inspección visual y detección de infección por VPH, eran las estrategias más costo-efectivas en comparación con citología en lugares con disposición limitada de recursos económicos.

En Colombia, Andrés-Gamboa y colaboradores en 2008 (22), evaluaron la costo-efectividad de la citología en comparación con la prueba de detección de infección por VPH para pesquisa cervical utilizando el modelo de Markov, encontrando que la prueba de detección de ADN para VPH era más costo-efectiva para la población colombiana.

Como se aprecia en base a los estudios antes mencionados, la ventaja de los modelos de simulación está en que permite recrear escenarios de acuerdo al contexto y realidad de cada población, surgiendo diferentes recomendaciones según los resultados obtenidos en términos de incidencia, mortalidad y costo-efectividad y, facilitando información a los organismos proveedores de salud en la toma de decisiones sobre la estrategia de pesquisa que mejor se adapte a la población estudiada y a los recursos disponibles para el programa de prevención.

En Venezuela, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio para evaluar un cambio en el programa actual de pesquisa de cáncer cervico-uterino y no se ha utilizado el modelo de simulación matemática para tal fin. Sin embargo, es aconsejable, debido a que este cáncer es un problema de salud pública en el país y que la estrategia programática actual tiene una baja efectividad, reconsiderar el programa de pesquisa vigente. En consecuencia, el presente estudio se realizó para evaluar, a través de modelos de simulación matemática, si la introducción de la pesquisa mixta en el programa de prevención del cáncer cervical, en lugar de la pesquisa exclusiva con citología, es una estrategia costo-efectiva y favorable para la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino.

Marco teórico

1. Cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino es el 4to cáncer más frecuente a nivel mundial, presentando en 2022 un estimado de 662.301 casos y 348.874 muertes, siendo en algunos países la primera o la segunda causa de muerte por cáncer según Globocan (5,23).

Anatómicamente, el cuello uterino corresponde a la porción inferior del útero que protruye hacia el tercio superior de la vagina. El origen embriológico del cuello uterino proviene del desarrollo de los conductos mullerianos o paramesonéfricos que se inicia en la semana 16 de la embriogénesis, quienes descienden hasta contactar con el seno urogenital. El desarrollo del útero comienza con la fusión de los conductos paramesonéfricos en paralelo con la fusión con el septo urorectal. El día 63 de desarrollo embrionario el cuerpo y el cuello uterino pueden distinguirse por una constricción que aparece entre ellos, continúa el desarrollo lineal y la porción caudal en contacto con el seno urogenital estimula la proliferación celular para formar la vagina (24).

Tanto el seno urogenital como los conductos paramesonéfricos contribuyen con el revestimiento epitelial de la vagina: el seno urogenital con el epitelio escamoso y la porción de los conductos paramesonéfricos con el epitelio glandular. Aproximadamente a la semana 22 de desarrollo embrionario la unión escamo-columnar se sitúa distante al orificio cervical dando lugar al ectropión congénito (24).

El cuello forma la parte inferior del útero y se separa de éste a nivel del orificio cervical interno, donde comienza la parte uterina con mayor contenido muscular liso a formar el cuerpo uterino. La comunicación entre la vagina y el útero se produce a través del canal endocervical que se continúa con el endometrio a nivel del orificio cervical, en el istmo uterino. El canal endocervical está revestido de epitelio glandular cilíndrico simple que se continúa a nivel del istmo con el endometrio. El cuello se divide, según su relación con la vagina que lo rodea, en porción supra vaginal e infra vaginal. La porción supra vaginal se une a la vejiga y de forma lateral al ligamento ancho por tejido conectivo que forma los parametrios, conteniendo a las arterias uterinas, laterales al cuello. Esta parte supra vaginal del cuello está cubierta por el peritoneo que se continúa con el fondo de saco vaginal posterior, rectouterino o de Douglas hacia el

recto. Los ligamentos que fijan el cuello y lo mantienen en su posición son los ligamentos uterosacros y laterales, por donde pasan los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios desde y hacia el cuello (24).

El cuello uterino está compuesto por dos tipos de epitelio: el epitelio escamoso, que constituye el exocérnix y se continúa con la mucosa vaginal, y el endocérnix que es un epitelio glandular que tapiza el interior del cuello o endocérnix y se continúa con el tejido glandular endometrial. La unión entre el endocérnix y el exocérnix, se conoce como zona de transformación o metaplasia, en donde se produce la transformación del epitelio cilíndrico simple en epitelio escamoso estratificado (3). Debido a que la zona de transformación es un área dinámica con proliferación y metaplasia celular, es donde se asientan la mayoría de las lesiones neoplásicas del cuello uterino debido al aumento del número de mitosis que allí tiene lugar que expone a las células a los mecanismos de carcinogénesis.

El cáncer de cuello uterino más frecuente afecta el epitelio escamoso y está precedido por lesiones preinvasoras, clasificadas según la progresión y el porcentaje de espesor de epitelio escamoso que ocupa la lesión. Se inicia en el epitelio metaplásico de la zona de transformación del epitelio glandular a escamoso, produciendo cambios displásicos de forma progresiva, que van desde las células basales en la parte inferior del epitelio, ascendiendo hacia las capas parabasal, media y superficial, hasta ocupar todo el espesor del epitelio escamoso en el caso del carcinoma in situ. Una vez que invade en profundidad y supera la membrana basal, pasa de ser una lesión preinvasora a un cáncer invasivo del cuello uterino (24).

El cáncer de cuello uterino fue caracterizado en la antigua Grecia por Hipócrates, que lo describió como úlceras cervicales que van progresando, y que pueden ser tan destructivas que es preferible dejarlas sin tratamiento (25). El origen del cáncer de cuello uterino como patología asociada a enfermedades de transmisión sexual, fue sugerido ya en el año 1842 por Rigoni-Stern en Verona. Domenico Antonio Rigoni-Stern, cirujano egresado de la Universidad de Padua en Italia, presenta un trabajo de investigación en el Congreso de Científicos Italianos en Verona, donde describe sus hallazgos con respecto a la mortalidad por cáncer de cuello uterino en la ciudad de Verona. Él observó que el cáncer de cuello uterino era mucho más frecuente en mujeres que habían tenido vida sexual, es decir, casadas o viudas, en comparación

con las monjas o las vírgenes, siendo más frecuente aún en aquellas mujeres con muchas parejas sexuales como las prostitutas (25,26).

Otro de los médicos que contribuyeron al estudio del cáncer de cuello uterino fue George Papanicolaou, quien nace en Grecia en 1883, se gradúa en la Universidad de Atenas y desarrolla su trabajo científico en la Universidad de Cornell, en E.E.U.U. Papanicolaou, estudiando los cambios celulares de las células obtenidas de la vagina durante diferentes días del ciclo menstrual, encontró que las mujeres con cáncer cervical tenían cambios a nivel del núcleo y del citoplasma característicos de esta neoplasia y permitiría, con un método fácil de realizar y barato, el diagnóstico precoz de las lesiones preinvasoras e invasoras del cuello uterino. Publicó varios trabajos donde describió la técnica de la citología cervical, razón por la cual se le denomina técnica de Papanicolaou y en inglés *Pap smear* (25).

No es sino hasta los años 80, como consecuencia de los estudios realizados por zur Hausen, Walboomers y Bosch, entre otros, que se reconoce que la etiología del cáncer de cuello uterino tiene como causa necesaria más no suficiente a la infección persistente por VPH de alto riesgo, que es una infección de transmisión sexual, comprobando la observación de Rigoni-Stern (1,26,27). Harald zur Hausen, científico alemán, aisló los diferentes tipos de VPH de verrugas genitales y cáncer de cuello uterino, demostrando de forma fehaciente, la relación entre esta infección viral y el desarrollo de cáncer de cuello uterino (25). Sin embargo, se han descrito otros factores de riesgo que parecieran actuar como cofactores, facilitando el proceso carcinogénico que lleva a cabo la infección viral en el epitelio escamoso del cuello del útero. Entre estos factores de riesgo destacan: alta paridad, el uso de anticonceptivos orales, el hábito tabáquico, otras infecciones de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes virus, Virus de inmunodeficiencia humana, dieta baja en frutas y vegetales, bajo nivel socioeconómico, entre otros (24,28).

Los papilomavirus, son unos pequeños virus con cápside icosaédrica pertenecientes a la familia *Papillomaviridae*, con una presencia constante en todos los vertebrados. La cápside está compuesta por dos proteínas estructurales: L1 y L2, en diferente proporción dentro de la cápside, siendo L1 la más abundante en un 80 % y L2 en un 20 %. Estas proteínas estructurales tienen gran capacidad antigénica, lo que ha

permitido la elaboración de vacunas utilizando tecnología recombinante que sintetiza L1 formando partículas parecidas a virus compuestas por la proteína estructural específica de cada genotipo incorporado a la vacuna: genotipos VPH16 y 18 en la vacuna bivalente, genotipos VPH16, 18, 11 y 6 en la vacuna tetravalente y VPH16, 18, 11, 6, 31, 33, 45, 52 y 58 en la vacuna nonavalente. En el interior de la cápside viral, se encuentra el genoma que consiste en una doble cadena de ADN circular, compuesto por tres regiones (Figura 1): la región de control larga, los genes tempranos (genes E) y los genes tardíos (genes L). Los genes L, codifican para las proteínas de la cápside L1 y L2, mientras que los genes E codifican para diferentes tipos de proteínas involucradas en el proceso de replicación y de carcinogénesis del virus. El gen E1, codifica para una proteína responsable de la replicación viral. El gen E2, codifica una proteína relacionada con la replicación viral y con la regulación de la transcripción. El gen E3 codifica para una proteína que se desconoce su función, mientras que el gen E4 codifica para una proteína que induce el colapso de las células escamosas para permitir la liberación de las partículas virales fuera del epitelio. La proteína del gen E5 induce proliferación de las células escamosas a través del receptor para *Epidermal Growth Factor* (EGFR). Los genes E6 y E7 codifican para unas proteínas que son potentes oncogenes y están encargadas de la transformación maligna inducida por el virus inhibiendo la actividad de las proteínas supresoras de tumores p53 y pRb, respectivamente. El gen E8 codifica para una proteína que se fusiona con la proteína E2 (24,29).

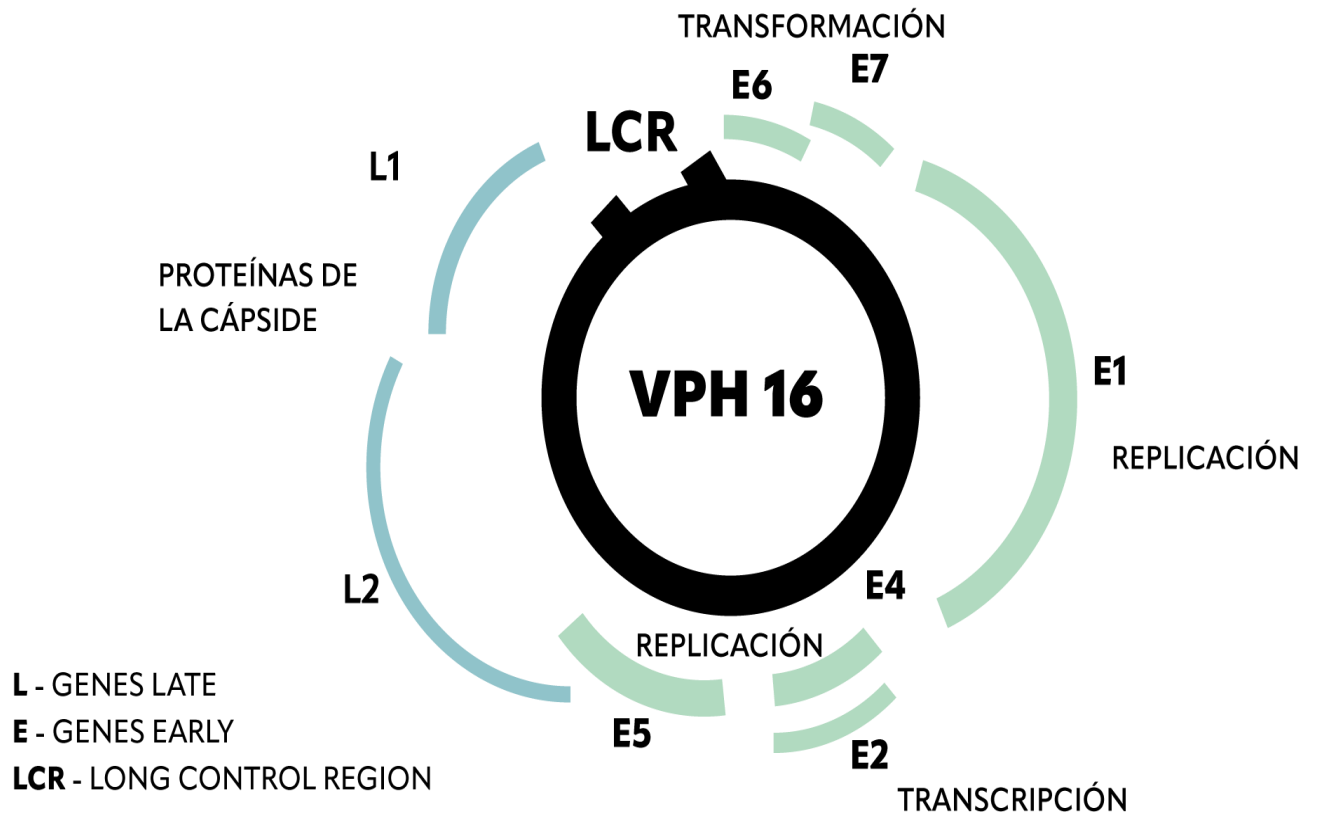


Figura 1. Representación del genoma de VPH.

En las infecciones cervicales por VPH, la replicación viral se produce desde las capas basales del epitelio escamoso hacia las superficiales, para luego liberar las partículas virales hacia la superficie del epitelio. Durante la infección de las células del epitelio cervical, el ADN viral se mantiene como un elemento extracromosomal (episoma) en el núcleo de la célula, y es durante la diferenciación del epitelio que se expresan las proteínas del virus, utilizando la maquinaria de transcripción de la célula infectada. Posteriormente, se ensamblan las partículas virales para luego ser liberadas durante la lisis celular de las células de la capa superficial del epitelio escamoso. La mayoría de las infecciones por VPH, cerca del 80 %, no da lugar a transformación maligna (30), ya que se resuelven espontáneamente, generalmente alrededor de los dos años (aunque se describen estados latentes con reactivaciones) (31), por lo que la carcinogénesis cervical es un evento poco frecuente, es un evento fortuito y no programado. Cuando la infección no se resuelve y se hace persistente, hay mayor probabilidad de que se inicie la transformación maligna, para lo cual debe haber integración del genoma viral al ADN de la célula del epitelio escamoso. Esto es

considerado como el evento crucial para la progresión tumoral cervical, ya que la incorporación del ADN viral al ADN celular da lugar a un cambio epigenético que impide la represión de ciertos genes por parte de la proteína E2, lo cual permite la expresión de las proteínas E6 y E7 (que inactivan las proteínas supresoras de tumores p53 y proteína de retinoblastoma Rb, respectivamente), en especial en los tipos virales de alto riesgo, destacando el genotipo VPH16. La proteína supresora de tumores p53, en condiciones normales, es la encargada de reparar el ADN dañado de las células, dando lugar a la síntesis de la proteína p21 que inhibe el ciclo celular e induce la apoptosis en las células que no pueden ser reparadas. Cuando la proteína p53 es inhibida por la proteína viral E6, se impide la reparación celular, la síntesis de p21 y la apoptosis celular, por lo que da lugar a la inmortalización de la célula por falta de bloqueo del ciclo celular. En el caso de la proteína supresora de tumores pRb, ésta se encarga de inhibir el factor de transcripción E2F para inhibir a su vez la síntesis de ciclina D que estimula la fase S del ciclo celular. Cuando la proteína viral E7 induce la degradación de pRb, se produce bloqueo de la salida del ciclo celular e inducción de la fase S del ciclo celular, lo que en conjunto da como resultado la inmortalización de la célula del epitelio escamoso y el inicio y progreso de la carcinogénesis a ese nivel (24,30,32,33).

El VPH se clasifica en diferentes genotipos según el riesgo asociado a carcinogénesis y desarrollo de lesiones preinvasoras que posteriormente pueden progresar a cáncer de cuello uterino. Este riesgo está en relación con la afinidad del genotipo por el epitelio cervical y la capacidad de carcinogénesis a través de la síntesis de proteínas E5 y E7, así como el potencial para bloquear la acción de las proteínas supresoras de tumores p53 y pRb (33,34).

Los denominados genotipos de VPH de alto riesgo son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los de riesgo intermedio: 26, 53 y 66. Los de bajo riesgo son: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 (34–36). Los genotipos de VPH de alto riesgo más frecuentemente asociados a cáncer de cuello uterino son el 16 y 18, responsables del 70% de todos los casos (3,10,37,38).

Los cambios histológicos producidos por la infección por VPH se conocen como Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), considerados como lesiones preinvasoras de cuello uterino. La NIC se divide en tres grados según el espesor de epitelio escamoso

que presente atipias celulares, según la clasificación de Richart de 1967: NIC 1 cuando las alteraciones celulares ocupan el tercio inferior del epitelio, NIC 2 cuando ocupan los dos tercios inferiores, y NIC 3 cuando ocupan más de dos tercios a todo el espesor del epitelio. En el caso de que ocupe todo el espesor del epitelio respetando la membrana basal se denomina carcinoma *in situ* (30).

Se ha propuesto la clasificación más simple para agrupar a las lesiones preinvasoras en dos categorías: de alto grado y de bajo grado, por su facilidad de toma de decisiones en un esquema binario. La nomenclatura de reporte citológico de Bethesda, desde el año 1990 ha propuesto clasificar las anomalías celulares como lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado (LIEBG y LIEAG). Desde el punto de vista histológico según *Lower Anogenital Squamous Terminology* las lesiones se clasifican como de alto y bajo grado, estableciendo la diferencia usando a p16, que es un biomarcador de disrupción de VPH en la vía de Rb, para considerar las lesiones NIC2, categoría intermedia según la clasificación de Richart, como de alto o de bajo grado según la presencia o ausencia de p16, respectivamente (39,40). Esta terminología binaria, facilita la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en los casos intermedios como el NIC2, categoría que, en pacientes jóvenes sin paridad completa, generaba diferencias a la hora de considerar el tratamiento con conización. Sin embargo, la OMS recomienda colocar entre paréntesis luego de clasificar como alto o bajo grado una lesión (41), el reporte histológico de la clasificación NIC (Figura 2).

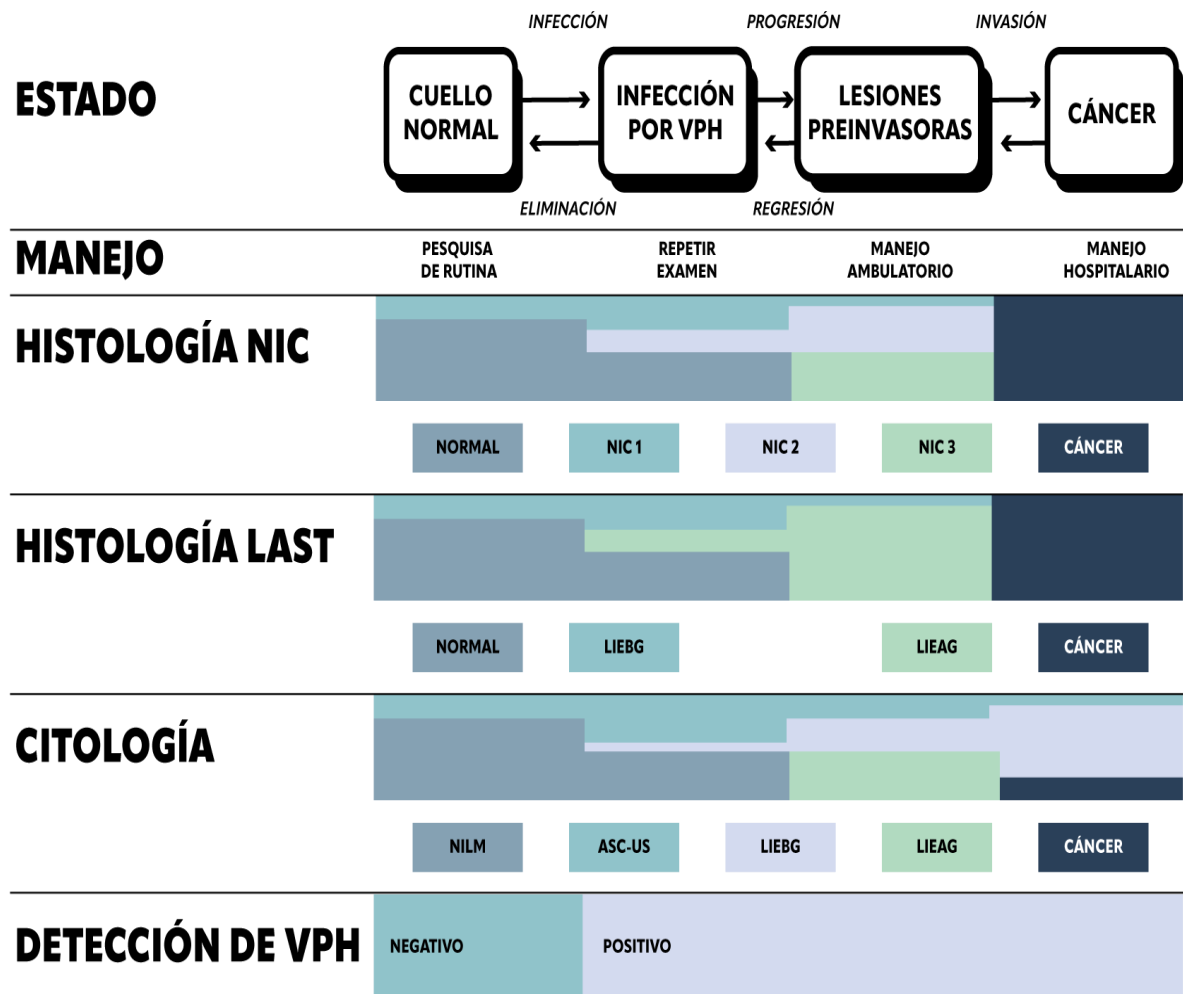


Figura 2. Correlación entre las diferentes pruebas para pesquisa y diagnóstico de lesiones cervicales. (42)

Entonces, la carcinogénesis cervical se inicia con una infección por VPH que no es eliminada, sino que persiste en el tiempo, con alteraciones en la transcripción de proteínas virales que inhiben a las proteínas supresoras de tumores posterior a la incorporación del genoma viral en el genoma celular, dando posteriormente lugar al desarrollo de lesiones preinvasoras progresivas, conocidas como premalignas, preinvasoras o precancerosas debido a que son susceptibles de regresión espontánea. La progresión de estas lesiones preinvasoras da lugar la invasión cervical, al traspasar la membrana basal del epitelio escamoso, y desarrollarse el cáncer cervical donde la regresión de la lesión ya no es posible (Figura 3) (40).

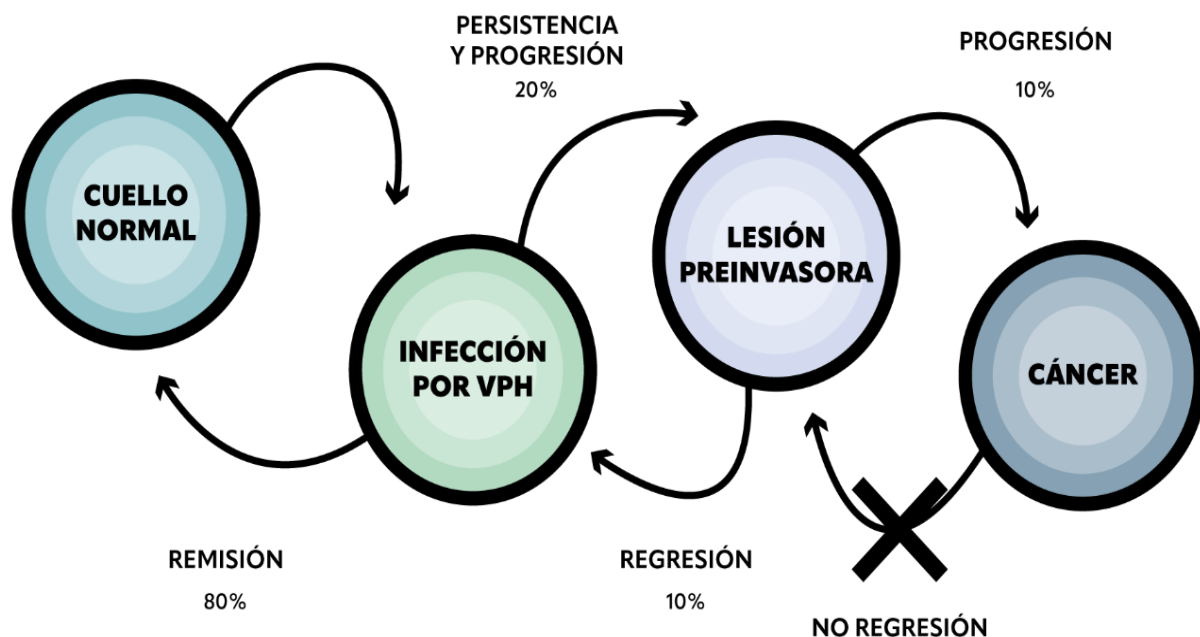


Figura 3. Historia natural del cáncer cervical (40).

El porcentaje de progresión de NIC1 a NIC 3 es 11 % y la regresión es 57 %, la progresión de NIC 2 a NIC 3 es de 22 % y la regresión de 43 % y la progresión de NIC 3 a invasión es del 12 % y la regresión del 32 % (43), aunque estos porcentajes pueden variar dependiendo del genotipo de VPH, la edad de la paciente y su respuesta inmunológica (44).

El cáncer cervical es una neoplasia maligna que afecta el cuello del útero. La clasificación histológica depende del tejido afectado, siendo los tumores epiteliales escamosos los más frecuentes. De los tumores que afectan el epitelio escamoso, el 90 % están asociados a la infección por VPH y el 10 % no están asociados y son más agresivos que los originados por la infección viral (28,45,46). Los tipos histológicos más frecuentes en pacientes con cáncer de cuello uterino son el escamoso y el adenocarcinoma, que juntos suman el 95 % de todos los casos de lesiones neoplásicas cervicales. Otros tipos que pueden encontrarse en menor frecuencia son: epiteliales glandulares, adenoescamosos, adenoides, de células claras, etc. Otros tipos mucho menos frecuentes son los tumores mesenquimatosos, mixtos,

melanocíticos, misceláneos, linfáticos, hematopoyéticos y secundarios (41,46). (Tabla 1).

PRECURSORES Y TUMORES DE LAS CÉLULAS ESCAMOSAS	TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y MESENQUIMALES
LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS	ADENOMIOMA ADENOSARCOMA
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ASOCIADO A VPH	TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS NO ASOCIADO A VPH	NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS SIN ESPECIFICACIÓN	TUMOR NEUROENDOCRINO
PRECURSORES Y TUMORES DE LAS CÉLULAS GLANDULARES	CARCINOMA NEUROENDOCRINO
ADENOCARCINOMA IN SITU ASOCIADO A VPH	CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS
ADENOCARCINOMA ASOCIADO A VPH	CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES
ADENOCARCINOMA IN SITU NO ASOCIADO A VPH	NEOPLASIA MIXTAS NEUROENDOCRINAS Y NO NEUROENDOCRINAS
ADENOCARCINOMA NO ASOCIADO A VPH, TIPO GÁSTRICO	CARCINOMA MEZCLADO CON CARCINOMA NEUROENDOCRINO
ADENOCARCINOMA NO ASOCIADO A VPH, TIPO CÉLULAS CLARAS	TUMORES MESENQUIMATOSOS DE TRACTO GENITAL INFERIOR
ADENOCARCINOMA NO ASOCIADO A VPH, TIPO MESONÉFRICO	TUMORES ADIPOCÍTICOS
OTROS TUMORES EPITELIALES	TUMORES FIBROBLÁSTICOS Y MIOFIBROBLÁSTICOS
CARCINOSARCOMA	TUMORES VASCULARES
CARCINOMA ADENOESCAMOSO Y MUCOEPIDERMÓIDE	TUMORES DE MÚSCULO LISO
CARCINOMA ADENOIDE BASAL	TUMORES DE MÚSCULO ESQUELÉTICO
LESIONES MELANOCÍTICAS	SARCOMAS INDIFERENCIADOS DE CÉLULAS REDONDAS
	METÁSTASIS

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del año 2020 de los tumores cervicales y las lesiones preinvasoras (41).

Según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (45), el cáncer de cuello uterino puede presentarse en los siguientes estadios, según el progreso de la enfermedad y la afectación de tejidos contiguos:

- Estadio I: cuando el carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino (debe descartarse la extensión al cuerpo uterino).
 - IA: carcinoma invasivo con una profundidad de invasión < 5 mm.

- IA1: invasión estromal < 3 mm de profundidad.
 - IA2: invasión estromal ≥ 3 mm y < 5 mm de profundidad.
- IB: carcinoma invasivo con invasión estromal ≥ 5 mm limitado a cuello uterino.
 - IB1: invasión estromal ≥ 5 mm y tamaño < 2 cm.
 - IB2: tamaño ≥ 2 cm y < 4 cm.
 - IB3: tamaño ≥ 4 cm.
- Estadio II: el carcinoma invade más allá del útero, pero no se extiende hasta el tercio inferior de vagina o la pared pelviana.
 - IIA: compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin invasión de parametrios.
 - IIA1: carcinoma invasivo < 4 cm
 - IIA2: carcinoma invasivo ≥ 4 mm
 - IIB: Invasión de parametrios pero no alcanza la pared pelviana.
- Estadio III: el carcinoma se extiende al tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pelviana y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional y/o involucra los ganglios pelvianos y/o paraaórticos.
 - IIIA: el tumor se extiende al tercio inferior de la vagina, pero no a la pared pelviana
 - IIIB: extensión del tumor a la pared pelviana y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que sea debido a otra causa).
 - IIIC: compromiso de los ganglios pelvianos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión tumoral.
 - IIIC1: metástasis solo de los ganglios pelvianos.

- IIIC2: metástasis de ganglios paraaórticos.
- Estadio IV: el carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o compromete la mucosa de la vejiga o el recto comprobado por biopsia.
 - IVA: extensión a órganos adyacentes
 - IVB: extensión a distancia.

2. Cáncer de cuello uterino en Venezuela

En Venezuela, el cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar de incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres. Para el año 2020, el total de casos en mujeres fue de 5.438, con una tasa estandarizada de 29,67 por 100.000 mujeres/año, constituyendo el 14,58% de todos los casos de cáncer en mujeres. La mortalidad por cáncer de cuello uterino para el año 2016 fue de 1.842 defunciones, con una tasa estandarizada de 11,07 por 100.000 mujeres/año, constituyendo el 14,52% de las muertes por cáncer en las mujeres venezolanas (4). La tasa estandarizada de mortalidad en América Latina y el Caribe para el año 2020 está entre 7 a 8 por 100.000 mujeres/año y la tasa estandarizada de incidencia de cáncer de cuello uterino para el año 2018 es cercana al 15 por 100.000 mujeres/año (47), por lo que la mortalidad e incidencia por cáncer de cuello uterino en Venezuela se ubica por encima de la media de la región.

En cuanto a la frecuencia de la infección por VPH, en pacientes con citología normal en Venezuela, el 8 % presentó infección por VPH, aumentando este porcentaje en pacientes con citología que reportan alteraciones de bajo grado (16 – 68 %) y de alto grado (42 – 95 %) (48,49).

Los tipos de VPH más frecuentemente asociados a cáncer de cuello uterino en Venezuela son el 16 y el 18, responsables del 65 al 73,4 % de todos los casos de cáncer invasivo (49,50), coincidiendo con los tipos que más frecuentemente causan cáncer cervical a nivel mundial, los genotipos 16 y 18, 61 % y 10%, respectivamente (38). Es importante destacar, que el genotipo más frecuente es el 16, responsable del 71% de los casos en Venezuela, seguido del genotipo 18, responsable del 6,4% de los casos de cáncer de cuello uterino (50). Esta diferencia tan notable, permite

estratificar el riesgo de desarrollar cáncer solo con la presencia del genotipo 16 como es considerado en el manejo de las lesiones preinvasoras propuesto por la *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) en sus lineamientos más recientes (51,52), donde se considera a las pacientes que presentan infección por VPH16, asociado con alguna lesión cervical, con un mayor riesgo de desarrollar cáncer que las pacientes con lesiones cervicales asociados a otros tipos de alto riesgo (tabla 2).

CITOLOGÍA	RESULTADO VPH	RIESGO INMEDIATO DE NIC3+ (%)	RIESGO DE NIC3+ A LOS 5 AÑOS (%)	MANEJO RECOMENDADO	PORCENTAJE DE CONFIANZA
ASC-H	HC2	26	33	COLPOSCOPIA/TTO	82
	VPH16	28	33	COLPOSCOPIA/TTO	78
	VPH18	15	18	COLPOSCOPIA	93
	12 VPH HR	9,5	11	COLPOSCOPIA	100
ACG	HC2	26	35	COLPOSCOPIA/TTO	80
	VPH16	36	43	COLPOSCOPIA/TTO	92
	VPH18	33	41	COLPOSCOPIA/TTO	83
	12 VPH HR	5,4	5,2	COLPOSCOPIA	78
LIEAG	HC2	49	53	COLPOSCOPIA/TTO	100
	VPH16	60	64	TRATAMIENTO	52
	VPH18	30	30	COLPOSCOPIA/TTO	80
	12 VPH HR	35	37	COLPOSCOPIA/TTO	100

Tabla 2. Riesgo de desarrollar NIC3+ en lesiones de alto grado según resultado de citología y detección de VPH. ASC-H: células escamosas atípicas sugestivas de lesión de alto grado. ACG: células glandulares atípicas. LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado. ASCCP (52)

Se han observado grandes contrastes entre las diferentes regiones con respecto a la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Venezuela. Cuando se

comparan las tasas de mortalidad entre los diferentes estados, se encuentra que estados como Apure, Amazonas, Monagas y Sucre, se ubican por encima de 15 muertes por 100.000 mujeres/año; sin embargo, Nueva Esparta, Miranda, Mérida y Lara tienen tasas alrededor de 6 muertes por 100.000 mujeres/año para 2013. En cuanto a la incidencia de cáncer de cuello uterino por estados, las tasas varían desde una incidencia de 42,31 casos por 100.000 mujeres/año en Delta Amacuro, hasta 15,06 casos por 100.000 mujeres/año en el estado Miranda para 2014 (4).

Al hacer el análisis de la tasa truncada de mortalidad (mortalidad en la subpoblación de mujeres entre los 25 y 64 años de edad, donde se concentran la mayoría de los casos y muertes por cáncer cervical) para el año 2014, también se observa una variación importante entre los estados, e inclusive dentro de los estados, con municipios con tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino hasta 4 veces el valor del estado y muy por encima de la tasa truncada total en Venezuela que es 23,95 por 100.000 mujeres/año. Destaca, por ejemplo, el caso de Mérida, que tuvo ese año una tasa truncada de mortalidad de 25 por 100.000 mujeres/año, con los municipios Guaraque y Cardenal Quintero, con tasas de 82 y 90 por 100.000 mujeres/año respectivamente, muy por encima de la media estatal y nacional (4).

Dentro de los municipios con mayor mortalidad por cáncer de cuello uterino, considerando que la tasa truncada sea mayor que un aproximado al doble de la tasa truncada nacional, es decir, por encima de 50 por 100.000 mujeres/año, destacan los siguientes (Tabla 2):

Amazonas: municipio Autana (Isla Ratón)

Anzoátegui: municipios Fernando de Peñalver (Puerto Píritu), Francisco del Carmen Carvajal (Valle de Guanape), Píritu (Píritu) y Sir Arthur Mc Gregor (El Chaparro)

Apure: municipios Biruaca (Biruaca), Rómulo Gallegos (El Orza)

Barinas: municipios Bolívar, Sosa

Bolívar: municipio Padre Pedro Chien

Carabobo: municipio Miranda

Cojedes: municipio Girardot

Delta Amacuro: municipios Casacoima (Sierra Imataca), Pedernales (Pedernales), Tucupita (Tucupita)

Distrito Capital: parroquia San José

Falcón: municipio Unión

Guárico: municipios Chaguaramas, Las Mercedes, Santa María de Ipire

Mérida: municipios Andrés Bello, Guaraque, Julio César Salas, Tulio Febres Cordero, Zea

Sucre: municipios Cajigal, Libertador, Mariño, Mejía, Valdez

Táchira: municipios Guasimos, Panamericano, Sucre, San Judas Tadeo

Trujillo: municipio Carache, José Felipe Márquez Cañizales, Miranda, Pampanito.

La Guaira: Parroquia Caraballeda, Parroquia La Guaira

Yaracuy: municipio Sucre

Zulia: municipio Jesús María Semprún 13, Rosario de Perijá

ESTADO	MUNICIPIO	TASA TRUNCADA	TASA CRUDA	POB FEM	POB FEM TRUNCADA
AMAZONAS	AUTANA (ISLA RATÓN)	52,51	21,48	4 656	1 904
ANZOÁTEGUI	FERNANDO DE PEÑALVER (PTO. PÍRITU)	65,14	31,48	19 057	9 210
	FRANCISCO DEL CARMEN CARVAJAL (VALLE DE GUANAPE)	56,33	27,23	7 346	3 550
	PÍRITU (PÍRITU)	64,74	31,29	12 784	6 179
	SIR ARTUR MC GREGOR (EL CHAPARRO)	128,01	61,87	4 849	2 344
APURE	BIRUACA (BIRUACA)	52,74	20,92	33 467	13 273
	RÓMULO GALLEGOS (EL ORZA)	51,80	20,54	14 604	5 792
BARINAS	BOLÍVAR	52,07	21,98	27 298	11 522
	SOSA	62,00	26,17	11 464	4 839
BOLÍVAR	PADRE PEDRO CHIEN	101,64	49,53	8 076	3 935
CARABOBO	MIRANDA	51,06	26,72	14 969	7 833
COJEDES	GIRARDOT	76,51	34,50	5 797	2 614
DELTA AMACURO	CASACOIMA (SIERRA IMATACA)	63,34	24,20	16 531	6 315
	PEDERNALES (PEDERNALES)	79,59	30,40	3 289	1 256
	TUCUPITA (TUCUPITA)	52,34	20,00	5 5012	21 015
DTO. CAPITAL	PARROQUIA SAN JOSÉ	82,99	44,78	22 332	12 050
FALCÓN	UNIÓN	51,22	23,85	8 384	3 904
GUÁRICO	CHAGUARAMAS	61,53	27,30	7 327	3 250
	LAS MERCEDES	87,48	38,80	18 039	8 002
	SANTA MARÍA DE IPIRE	70,36	31,21	6 408	2 843
MÉRIDA	ANDRÉS BELLO	57,07	27,67	7 229	3 505
	GUARAQUE	90,71	43,98	4 548	2 205
	JULIO CÉSAR SALAS	82,23	39,87	7 525	3 648
	TULIO FEBRES CORDERO	58,09	28,16	17 754	8 607
	ZEA	69,87	33,88	5 904	2 862
SUCRE	CAJIGAL	102,63	44,39	11 264	4 872
	LIBERTADOR	90,00	38,93	5 138	2 222
	MARIÑO	71,66	30,99	12 906	5 582
	MEJÍA	62,54	27,05	7 394	3 198
	VALDEZ	84,85	36,70	21 799	9 428
TÁCHIRA	GUASIMOS	63,07	30,57	22 900	11 100
	PANAMERICANO	77,78	37,70	15 916	7 714
	SUCRE	58,58	28,39	3 522	1 707
	SAN JUDAS TADEO	56,35	27,31	3 661	1 774
TRUJILLO	CARACHE	53,94	25,94	15 418	7 416
	JOSÉ FELIPE MÁRQUEZ CAÑIZALES	86,77	41,74	2 396	1 152
	MIRANDA	51,08	24,57	12 211	5 873
	PAMPANITO	51,13	24,59	16 265	7 823
VARGAS	PARROQUIA CARABALLEDA	62,15	32,05	24 960	12 872
	PARROQUIA LA GUAIRA	60,01	30,95	9 694	4 999
YARACUY	SUCRE	62,20	28,03	10 704	4 823
ZULIA	JESÚS MARÍA SEMPRÚN 13/	90,96	42,35	14 168	6 597
	ROSARIO DE PERIJÁ	69,98	32,58	42 968	20 006
TOTAL					271.618

Tabla 3. Población en riesgo en los municipios con mayor tasa truncada (entre 25 y 64 años) de mortalidad por cáncer de cuello uterino. Tasa: muertes por 100.000 mujeres/año

3. Prevención del cáncer de cuello uterino:

La prevención del cáncer de cuello uterino consta de tres niveles: prevención primaria, secundaria y terciaria (3). En la prevención primaria, el objetivo es evitar el desarrollo de la enfermedad, en el caso específico del cáncer de cuello uterino, evitando la infección por VPH a través de la vacunación profiláctica y la educación sexual con respecto al uso del preservativo, circuncisión masculina y la práctica del sexo responsable. En la prevención secundaria, el objetivo es evitar el desarrollo de la enfermedad ya adquirida, en el caso del cáncer cervical esto se realiza a través de la detección y tratamiento oportuno de las lesiones preinvasoras, que preceden al desarrollo del cáncer por al menos 10 a 15 años después de la infección persistente por un VPH de alto riesgo. En la prevención terciaria, el objetivo es evitar las secuelas de la enfermedad y/o del tratamiento y dar la calidad de vida a los enfermos, por lo que en este caso, se evita la mortalidad por cáncer cervical a través del diagnóstico precoz y tratamiento de las lesiones invasivas, así como tratamiento paliativo en casos necesarios.

En la prevención secundaria se han utilizado diferentes métodos de pesquisa para detectar las pacientes con lesiones preinvasoras y la citología cervical ha sido uno de los pilares fundamentales de la mayoría de los programas de pesquisa a nivel mundial y ha cumplido con los criterios de Wilson y Jungder modificados (Tabla 4) (53).

CRITERIOS PROPUESTOS PARA LA REALIZACIÓN DE PESQUISA

El programa de pesquisa debería responder a una necesidad reconocida.

Los objetivos de la pesquisa deberían ser definidos al inicio.

Debería haber una población objetivo definida.

Debería haber una evidencia científica de la efectividad del programa de pesquisa.

El programa debería integrar educación, pruebas, servicios clínicos y administración del programa.

Debería haber garantía de calidad con mecanismos que minimicen los posibles riesgos de la pesquisa.

El programa debería asegurar la decisión informada, confidencialidad y respeto por la autonomía.

El programa debería promover la igualdad y el acceso a la pesquisa de toda la población objetivo.

La evaluación del programa debería ser planificada desde el inicio.

Los beneficios generales de la pesquisa deberían superar los daños.

Tabla 4. Criterios de Wilson y Jungner para pesquisa (53).

La pesquisa para cáncer de cuello uterino comenzó antes de conocerse la etiología y la historia natural de la enfermedad (41). A partir de 1920, comienza George Papanicolaou sus trabajos sobre citología cervico-vaginal en el *Weill Medical College*

de la ciudad de Nueva York, en principio para predecir el día del ciclo menstrual según los cambios fisiológicos de las células desprendidas del epitelio cérvico-vaginal. Posteriormente, el mismo Papanicolaou, al encontrar células atípicas en algunos frotis, sugiere su utilidad para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino. No es hasta los años 50 y 60 cuando se instaura como programa de pesquisa programada y, aunque no hay ningún estudio formal sobre la efectividad de la citología cervical como prevención del cáncer de cuello uterino, son muchos los estudios epidemiológicos que demuestran que después de instaurada la práctica de la citología cervical ha habido una disminución sustancial de la incidencia y mortalidad por esta causa en donde se ha utilizado como pesquisa, (13,41). El importante descubrimiento de la asociación de la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de cuello uterino en los 80 por Harald zur Hausen, que le valió el Premio Nobel de Medicina en 2008, dio lugar al desarrollo de pruebas para detectar la presencia de la infección a nivel cervical y a partir de la primera década del presente siglo, el desarrollo de vacunas eficaces y seguras contra la infección por VPH (Figura 4).

CRONOGRAMA DE LA PESQUISA DEL CÁNCER CERVICAL

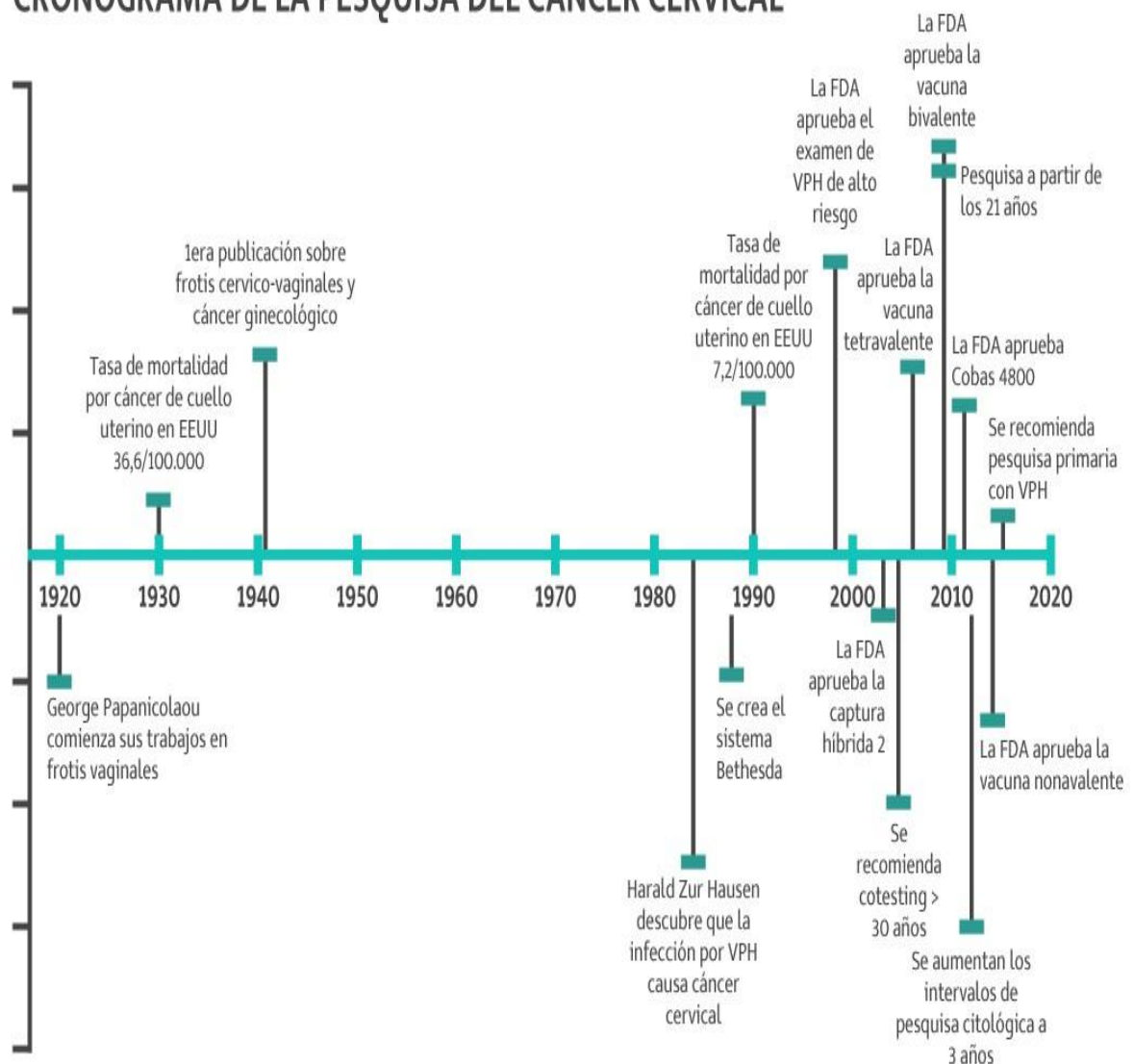


Figura 4. Cronograma de pesquisa cervical en EE.UU. (13).

Hasta la fecha, la citología cérvico-vaginal es la medida de prevención que comprobadamente ha disminuido a nivel mundial la incidencia del cáncer cervical, de manera que la no realización de esta prueba actualmente se considera un factor de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino (54,55). La incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países se correlaciona estrechamente con la existencia

o no de programas de pesquisa para cáncer de cuello uterino, basados principalmente en la citología cervical, aunque actualmente muchos países han ido incorporando poco a poco la pesquisa primaria con detección de VPH.

Son muchos los ejemplos de la disminución de esta neoplasia posterior a la introducción de un programa de pesquisa y tratamiento de lesiones preinvasoras. En E.E.U.U., la disminución de la mortalidad por cáncer de cuello uterino entre 1930 y 1990, se debió principalmente a la introducción de la citología cervical en los años 50, que permitió el diagnóstico y tratamiento de las lesiones preinvasoras evitando así su progresión a cáncer cervical (13,56). La experiencia canadiense en Columbia Británica evidencia que después de 20 años de instaurado el programa de pesquisa cervical, la incidencia de cáncer de cuello uterino disminuyó de 28,4 a 11,4 por 100.000 mujeres/año, y la mortalidad de 6,9 a 3,3 por 100.000 mujeres/año (57). En Inglaterra, luego de la introducción de la pesquisa citológica en los años 60, hubo una disminución del 30 % de la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Posteriormente, a mediados de los 80, se aumentó la cobertura con un sistema de llamadas telefónicas para mejorar la participación de las mujeres, lo que logró la prevención de aproximadamente 57 % de casos en 1992 (58). En Venezuela, después de la introducción de la citología cervical alrededor de 1960, hubo una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino hasta 1985, con un pequeño ascenso y posteriormente un estancamiento hasta 2005 (59).

Actualmente, se ha visto que en los países que además de un programa de prevención secundaria eficiente, tienen un programa de prevención primaria con una alta cobertura de la vacunación contra VPH, se ha observado una disminución aún mayor de la incidencia de cáncer cervical. Ejemplo de ello es el reporte que realiza el Reino Unido, con una disminución de la incidencia de cáncer cervical de hasta 97 % en las mujeres que fueron vacunadas antes de los 13 años, es decir, prácticamente eliminado el cáncer cervical en esta cohorte vacunada contra VPH. Igualmente, en este estudio se reportan cerca de 500 muertes menos por cáncer de cuello uterino y cerca de 18.000 casos menos (60). En Suecia, Lei y colaboradores, en 2020 (61), reportan una disminución de 83 % de la incidencia de cáncer cervical en mujeres que fueron vacunadas contra VPH antes de los 17 años, con un impacto importante en el reporte de casos de cáncer cervical.

Tanto la frecuencia con que se realice la prueba de pesquisa, como la cobertura alcanzada en la población objetivo, son fundamentales para lograr la disminución de la incidencia y mortalidad por esta neoplasia, así como también es fundamental el tratamiento oportuno de las lesiones preinvasoras e invasoras del cuello del útero posterior a la identificación de las pacientes con lesiones cervicales que resulten positivas en la pesquisa (10,55). Según las recomendaciones de la OMS, la cobertura con la prueba de pesquisa al menos dos veces en la vida debe ser del 70 % y el tratamiento del 90 % de las mujeres con lesiones cervicales para lograr una disminución importante de los casos de cáncer cervical y alcanzar una disminución de la incidencia por debajo de 4 x 100.000 mujeres/año (7).

Sin embargo, la precisión de la citología es muy variable, ya que depende de la calidad de la muestra, la evaluación por citotecnólogos bien entrenados, con una subjetividad en la interpretación de las alteraciones celulares que da lugar a una alta variabilidad interobservador, por lo que su sensibilidad y especificidad tienen un rango muy amplio en todos los reportes de estudios (62). En un metaanálisis realizado por Spence y colaboradores en 2007 (63), se evaluaron los factores asociados con las fallas en el diagnóstico oportuno de las lesiones preinvasivas cervicales. Se encontró que el 53,8 % de las mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino no habían tenido una pesquisa regular o tenían tiempo sin ser evaluadas; de este grupo, el 41,5 % nunca habían sido evaluadas. De las pacientes que sí habían sido evaluadas, el 29,3 % habían tenido al menos un resultado negativo antes del diagnóstico, probablemente un falso negativo, y de las pacientes que tuvieron resultados alterados, el 11,9 % no tuvieron el seguimiento adecuado y, por ende, el tratamiento de la posible lesión cervical. Según este estudio, de todos estos factores mencionados, el más importante para el desarrollo de cáncer cervical es una pesquisa deficiente, por lo que la baja sensibilidad de la citología no sería una causa determinante para el desarrollo de cáncer en pacientes que acuden a su pesquisa regular (63).

La citología cervical tiene una sensibilidad promedio de 55 % y una especificidad de 96 %, con VPP de 50 % y VPN 99,7 % para diagnóstico de NIC 2 o lesiones más severas (NIC 2 +) (11). En un metaanálisis realizado por Nanda y colaboradores en 2000 (64), donde revisaron estudios donde se comparaban los resultados de la citología con los resultados histológicos, se concluye que la sensibilidad y la especificidad de la citología es muy variable, entre 30-87 % y entre 86 y 100 %

respectivamente, debido probablemente a las diferencias interobservador ya mencionadas y otras limitaciones técnicas que comprometen su reproducibilidad. Todo esto ha impulsado la búsqueda de métodos de pesquisa con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de lesiones cervicales de alto grado, principal objetivo de la pesquisa cervical (57,65).

Entre los nuevos métodos de pesquisa propuestos está la citología en base líquida que, si bien tiene ventajas técnicas como la preservación de muestra para ulteriores pruebas, entre ellas la detección de infección por VPH para hacer coexamen, no ha demostrado tener mejor sensibilidad y especificidad que la citología convencional. Siebers y colaboradores, en un ensayo clínico aleatorizado donde compararon la tasa de detección de NIC 1 +, NIC2 +, NIC 3 + y carcinoma (66), no encontraron diferencias con respecto a la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para la pesquisa de lesiones preinvasoras de cáncer de cuello uterino entre la citología convencional y en base líquida. Igualmente, en un metaanálisis realizado por Arbyn y colaboradores en 2008 (67), incluyendo estudios que comparaban citología convencional y en base líquida de la misma mujer o de cohortes similares. Los autores tampoco encontraron diferencias entre estos dos métodos de pesquisa con respecto a la detección de lesiones precursoras de cáncer cervical (NIC 2+). Debido a su alto costo de la citología en base líquida en comparación con la citología convencional, salvo en el caso que se vaya a realizar otras pruebas, como detección de infección por VPH, no se recomendaría la citología en base líquida para sustituir a la citología convencional en un programa de prevención de cáncer de cuello uterino.

El VPH es reconocido como la causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer de cuello uterino, ya que es fundamental el papel de otros cofactores que propician el mecanismo de carcinogénesis del virus a nivel cervical (1,29,68). Es por esta razón que las vacunas profilácticas contra VPH van a prevenir en el futuro la incidencia de cáncer cervical en las poblaciones donde han sido administradas (23,69). Sin embargo, debido a que la vacuna es profiláctica y está destinada principalmente para niñas y niños, es necesario realizar una prevención secundaria eficaz a través de un programa organizado de pesquisa de cáncer cervical en mujeres adultas y la atención adecuada de las pacientes que resulten positivas en la pesquisa, para reducir la incidencia de la enfermedad en las dos o tres generaciones a las que no se les administrará la vacuna (6,10). Además, las vacunas profilácticas no evitan todas las

infecciones por VPH sino solo las de los tipos incluidos en su formulación, por lo que la pesquisa detectará los casos originados por tipos distintos a los incluidos en las vacunas.

Como estrategia para disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, la OMS ha planteado una estrategia de triple intervención: 90 % de cobertura en la vacunación contra VPH de niñas antes de los 15 años, 70 % de cobertura de pesquisa al menos dos veces en la vida a los 35 y 45 años con prueba de alta eficiencia y el 90 % de las mujeres con acceso a tratamiento para lesiones preinvasoras y cáncer. El apego a estas recomendaciones en los próximos 10 años dará lugar a una disminución importante, cerca del 50 %, de la mortalidad en los países con mayor tasa de muertes por cáncer de cuello uterino en las próximas décadas (23).

En vista de que el VPH tiene una relación causal incontrovertible con el cáncer de cuello uterino, se han desarrollado pruebas para detectar la presencia de la infección persistente con el virus y así identificar las pacientes que pudieran presentar lesiones preinvasoras susceptibles de tratamiento. En consecuencia, otro de los métodos de pesquisa que se ha sugerido es la utilización de la detección de infección por VPH como prueba de pesquisa primaria (10,70,71). Desde 1999, se utiliza la detección de VPH en EE. UU. para pesquisa de cáncer de cuello uterino, en principio como prueba refleja o prueba complementaria a una citología que reporte células escamosas atípicas de significado incierto, ASCUS por sus siglas en inglés. Actualmente, se utiliza como prueba primaria de pesquisa en pacientes mayores de 30 años (13,72). Algunos países de Europa, Latinoamérica, Asia y la región del pacífico oeste también han incorporado la detección de VPH como prueba primaria de pesquisa para cáncer cervical. Sin embargo, la mayoría de los países del mundo, en especial los países africanos, siguen utilizando citología e inspección visual con ácido acético (IVAA) como programa de pesquisa cervical (41).

Según un análisis de varios estudios realizado por Dillner y colaboradores en 2008 (73), la sensibilidad de la detección de VPH para NIC 3 o lesiones más severas (NIC 3 +) es de 86 %, la especificidad de 89 %, con un VPP de 17 % y un VPN de 99,7 %, mayor en comparación con la citología cervical. En un estudio realizado en India por Sankaranarayanan y colaboradores en 2009 (74) donde se contrastó la detección de VPH con citología e IVAA, encontraron que una sola ronda de detección de VPH se

asoció con una incidencia menor de cáncer cervical avanzado y una mortalidad menor que con los otros métodos de pesquisa al compararlo con las pacientes que no fueron pesquisadas. Además, encontraron que, de los tres métodos, la detección de VPH era el más reproducible y con menores requerimientos de entrenamiento y control de calidad, pero con un costo mucho mayor que la citología y el IVAA. En un estudio prospectivo realizado por Ogilvie y colaboradores en 2018, en el ensayo clínico HPV FOCAL (75), encontraron que la presencia de NIC 2 + a los 4 años, fue alrededor del 50% menor en pacientes con prueba de VPH negativa que con citología negativa, con una detección mayor de este tipo de lesiones cuando se utiliza la detección de VPH como prueba primaria de pesquisa.

La infección por VPH es muy frecuente cuando se inicia vida sexual, pero con una resolución espontánea en la mayoría de los casos, cerca del 90 % (40). Sin embargo, la infección persistente es la que se asocia con el desarrollo de lesiones preinvasoras y cáncer de cuello uterino (54), por lo que su uso en pesquisa debe reservarse para mujeres por encima de los 30 años, con el objetivo de lograr la detección de persistencia de la infección, ya que a edades más tempranas la mayoría de las infecciones detectadas, cerca del 80 %, van a ser infecciones transitorias que no ameritan ningún tipo de tratamiento. La detección de VPH en pacientes jóvenes genera un número elevado de pacientes con resultados positivos que no desarrollarán lesiones preinvasoras y aumentará en consecuencia el porcentaje de sobretratamiento. El pico de incidencia de infección por VPH es a los 20 años, el pico de incidencia de NIC 3+ ocurre a los 30 años y el de cáncer de cuello uterino a los 40 años (54), lo que va a ser importante a tomar en cuenta para diseñar un programa de pesquisa donde se incluya la detección de VPH como prueba primaria, porque el objetivo de la pesquisa no es la infección por VPH sino las lesiones preinvasoras de alto grado.

En algunos países, la detección de VPH ya ha sido adoptada como prueba primaria de pesquisa debido a sus principales ventajas: mayor sensibilidad que la citología para detectar NIC 3 y cáncer, menor riesgo de lesiones preinvasivas en pacientes con pruebas negativas en comparación con la citología, lo que permite una extensión del intervalo de pesquisa y, en el caso de obtención de la muestra por autotoma, una mayor cobertura (62). La mayor efectividad de la pesquisa basada en detección de VPH en comparación con la citología cervical en la prevención del cáncer cervical

invasor, también se evidenció en una investigación realizada por Ronco y colaboradores (76) ya que la prueba de VPH detectó lesiones de alto grado más precozmente que la citología, destacando que en el grupo entre 25 y 34 años hubo una mayor detección de NIC 2 que probablemente revertirá en el tiempo y daría lugar a un sobre tratamiento. Los autores concluyen que debe utilizarse como prueba primaria de pesquisa la detección de VPH en mujeres mayores de 35 años porque permite además mayor intervalo de tiempo entre las pesquisas, y realizar citología posteriormente en las pacientes con resultados positivos como prueba de triaje antes de ser referidas a colposcopia.

Según la OMS, “el objetivo de todo programa integral de prevención y control del cáncer cervicouterino es reducir la carga de esta enfermedad mediante lo siguiente: reducción de las infecciones por VPH, tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas del cuello uterino, y tratamiento oportuno del cáncer invasor y cuidados paliativos”. Dentro de este programa de prevención integral de cáncer de cuello uterino, con sus tres niveles, la prevención secundaria tiene como propósito “reducir la mortalidad y la incidencia de la enfermedad identificando a las mujeres con lesiones precancerosas y cáncer invasivo temprano, con la finalidad de tratarlas adecuadamente” (55).

Existen recomendaciones para la edad de inicio de la pesquisa que deben ser tomadas en cuenta para el diseño del programa de prevención (55): si se utiliza detección de VPH debería ser a la edad donde se maximice, no la detección de infección por VPH, sino la detección de casos de lesiones preinvasoras o cáncer cervical inicial y se evite el diagnóstico de un elevado número de infecciones transitorias por VPH, que no ameritan tratamiento. El consenso es que la edad de inicio con detección de VPH sea a partir de los 30 años, cuando es menos probable que se trate de una infección transitoria, como se expuso anteriormente. Es importante, igualmente, establecer las edades de máxima incidencia de cáncer cervical en cada localidad y adaptar el programa según los parámetros que se establezcan, esto permitiría establecer el rango de edades del grupo objetivo, concentrando la pesquisa en los grupos de edad de mayor incidencia en caso de que el programa tenga recursos restringidos.

La efectividad en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino de un programa de pesquisa no solo depende del tipo de prueba a utilizar, sino que

también está determinado por varios factores. Para garantizar el éxito de un programa de pesquisa cervical, se requiere (57):

- Centros adecuados con personal entrenado que garantice la toma de una muestra adecuada de citología cervical u otra prueba.
- Amplia cobertura de la población a evaluar: al menos 70 % a intervalos regulares determinados según la prueba utilizada.
- Una infraestructura adecuada con sistema de información disponible para el control y seguimiento de los casos detectados y las mujeres susceptibles de pesquisa.
- Servicio de citología de calidad, con auditoría de desempeño de los laboratorios.
- Un sistema de referencia a colposcopia disponible para la evaluación de las pacientes con citología anormal.
- Tratamiento y seguimiento adecuado de las pacientes con diagnóstico de patología cervical preinvasora o invasora.
- Aceptación y entendimiento por parte de la comunidad.
- Implementación del programa a nivel nacional con sistema de llamadas.
- Registro de pacientes y de casos de lesiones preinvasoras y cáncer cervical para monitorizar la efectividad del programa.

Según Campos y colaboradores, cuando la cobertura citológica basal es del 30 %, aumentar la cobertura con la pesquisa una sola vez, rinde los mismos beneficios que realizar varias pesquisas a ese mismo nivel de cobertura, y puede ser muy costo-efectivo. Con un presupuesto fijo, se evitan más casos aumentando la cobertura y realizando la pesquisa una sola vez que aumentando la frecuencia de pesquisa a un mismo número de mujeres (77). “La participación infrecuente o la no participación en los programas de pesquisa, es una barrera importante para reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino” (12). La incorporación de otras pruebas más sensibles y específicas que la citología, como la detección de VPH, permitiría disminuir la

incidencia de cáncer de cuello uterino con aumentos limitados de la cobertura (12), especialmente si se utiliza en grupos de alto riesgo para desarrollar esta neoplasia.

Se hace necesario eliminar algunas barreras que inciden sobre la baja cobertura de la pesquisa citológica, como el costo, trabajos con horarios inflexibles, dificultad para el transporte a centros de salud, crianza de los hijos, desconocimiento, temor al dolor, vergüenza, entre otros (78). Se debe facilitar a este grupo de población la pesquisa a través de diferentes modalidades como IVAA y detección de VPH de muestra obtenida por autotoma.

Se han propuesto varias estrategias para aumentar la cobertura, Sankaranarayanan y colaboradores (79), lograron aumentar la convocatoria hasta un 70 % durante el programa de pesquisa en India con IVAA, debido a varios factores, entre los cuales destaca: “proveer educación acerca del cáncer de cuello uterino, invitaciones personales para la pesquisa, clínicas locales, pesquisa de buena calidad y tratamientos sin costo”. Otra estrategia que se ha utilizado para aumentar la cobertura, y que ha resultado tener alta efectividad, que ya se ha comentado, es la toma de la muestra por la misma paciente (autotoma) para detección de VPH, pues es útil en zonas con acceso limitado a la atención sanitaria, disminuye los costos por atención médica, su aceptabilidad es mayor y elimina la necesidad de exámenes clínicos y rompe barreras culturales. Esta estrategia, debido a lo anteriormente expuesto, pudiera ser una alternativa para mejorar la cobertura en algunas zonas geográficas con acceso limitado a servicios médicos y así disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino (80).

En un estudio aleatorizado y controlado, realizado en México, la detección de VPH por autotoma, comparado con citología convencional, tuvo una sensibilidad relativa 3,4 veces mayor que la citología para la detección de NIC 2 + (11). En un metaanálisis realizado por Arbyn y colaboradores en 2014 (81), la sensibilidad y especificidad de la autotoma para detección de VPH y pesquisa de NIC 2 + es menor que cuando la muestra la toma personal calificado; sin embargo, en el estudio IMPROVE (82), un estudio aleatorizado, pareado y de no inferioridad, se evidenció que la detección de VPH por autotoma y por citología convencional, tienen sensibilidad y especificidad similar para la detección de NIC 2 + y NIC 3 +, por lo que pareciera que la autotoma podría sustituir de forma eficiente a la citología en la detección de las lesiones

preinvasivas de cuello uterino. En el metaanálisis realizado por Arbyn y colaboradores en 2018 (83), también se evidenció que las muestras por autotoma para detección de VPH analizadas por Reacción en cadena de polimerasa (Polymerase chain reaction-PCR) eran tan sensibles como las muestras tomadas por clínicos para detectar NIC 2 + o NIC 3 +, aunque las analizadas por técnicas de amplificación de señal, eran un 14 % menos sensibles que las muestras de los clínicos; asimismo, la especificidad para excluir NIC 2 + y NIC 3 +, era 2 % menor con PCR y 4 % con pruebas con técnicas de amplificación entre las muestras de autotoma y las de los clínicos, por lo que recomiendan el procesamiento por PCR en el caso de la autotoma. En un ensayo realizado por Rohner y colaboradores (78), se comparó la detección de VPH por autotoma, por personal de salud y en orina, en relación con la detección de NIC 2 +, encontrándose una sensibilidad igual entre la autotoma y la toma por personal entrenado del 94 %, y de 80 % para la detección en orina, con una especificidad de 38 % para la detección por personal y en orina y del 30% para la detección por autotoma, por lo que la detección de infección por VPH por autotoma y en muestra de orina, pudieran considerarse como opciones de pesquisa.

En general, la autotoma es tan buena estrategia para la detección de lesiones preinvasoras como la toma de muestra por un personal entrenado, asimismo, la determinación de VPH por autotoma, comparado con la determinación de VPH por muestra clínica o citología convencional, ha resultado más costo-efectiva según un metaanálisis realizado por Mendes y colaboradores (2). Según Goldie y colaboradores, la detección de VPH por autotoma una vez en la vida es la forma de pesquisa más costo-efectiva, inclusive cuando se compara con la visualización directa del cuello con ácido acético (21). Se ha determinado que una sola ronda de detección de VPH con autotoma puede reducir a lo largo de la vida la incidencia de cáncer de cuello uterino en un 40 %, por lo que se recomienda en países con recursos limitados, evaluando mujeres por encima de los 35 años y así poder realizar la pesquisa de todas las mujeres al menos una vez en la vida (84,85).

La autotoma para detección de VPH en mujeres mayores de 30 años entonces, puede rendir mayores beneficios que la toma de citología por parte de personal entrenado, porque logra un aumento de la cobertura y de esta manera mejora la detección y tratamiento de pacientes con lesiones preinvasoras de cuello uterino. En el metaanálisis realizado por Arbyn y colaboradores (83) se evidenció que la mayor

participación de mujeres que no han estado en programas de pesquisa se produce con la entrega directa del kit de autotoma a la paciente. Además, el uso de la autotoma permite la incorporación de un trabajador social sin que sea necesaria la presencia de un trabajador de la salud, lo cual es muy oportuno en regiones rurales o en zonas dentro de los centros urbanos sin centros de salud cercanos. Igualmente, una sola persona está en capacidad de recolectar un número mayor de muestras que el número de muestras que es capaz de tomar un personal de salud al realizar un examen ginecológico a cada paciente. Sin embargo, en regiones donde la pérdida de seguimiento de la paciente alcanza el 60 %, la visualización con ácido acético es más efectiva a pesar de su menor sensibilidad; la desventaja es que este método de pesquisa requiere un personal entrenado y hay mucha variabilidad interobservador y mayor número de falsos positivos (77). En el caso del diseño de pesquisa con detección de VPH por autotoma, como en todos los tipos de pesquisa, se debe garantizar el seguimiento y tratamiento ulterior, como se ha destacado como parte fundamental del programa de prevención de cáncer cervical, de las pacientes con pruebas positivas.

Según una investigación realizada por Sowjanya y colaboradores en 2009 (86) en pueblos perimetrales del estado de Pradesh, la autotoma ha permitido aumentar la cobertura hasta en un 20 % al ofrecerle a la mujer la toma de la muestra en su propia casa, evitando las barreras generadas por motivos culturales o personales que limitan la atención ginecológica suministrada por personal masculino, como se evidenció en un estudio realizado en India. En un trabajo realizado en la población de Jujuy en Argentina por Arrossi y colaboradores en 2015 (87), se comparó la cobertura entre dos grupos de población: un grupo que era visitado por trabajadores sociales y se les ofrecía la autotoma para detección de VPH y otro grupo que era convocado por trabajadores sociales para acudir a la clínica de pesquisa cervical. En este estudio se encontró que la cobertura con la autotoma era cuatro veces mayor que la cobertura en la clínica de pesquisa cervical, por lo que los autores consideran que esta es una estrategia efectiva para aumentar la cobertura en zonas con baja participación de pacientes en los programas de pesquisa cervical.

En un metaanálisis realizado por Yeh y colaboradores en 2019 (88), el esquema de detección de VPH por autotoma que tiene mayor impacto en el aumento de cobertura, es el ofrecimiento de la toma de muestra casa por casa, por trabajadores sociales, al

compararlo con envío de muestra por correo o en las farmacias cercanas. En algunas poblaciones rurales en Venezuela, especialmente en las poblaciones indígenas, existe resistencia a la realización del examen ginecológico, y en otras regiones, es difícil el acceso a centros de salud que ofrezcan programa de pesquisa cervical, por lo que la autotoma permitiría la evaluación de estas mujeres y así aumentar la cobertura en las zonas con mayor incidencia de cáncer cervical. La efectividad de la autotoma para detección de VPH recae sobre varios aspectos programáticos, al igual que cualquier esquema o programa de pesquisa, que incluyen la entrega y transporte de las muestras, la adecuada referencia y tratamiento de las pacientes con resultados anormales. Aproximadamente, 11 % de las pacientes que se les realizará la pesquisa, tendrán un examen positivo para VPH y un porcentaje menor requerirá una evaluación ulterior y tratamiento si presentaran alguna lesión que lo amerite (87).

Igualmente, se ha evaluado cual es la frecuencia más eficaz de pesquisa. Según Sasieni y colaboradores (89), la frecuencia de la pesquisa puede ajustarse de acuerdo con grupos de edad, debido a que no hay beneficio evidente en someter a todas las pacientes al mismo intervalo. Por lo que recomiendan: comenzar la pesquisa citológica a los 25 años cada 3 años hasta los 49 años, luego cada 5 años hasta los 64 años y realizar citología en mayores de 65 años sólo en aquellas que no se hayan realizado una citología desde los 50 años o tengan antecedentes de patología cervical. En el caso de la pesquisa con detección de VPH, se iniciaría a los 30 años y la frecuencia sería cada 5 años. De esta manera, se garantiza una protección mayor del 80 % en todos los grupos de edad para desarrollar cáncer de cuello uterino en el intervalo. La Organización Mundial de la Salud, en sus lineamientos para la pesquisa y tratamiento de las lesiones preinvasoras del cuello uterino (90), recomienda comenzar la pesquisa a los 30 años y enfocar la pesquisa en las mujeres entre los 30 y 49 años como población prioritaria, aunque sea una sola citología en la vida de la mujer. La frecuencia de la pesquisa puede ser cada 3 a 5 años en pacientes con citología o IVAA negativas, y cada 5 años con detección de VPH negativa. La pesquisa frecuente, no solo aumenta los costos, sino que incrementa el porcentaje de detección y tratamiento de lesiones de bajo grado que remitirían espontáneamente en ausencia de una detección por pesquisa (14,72), por lo que debe evitarse como estrategia para disminuir el sobrediagnóstico y sobretratamiento que recargaría el programa de prevención de cáncer cervical haciéndolo menos preciso.

4. Tratamiento de las lesiones preinvasoras y del cáncer de cuello uterino.

El manejo de las lesiones preinvasoras del cuello uterino varía según el grado histológico y la edad de la paciente. Según el consenso venezolano de diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino (91), las pacientes con NIC 1 o LIEBG, debido a su alto porcentaje de regresión, no se tratan, sino que se observan cada 6 meses con citología y colposcopia. Aunque pueden tener un seguimiento anual sin aumento de la progresión en este intervalo. Las pacientes con LIEAG, NIC 2 y 3, a excepción de las pacientes embarazadas, se les realiza conización con asa de radiofrecuencia para descartar una lesión invasora, quedando la paciente tratada si la lesión es preinvasora. En el caso de adenocarcinoma in situ diagnosticado por conización, se recomienda histerectomía en pacientes con paridad completa, como con asa en pacientes menores de 25 años y postergar el tratamiento al post-parto en las mujeres embarazadas.

En el caso del cáncer de cuello uterino, según el consenso venezolano de cáncer de cuello uterino y las guías NCCN, el tratamiento depende del estadio de la enfermedad (91,92):

- Estadio IA1 sin invasión linfovascular: conización con asa o en frío en pacientes con deseos de fertilidad, asegurando márgenes libres (al menos 3 mm). Histerectomía extrafascial (Tipo A de Kuerleu-Morrow) abdominal en pacientes con paridad completa.
- Estadios IA1 con invasión linfovascular y IA2: histerectomía tipo III (Tipo C de Kuerleu-Morrow) con linfadenectomía pelviana, con conservación de ovarios y trasposición fuera de la pelvis en pacientes jóvenes o con deseos de fertilidad. En pacientes con deseos de fertilidad se realiza traquelectomía radical con disección ganglionar pelviana, con o sin disección ganglionar paraaórtica.
- Estadios IB1 a IIA1: histerectomía tipo III (Tipo C de Kuerleu-Morrow) con linfadenectomía pelviana, con conservación de ovarios con trasposición fuera de la pelvis en pacientes jóvenes o con deseos de fertilidad. En pacientes con contraindicación quirúrgica o que no deseen cirugía se puede realizar radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia concurrente con

esquemas a base de platino. En pacientes con deseos de fertilidad en IB1 y en algunas pacientes con estadios IB2 se realiza traquelectomía radical con disección ganglionar pelviana, con o sin disección ganglionar paraaórtica. El abordaje ganglionar puede ser realizado con ganglio centinela. No es posible realizar cirugía preservadora de fertilidad en el estadio IIA1.

- Estadios IB3, IIA2, IIIA, IIIB, IIIC1 y IVA: radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia concurrente con esquemas a base de platino.
- Estadios IIIC2: radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia concurrente con esquemas a base de platino, más radioterapia extendida a campos paraaórticos. En pacientes con enfermedad voluminosa paraaórtica puede considerarse solo quimioterapia.
- Estadios IVB: con metástasis a distancia susceptible de resección, puede considerarse la cirugía local y radioterapia externa con o sin quimioterapia concurrente a base de platino. En pacientes con enfermedad a distancia no susceptible de resección o tratamiento local, quimioterapia sistémica y tratamiento paliativo.

5. Modelos de simulación matemática

Un modelo de simulación matemática es una representación de la realidad bajo diferentes escenarios, calculando numéricamente las ventajas o desventajas estadísticas de cada uno y comparándolos entre sí. Los modelos de simulación matemática se están utilizando con mucha frecuencia en evaluaciones sanitarias por las ventajas que ofrecen en muchos ámbitos de la medicina. Los modelos de simulación matemática aplicados a salud “tienen la habilidad de integrar los mejores datos biológicos, epidemiológicos y económicos, simular la carga de enfermedad en poblaciones y hacer proyecciones en el largo plazo sobre los riesgos y beneficios de las diferentes estrategias” (39). El uso de modelos de simulación facilita la toma de decisiones con un mínimo de esfuerzo y en menor tiempo, lo cual supone una ventaja importante cuando corresponde diseñar estrategias en el corto plazo (93). Permite igualmente extrapolar los resultados obtenidos en ensayos clínicos de las nuevas tecnologías que tengan buenos niveles de evidencia, para evaluar su posible aplicación a gran escala (2,16), con la introducción de diferentes opciones a ser

tomadas en cuenta para predecir el impacto de las alternativas.

En el caso específico de la pesquisa de cuello uterino, el uso de modelos de simulación es muy útil e imprescindible, debido a que es muy difícil realizar un ensayo clínico que aporte información suficiente para una enfermedad que requiere un seguimiento de un gran número de mujeres por décadas para poder tener resultados concluyentes (84). Actualmente, hay disponibles muchos métodos de pesquisa para cáncer de cuello uterino, en diferentes combinaciones posibles de edades e intervalos, por lo que el uso de modelos matemáticos permite combinar diferentes estrategias que en tiempo real consumirían mucho tiempo y recursos si se validaran en ensayos clínicos (62).

Los modelos matemáticos para la evaluación económica en el ámbito sanitario permiten el análisis de la evidencia clínica, información proveniente de ensayos clínicos, registros médicos, análisis observacionales y otros, en combinación con el análisis de costos provenientes de fuentes económicas reales, para generar resultados que serán tomados en cuenta para tomar decisiones con respecto a políticas sanitarias (94). Según ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), un modelo de evaluación sanitaria se define como una metodología analítica que considera ciertos eventos en una población en el tiempo, basado en datos obtenidos de fuentes primarias o secundarias, con el propósito de estimar los efectos en la salud y en los costos de una intervención. Estos modelos de costo-beneficio tienen como objetivo ayudar en la toma de decisiones (94).

Desde 1950, se han utilizado los modelos de microsimulación como método de evaluación de políticas sociales simulando su efecto en un contexto específico (95). Los modelos de microsimulación comenzaron a aplicarse específicamente en el área sanitaria a partir de 1985, cuando Habbema y colaboradores (96) diseñaron *Microsimulation Screening Analysis* (MISCAN) para evaluar el efecto de la pesquisa de cáncer sobre la morbilidad y mortalidad (Figura 5). Este programa de computación se basó en la microsimulación o la simulación de Monte Carlo. El programa comienza simulando un gran número de historias de vida individuales con diferentes variables según la epidemiología y la historia natural de la enfermedad que se está evaluando, calculando el número de vidas y horas de vida perdidas debido a la enfermedad. Posteriormente, estas mismas historias son sometidas a diferentes variables de intervención como diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad, en las

diferentes etapas y considerando otros tipos de variables, y se evalúa el impacto de la intervención sobre el curso y desenlace de la enfermedad, tanto si es positivo o negativo el cambio después de la intervención. En el caso de la pesquisa de cáncer, se evaluaron los años de vida y las vidas ganadas como consecuencia de la intervención, los años de vida sin enfermedad o con enfermedad, producto de la intervención, así como los falsos positivos, falsos negativos, etc.(96).

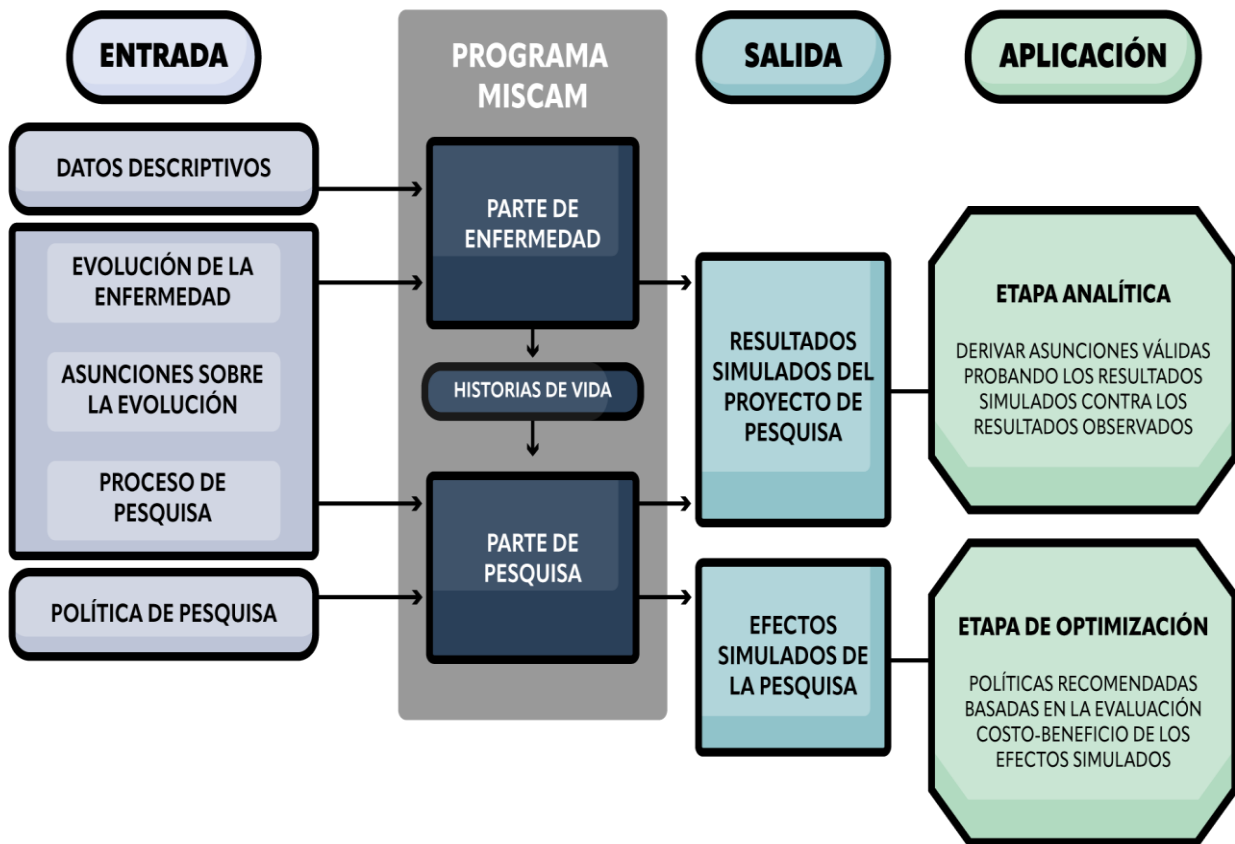


Figura 5. Propuesta de MISCAN para cáncer de cuello uterino y de mama (96).

Los modelos de simulación tienen dos componentes: el modelo de historia natural, que describe el proceso natural de una enfermedad, es decir, lo que sucede cuando no hay ninguna intervención que altere el curso natural de la enfermedad, y el modelo de intervención, que es la simulación del proceso de enfermedad luego de la intervención, es decir, la evaluación del impacto que tiene la intervención observada sobre la historia natural de determinada enfermedad (95). La comparación de ambos permite concluir si la intervención es beneficiosa en términos de interrumpir la historia natural de la

enfermedad en un momento y población determinados evitando su avance o desarrollo.

La principal ventaja de los modelos de simulación es que permite evaluar diferentes escenarios diagnósticos y terapéuticos basados en la evidencia existente, que permiten predecir el impacto tanto en prevención como en terapéutica sin necesidad de realizar estudios clínicos masivos con el consecuente uso de recurso humano y económico, en un intervalo de tiempo prolongado. El objetivo final de los modelos de simulación es, en el ámbito de la salud, brindar información valiosa para la toma de decisiones con respecto a políticas sanitarias, tipo y frecuencia de pesquisa, diagnósticos y tratamientos más costo-efectivos, entre otras cosas.

Para el desarrollo de los modelos de microsimulación, es necesario seguir los siguientes pasos (95,97):

- Identificar el número fijo de estados de la enfermedad con sus características.
- Especificar las reglas de transición entre los diferentes estados de salud o enfermedad basados en la historia natural de la patología.
- Definir la amplitud de los ciclos: meses, años, décadas, etc.
- Especificar los parámetros del modelo para establecer qué valores van a determinar la transición de un estado a otro: probabilidades de transición, costos, utilidades.
- Resolver la simulación determinada por el modelo, por ejemplo, con simulación de Montecarlo.

La población a simular puede representar una población particular o una cohorte específica de la población. La evaluación del modelo consiste en su validación, para saber si es consistente con datos no usados en la calibración (validación externa), la realización de un análisis de sensibilidad, donde se realiza una estimación y presentación de los resultados del modelo bajo varios escenarios, y la comparación entre diferentes modelos calibrados con los mismos datos (95).

Los modelos deben seguir varios criterios para garantizar su calidad, entre los que destacan (94):

- Estructura del modelo: los datos utilizados y los resultados obtenidos deben ser relevantes con respecto a la perspectiva de la decisión de la evaluación económica. La estructura debe ser coherente tanto con la teoría de la condición médica modelada, como con la evidencia disponible con respecto a la relación causal entre las variables utilizadas, para lo cual se utilizan datos reales obtenidos de la literatura o de opinión de expertos en el área. Los estados de salud deben coincidir con el proceso de la enfermedad que se está modelando, basados en la historia natural de la enfermedad, que se debe conocer. Cuando la transición entre estados depende de eventos o estados anteriores, esta dependencia debe estar reflejada en el modelo. Los estados no deberían ser omitidos por falta de datos. La inclusión de subdivisiones en los diferentes estados debe estar basada en su importancia clínica, su relación con la mortalidad o calidad de vida o preferencia del paciente. La estructura debe ser lo más simple posible, teniendo en cuenta lo esencial del proceso de la enfermedad y las intervenciones. Las opciones y estrategias no deben limitarse solo a las que tengan alguna evidencia derivada de estudios clínicos. Es importante tener en cuenta la heterogeneidad de la población a incluir en el modelo. El límite del tiempo del modelo debe ser lo suficientemente largo como para lograr resultados acordes con la enfermedad y la intervención propuesta.
- Manejo de los datos:
 - a. Identificación de los datos: deben realizarse revisiones sistemáticas de la literatura para las variables a utilizar en el estudio. Los rangos de los parámetros deben ser tomados en cuenta. Especificación de distribuciones de probabilidad para parámetros de entrada basados en muestreo incierto y/o variaciones entre estudios pueden ser incorporados en el análisis formal de sensibilidad probabilística. La exclusión de fuentes de datos debe ser justificada, toda la evidencia, incluso la que no alcance significancia estadística debe ser incorporada. También son válidas las opiniones de expertos en el área a simular en la incorporación de variables para el modelo.

- b. Modelaje de datos: son los pasos matemáticos requeridos para transformar observaciones empíricas en formas útiles para el modelo de toma de decisiones.
 - c. Incorporación de los datos: las unidades de medida y los intervalos deben ser constantes durante todo el modelo. Puede usarse simulación determinista y simulación probabilística.
- Validación: los modelos deben ser sujetos a una exhaustiva validación interna, entre modelos y validación externa.

Uno de los modelos más utilizados en la evaluación de tecnología sanitaria, es el método de Markov, que tiene la ventaja de representar matemáticamente los datos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad de una forma rigurosa y a la vez sencilla de entender. Los cálculos matriciales pueden ser realizados por programas como Excel, Data-TreeAge o R-Studio. La desventaja del método es que no tiene memoria, lo que se conoce como la asunción markoviana. También es necesario disponer de información válida para rellenar su contenido, por lo que la calidad depende de la rigurosidad de los parámetros que se hayan introducido, entonces la falta de datos podría generar un serio problema de validez del modelo (98).

Estos modelos, “son especialmente útiles para la representación matemática de las enfermedades que cursan con estados de salud que cambian en el tiempo y que representan eventos debidos a la exposición a riesgos” (98). El modelo avanza en el tiempo a través de incrementos de los llamados ciclos de Markov, que son intervalos de tiempo fijos donde se pueden producir las transiciones según las probabilidades de transición. Hay algunos estados en los que no hay transición posible, como la muerte, y se denominan estados absorbentes. El modelo se extiende hasta que todos los individuos alcanzan el estado absorbente o el horizonte temporal del estudio. Los modelos de Markov se denominan deterministas cuando los parámetros se introducen como valores fijos. En estos modelos se realiza un análisis de sensibilidad para analizar la influencia de la incertidumbre y “el análisis de sensibilidad probabilístico se basa en cientos o miles de simulaciones variando en cada una los valores de los parámetros de forma aleatoria empleando distribuciones estadísticas de probabilidad”.

Posteriormente, se realiza una evaluación económica de los resultados de cada una

de las alternativas utilizadas, lo que permite calcular la Razón coste-efectividad incremental (RCEI). La fórmula de RCEI es $C_A - C_B / E_A - E_B$, siendo C_A y E_A el coste y la efectividad de la alternativa objeto de estudio y C_B y E_B la alternativa estándar de comparación (97,98).

Objetivos generales y específicos

1. Objetivo general:

Comparar un programa de pesquisa mixta (detección de VPH por autotoma a mujeres con alto riesgo de cáncer de cuello uterino y citología convencional al resto de las mujeres) con el programa de pesquisa citológica exclusiva actual, utilizando el modelo de simulación de Markov en una cohorte de mujeres de la población venezolana para estimar su impacto en la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Venezuela.

2. Objetivos específicos:

- Evaluar la costo-efectividad de la realización de pesquisa con detección por VPH en comparación con no realizar ninguna pesquisa a través de la microsimulación con modelo de Markov.
- Evaluar la costo-efectividad de la realización de pesquisa con citología exclusiva en comparación con no realizar ninguna pesquisa a través de la microsimulación con modelo de Markov.
- Evaluar la costo-efectividad de la realización de pesquisa mixta en comparación con la pesquisa citológica exclusiva a través de la microsimulación con modelo de Markov.
- Evaluar la costo-efectividad de la realización de pesquisa con detección por VPH en comparación con la pesquisa con citología exclusiva a través de la microsimulación con modelo de Markov.

- Comparar la pesquisa mixta y la pesquisa citológica exclusiva en relación con la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Venezuela, a través de la microsimulación con modelo de Markov.
- Comparar la pesquisa mixta y la pesquisa citológica exclusiva en relación con los años de vida ajustados por calidad (AVACs), a través de la microsimulación con modelo de Markov.

MÉTODOS:

Tipo de estudio: análisis de costo-efectividad basado en modelo de simulación dinámico por computadora mediante la evaluación de una cohorte de la población venezolana (99).

Población y muestra: Se realizó un análisis aplicado a los grupos de población de la cohorte a simular. Se evaluó una cohorte de 248.988 mujeres (que corresponde a la población de 15 años en Venezuela según el censo de 2011) por un periodo de 100 años, esto para garantizar que toda la cohorte haya muerto al final de la simulación. Del total de mujeres, 9.213 de ellas son las pertenecientes a los municipios considerados de alto riesgo, que tienen una tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino mayor de 50 por 100.000 mujeres/año.

Los estados y municipios considerados de alto riesgo son: Amazonas: municipio Autana (Isla Ratón); Anzoátegui: municipios Fernando de Peñalver (Puerto Píritu), Francisco del Carmen Carvajal (Valle de Guanape), Píritu (Píritu) y Sir Arthur McGregor (El Chaparro); Apure: municipios Biruaca (Biruaca), Rómulo Gallegos (El Orza); Barinas: municipios Bolívar, Sosa; Bolívar: municipio Padre Pedro Chien; Carabobo: municipio Miranda; Cojedes: municipio Girardot; Delta Amacuro: municipios Casacoima (Sierra Imataca), Pedernales (Pedernales), Tucupita (Tucupita); Distrito Capital: parroquia San José; Falcón: municipio Unión; Guárico: municipios Chaguaramas, Las Mercedes, Santa María de Ipire; Mérida: municipios Andrés Bello, Guaraque, Julio César Salas, Tulio Febres Cordero, Zea; Sucre: municipios Cajigal, Libertador, Mariño, Mejía, Valdez; Táchira: municipios Guasimos, Panamericano, Sucre, San Judas Tadeo; Trujillo: municipio Carache, José Felipe

Márquez Cañizales, Miranda, Pampanito; La Guaira: Parroquia Caraballeda, Parroquia La Guaira; Yaracuy: municipio Sucre; Zulia: municipio Jesús María Semprún, Rosario de Perijá. Un total de 43 municipios de 18 estados del país.

Para poder evaluar si la pesquisa mixta, es decir, detección de VPH en poblaciones de alto riesgo para cáncer de cuello uterino y citología exclusiva en el resto de la población, es más conveniente que la pesquisa con citología solamente, la cohorte fue comparada en dos escenarios:

- Escenario 1 donde se realiza la toma de citología cada 3 años a todas las pacientes pertenecientes a la cohorte, este es el escenario de solo citología que es la estrategia actual de pesquisa recomendada por el Ministerio del Poder Popular para la Salud; este escenario se comparó con el escenario 2.
- Escenario 2, en el cual la cohorte será dividida en dos subgrupos: un subgrupo perteneciente a la ubicación geográfica de alto riesgo para cáncer de cuello uterino a quienes se les simulará la detección de VPH cada 5 años y un subgrupo perteneciente a la población geográfica de bajo riesgo para cáncer de cuello uterino, a quienes se les simulará la toma de citología cada 3 años, conformando de esta manera el escenario de pesquisa mixta.

Entonces, del total de la cohorte que son 248.988 mujeres, en el escenario de pesquisa mixta se incluirá la suma del subgrupo de mujeres de alto riesgo (9.213 mujeres), a quienes se le simulará con detección de VPH por autotoma cada 5 años, y, el subgrupo de 239.775 mujeres de la cohorte que son las de bajo riesgo, donde se simulará la toma de citología cervical cada 3 años. La comparación se hará con el escenario 1 de citología sola, que incluye el total de la cohorte (248.988 mujeres), con una pesquisa citológica exclusiva cada 3 años.

Operacionalización de las variables:

Para construir los modelos se utilizaron datos epidemiológicos sobre cáncer de cuello uterino obtenidos de la Dirección de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud del año 2015 y de datos de cáncer de cuello uterino y lesiones preinvasoras de la población latinoamericana y mundial obtenidos de la bibliografía. Los datos sobre

sensibilidad de las pruebas, costos de la pesquisa y del tratamiento, fueron obtenidos de los datos disponibles a nivel regional y mundial y de la opinión de expertos nacionales dedicados a la pesquisa y tratamiento del cáncer de cuello uterino. La revisión de la literatura se realizó en las bases de datos y publicaciones PUBMED y LILACS.

El modelo que se utilizó para realizar la simulación fue obtenido del modelo de historia natural del cáncer de cuello uterino de Myers y colaboradores, que es el modelo que regularmente se utiliza para hacer las simulaciones matemáticas en cáncer de cuello uterino en la literatura (15) (Figura 6).

En el diseño de los modelos de simulación, es necesario enmarcar a la población dentro de las características que van a limitar el modelo. En el modelo llevado a cabo en este estudio, se consideraron las siguientes suposiciones:

- Todas las mujeres ingresan a los 15 años y no tienen infección por VPH, es decir, son VPH negativas.
- Todos los casos de cáncer cervical son causados por tipos de VPH de alto riesgo.
- La regresión completa de las lesiones sólo es posible en casos de infección por VPH, LIEBG y LIEAG (lesiones preinvasoras).
- El cáncer de cuello uterino invasor estadios 1, 2, 3 ó 4 no tiene probabilidad de regresión.
- Las pacientes con lesiones de bajo grado (LIEBG) no reciben tratamiento, pero son sometidas a exámenes de pesquisa, tanto de citología como detección de VPH según el grupo a que pertenezcan, más frecuentemente que las pacientes con pruebas negativas durante la pesquisa.
- La pesquisa permite hacer la detección de lesiones de alto grado (LIEAG) y tratar la lesión para evitar su progresión a cáncer invasor de cuello uterino.

Este modelo así diseñado permite simular la enfermedad neoplásica cervical y evaluar el impacto de las diferentes opciones de pesquisa en el tiempo en la cohorte evaluada

en los diferentes escenarios y hacer comparaciones ulteriores de los diferentes grupos de población.

Para la realización de la simulación matemática se utilizó el programa *TreeAge® Pro Healthcare 2022* que permite elaborar modelos de Markov, realizar análisis y tiene la posibilidad de exportar los datos a Excel para poder agrupar y comparar los resultados.

Para la realización de este trabajo de investigación, se utilizó un modelo de Markov, adaptado a la realidad venezolana gracias a los datos epidemiológicos de la cohorte seleccionada, que simula la historia natural del VPH oncogénico en el cáncer de cuello uterino y el efecto de los diferentes tipos de pesquisa durante toda la vida de la cohorte evaluada, con ciclos anuales comenzando a los 15 años hasta los 100 años, para garantizar que toda la cohorte haya muerto al finalizar la simulación. Cada mujer va pasando por diferentes estados de salud bien definidos, con diferentes probabilidades de paso entre estos estados, determinados por la probabilidad de infección por VPH y progresión o regresión entre las diferentes condiciones de salud relacionadas con lesiones cervicales, hasta su muerte, que puede ser por cáncer de cuello uterino o por otra causa.

Los diferentes estados de salud incluidos según la historia natural del cáncer de cuello uterino (estados de Markov) son:

- Sana
- Infección por VPH
- Lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG)
- Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG)
- Cáncer de cuello uterino estadio 1
- Cáncer de cuello uterino estadio 2
- Cáncer de cuello uterino estadio 3
- Cáncer de cuello uterino estadio 4
- Muerte por cáncer de cuello uterino
- Superviviente de cáncer de cuello uterino
- Muerte por otra causa.

Las probabilidades de transición entre los diferentes estadios de Markov se muestran

en la tabla 5.

Los costos incluidos en el modelo pueden apreciarse en la siguiente tabla y fueron calculados en dólares de E.E.U.U. (Tabla 6). Estos costos fueron calculados por año: en el caso de la pesquisa con citología, el costo relacionado con la realización de una citología cada 3 años en la paciente sana, y en el caso de la detección de VPH, el costo de la prueba de detección de ADN para VPH cada 5 años en la paciente sana, ambos costos prorrateados anualmente.

En las pacientes con infección por VPH y LIEBG, la realización de ambas pruebas, citología y detección de VPH es anual. En el caso de las pacientes con LIEAG y cáncer de cuello uterino, los costos están relacionados con el tratamiento que varía según el estadio del cáncer.

En la siguiente tabla (Tabla 7), se aprecia el efecto de la pesquisa y del tratamiento en cuanto a la progresión de la enfermedad que fueron utilizados en las diferentes simulaciones, dependiendo de la sensibilidad de la citología y la detección de infección por VPH. Las transiciones donde tiene efecto la detección por la pesquisa van desde el estado de LIEAG al estado de cáncer de cuello uterino estadio 1, asumiendo que todos los casos detectados van a ser tratados y considerando que la eficacia del tratamiento es 94,4% (100).

Por último, la tabla de las utilidades que fueron incluidas en el modelo para realizar la simulación de Markov (Tabla 8), considerando 1, como el estado que no afecta la calidad de vida y menor de 1 según el estado relacionado con cáncer.

Los beneficios y los costos en este estudio tuvieron un descuento del 3 % que es la tasa que se utiliza en la mayoría de los estudios relacionados, pero puede ser del 1 al 5 %. El descuento es necesario tomarlo en cuenta debido a que no se incurre en los costos en el momento, si no que éstos se distribuyen a lo largo del tiempo.

El gráfico resultante es un árbol de Markov que con el programa *TreeAge* permite hacer todos los cálculos. Se puede ver parte del árbol en la figura (Figura 7).

La costo-efectividad de una estrategia se calcula a través de la razón costo-efectividad incremental (RCEI), que es la razón de inversión en dólares E.E.U.U. por cada año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado (99).

Las fórmulas para el cálculo de RCEI son

$$RCEI = \frac{CA - CB}{EA - EB}$$

C_B = costo de la alternativa estándar.

E_B = efectividad de la alternativa estándar

C_A = costo de la alternativa en estudio.

E_A = efectividad de la alternativa en estudio

Para el análisis de costo-efectividad, se utiliza la comparación con el producto interno bruto (PIB) de un país, metodología que ha sido promovida por el proyecto *World Health Organization's Choosing Interventions that are Cost-effective* (WHO-CHOICE) de la Organización Mundial de la Salud (100). Una estrategia se considera costo-efectiva cuando su RCEI es menor que la suma de tres veces el PIB *per capita* y es altamente costo-efectiva cuando es menor que el PIB *per capita*. Si su RCEI es mayor que tres veces el PIB *per capita*, no se considera costo-efectiva. El producto interno bruto *per capita* utilizado en el modelo es \$1.627,35, que es el PIB *per capita* de Venezuela para el año 2021 (101).

Los resultados fueron analizados según los siguientes parámetros (99):

Se realizó un análisis de efectividad donde se evaluó la diferencia de los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs) en inglés *Quality Adjusted Life Years (QALYs)*, que es un índice que combina la supervivencia con calidad de vida a partir de una intervención sanitaria. El resultado puede ser 1 en el caso de estado de salud perfecto, 0 en caso de muerte, y negativo en condiciones peores que la muerte, como enfermedades crónicas con dolencias persistentes y pobre calidad de vida.

También se realizó un análisis de costos donde se evaluó la diferencia de los costos y análisis de costo-efectividad o costo-utilidad donde se evaluó el costo por AVAC ganado (RCEI) comparando: pesquisa con citología vs no pesquisa, pesquisa con VPH vs no pesquisa y pesquisa con citología vs pesquisa con VPH. Para ello, se realizó el análisis determinístico para obtener un resultado fijo y el análisis de sensibilidad determinístico, modificando una variable por análisis. Finalmente, se realizó el análisis probabilístico de Montecarlo para comparar la pesquisa citológica con la pesquisa mixta (Escenarios 1 y 2) en la cohorte de mujeres de 15 años.

RESULTADOS

Análisis de efectividad:

Se compararon las diferentes pruebas de pesquisa, es decir, la detección de VPH y la citología, con respecto a la no realización de pesquisa y también ambas pruebas entre sí. Los AVACs sin pesquisa son 13,99 años, con pesquisa citológica son 14,03 años y con pesquisa con detección de VPH son 14,05 años. Siendo mayores los AVACs en el caso de la pesquisa con VPH, con 0,02 AVACs de ventaja, seguido de la pesquisa citológica, con 0,04 AVACs de ventaja al compararlo con no hacer pesquisa (Tabla 9 y Figura 8).

Análisis de costos y de costo-efectividad:

En el análisis de costos, los resultados obtenidos muestran que el costo de no realizar pesquisa es de \$741,83, el costo de la pesquisa citológica cada 3 años durante la vida de la mujer es de \$701,14 y el costo de la pesquisa con detección de VPH cada 5 años es de \$562,33 (Tabla 9 y Figura 8). Esto da lugar a un ahorro de costos de \$40,69 al realizar pesquisa citológica y de \$179,5 con pesquisa con detección de VPH al comparar con no realizar ninguna pesquisa.

En el análisis de costo-efectividad se compararon la pesquisa con detección de VPH vs ninguna pesquisa, la pesquisa con citología vs ninguna pesquisa, y la pesquisa con citología vs la pesquisa con detección de VPH.

La pesquisa citológica resultó más costo-efectiva que no hacer pesquisa, con un RCEI de -1.204,57 \$/AVACs y la pesquisa con detección de VPH resultó más costo-efectiva que la pesquisa citológica, RCEI de -8.682,07 \$/AVACs, y que no hacer ninguna pesquisa, con un RCEI de -3.610,82 \$/AVACs.

El beneficio monetario neto (BMN) es mayor con la pesquisa con detección de VPH, \$22.299,8 seguido por la pesquisa citológica \$22.135,05 y el menor BMN lo tiene no realizar ningún tipo de pesquisa, \$22.039,4 (Tabla 10). Según los resultados, tanto la citología como la detección de VPH son altamente costo-efectivas porque están muy por debajo de PIB, siendo más costo-efectiva la detección de VPH como pesquisa.

Análisis probabilístico:

Para realizar el análisis de Montecarlo en la cohorte de 248.888 mujeres, que permite comparar los resultados entre el escenario de citología exclusiva y el escenario de pesquisa mixta (escenario 1 vs escenario 2), para tener los valores de este último escenario, se sumaron los resultados obtenidos del análisis de Montecarlo de cada

uno de los subgrupos (bajo riesgo para cáncer de cuello uterino y alto riesgo para cáncer de cuello uterino).

Al comparar mediante el análisis de Montecarlo el grupo con pesquisa exclusiva con citología y el grupo con pesquisa mixta (citología a pacientes de bajo riesgo y detección de VPH en pacientes de alto riesgo), es decir, escenario 1 vs escenario 2, el costo total de la realización de citología exclusiva en la cohorte evaluada es de \$180.416.454 y la realización de pesquisa mixta es de \$179.148.789, con un ahorro de \$1.267.664,67 con la pesquisa mixta. Los AVACs de la pesquisa de citología exclusiva fueron 3.504.266,81 años y de la pesquisa mixta 3.507.008,07 años, con una ganancia de 2.741,25 años con la pesquisa mixta para la cohorte simulada (Tabla 11).

Análisis de curvas de supervivencia:

Al evaluar el impacto sobre la incidencia de cáncer de cuello uterino y la mortalidad por cáncer de cuello uterino, se hizo un análisis de las curvas de supervivencia. Se encontró que, en las mujeres con pesquisa citológica, hubo un descenso de la incidencia del 1,6 % y de la mortalidad en un 0,2 % al compararlo con no realizar ninguna pesquisa. En las mujeres con pesquisa con VPH el descenso en la incidencia de cáncer de cuello uterino fue del 2,6 % y de la mortalidad por cáncer de cuello uterino de un 0,3 % al compararlo con no realizar pesquisa (Tabla 12). Si se comparan la pesquisa con VPH y la pesquisa citológica, hay una diferencia de 1% en la incidencia y de 0,1% en la mortalidad, que favorece a la pesquisa con detección de VPH.

Al aplicar estos valores a la cohorte de niñas desde los 15 años en la simulación de Montecarlo, encontramos que el grupo de pesquisa mixta evita 507 muertes al comparar con no hacer pesquisa. El grupo de citología sola evita 498 muertes si se compara con no realizar pesquisa. Al comparar los grupos entre sí, la pesquisa mixta evitaría en esta cohorte, 9 muertes más que el grupo de citología exclusiva.

Con respecto a la incidencia, el escenario de pesquisa mixta evitaría 3.569 casos de cáncer de cuello uterino y el escenario de citología exclusiva 3.486 al compararlos con no hacer pesquisa. El escenario de pesquisa mixta evitaría 83 más casos que el escenario de pesquisa con citología exclusiva, en la cohorte estudiada. Si extrapolamos al riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino durante toda la vida que es 3,67 % y 1,26 %, respectivamente (15), el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino en Venezuela tendría una incidencia 39 % menor y la mortalidad sería 25 % menor si se realizara un programa de prevención de cáncer de cuello uterino con pesquisa mixta, comparándolo con no realizar ninguna pesquisa. Si se compara con

la realización de pesquisa citológica exclusiva con la pesquisa mixta, la incidencia y mortalidad sería 1 % menor con ésta última (Tabla 13).

DISCUSIÓN:

Según los resultados de esta investigación en una cohorte de mujeres venezolanas, obtenidos a través del modelo de microsimulación matemática de Markov, realizar una pesquisa mixta (detección de VPH a población de alto riesgo y citología a población de bajo riesgo) dio lugar a una disminución de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino y resultó ser más costo-efectiva que la pesquisa actual con citología exclusiva.

Por otro lado, al comparar la pesquisa con citología exclusiva con la pesquisa con detección de infección por VPH exclusiva en esta misma cohorte de mujeres venezolanas, encontramos que esta última se relaciona con mayor número de AVACs y menos costos (Tabla 8), es decir que, en Venezuela, sería una estrategia más económica y con un número mayor de años de vida de calidad que la actual estrategia utilizada que es la pesquisa con citología exclusiva. Además, al realizar el análisis de la pesquisa con detección de VPH solamente, también resultó más costo-efectiva, pues la RCEI es menor y el beneficio monetario neto es mayor (Tabla 9). Es importante resaltar, que la pesquisa con detección de VPH exclusiva, por ser una prueba de alta sensibilidad, es lo que recomienda la OMS en sus metas para la erradicación del cáncer de cuello uterino como problema de salud pública (7).

Sin embargo, como en Venezuela hasta la fecha de la realización de este estudio, no hay una infraestructura adecuada ni una organización institucional que permita la implantación de una pesquisa poblacional con detección de VPH, se plantea una estrategia que combine tanto la citología como la prueba de VPH en diferentes sectores de la población susceptibles de pesquisa, es decir, la pesquisa mixta. Hemos planteado la pesquisa mixta realizando la citología en regiones del país con baja tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino y detección de VPH en las regiones con alta tasa de mortalidad, para hacer factible una estrategia que se adapte a la infraestructura disponible de laboratorios de biología molecular y también a las condiciones geográficas y socioeconómicas de algunas áreas del país. Cuando se realiza la simulación de una cohorte de mujeres venezolanas comenzando a los 15 años y durante toda la vida de la cohorte, el resultado es que la pesquisa mixta también resulta ser una estrategia menos costosa, con más AVACs (tabla 11) y con una disminución

de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de cuello uterino en la cohorte simulada (tabla 13), como se comentó anteriormente.

La utilización de los modelos matemáticos en la simulación de eventos médicos en poblaciones específicas ha sido recomendada ampliamente porque, si bien no está evaluando directamente el impacto de un método diagnóstico o un tratamiento sobre un paciente o población, permite, utilizando la evidencia disponible, obtener resultados que pueden ser extrapolados a un grupo de pacientes o a una población en específico. Los resultados son rápidos y se ajustan a la realidad, porque utiliza información obtenida de datos epidemiológicos y clínicos reales. Mientras más precisos y confiables sean los datos que se utilizan para alimentar el modelo, más precisos serán los resultados y las recomendaciones derivadas del análisis de los mismos. Estas recomendaciones, que generarán cambios en las políticas sanitarias, darán lugar a un cambio favorable en el aspecto de salud evaluado. Por esta razón, en nuestra investigación nos decantamos por utilizar esta herramienta para evaluar las diferentes estrategias de pesquisa para prevención de cáncer cervical.

Específicamente, en la evaluación de estrategias de prevención en cáncer de cuello uterino, patología que se caracteriza por una larga historia natural desde la infección por VPH, pasando por el desarrollo de lesiones preinvasoras hasta la lesión invasora, es útil la elaboración y uso de modelos de simulación para análisis de decisiones que permitan evaluar los costos y la efectividad de estrategias de prevención primaria y secundaria del cáncer de cuello uterino sin tener que esperar un periodo de tiempo largo y la evaluación en un número importante de mujeres como se hacía en el pasado con los estudios poblacionales (102). En el caso específico de esta neoplasia, realizar una investigación directamente en la población susceptible, comparando dos estrategias de pesquisa, requeriría un gran número de pacientes y su seguimiento por al menos dos décadas para poder llegar a conclusiones definitivas. Los modelos matemáticos de simulación disminuyen los costos inherentes a la realización de la comparación entre diferentes estrategias de pesquisa de forma prolongada en el tiempo y acorta el lapso necesario para llegar a conclusiones que permitan realizar recomendaciones o cambios en las políticas sanitarias.

Este es el primer trabajo que se realiza en Venezuela de costo-efectividad en prevención secundaria en cáncer de cuello uterino utilizando un modelo de Markov. También es el primer trabajo en Venezuela donde se evalúa una estrategia de pesquisa mixta estratificada según el riesgo de cáncer de cuello uterino por la

ubicación geográfica de las mujeres. Anteriormente, habíamos realizado una investigación en prevención primaria, evaluando la costo-efectividad de las vacunas profilácticas contra VPH utilizando esta metodología. Este trabajo nos permitió establecer que el uso de las vacunas profilácticas contra la infección por VPH era costo-efectivo como estrategia de prevención primaria en una cohorte de niñas en Venezuela y se hicieron las recomendaciones a los entes sanitarios para iniciar la vacunación de las niñas en Venezuela (69).

Es importante resaltar, que los resultados obtenidos en el presente estudio sobre estrategias de pesquisa cervical están en concordancia con lo reportado por Gamboa y colaboradores (22), quienes realizaron una simulación para mujeres colombianas con método de Markov comparando no realizar pesquisa cervical con pesquisa con citología convencional y con detección de VPH. En esta investigación se demostró que la detección de VPH cada 5 años era más costo-efectiva (diferencia de \$44) y con impacto favorable sobre la mortalidad, con una reducción de 69-81 % según la estrategia. Según estos resultados, la recomendación para la pesquisa cervical en Colombia es la realización de pesquisa con detección de VPH cada 5 años.

Igualmente, Goldie y colaboradores en 2001 (21), también evaluaron diferentes estrategias de pesquisa cervical con el método de Markov, simulando una cohorte de mujeres surafricanas realizando pesquisa una sola vez en la vida a los 30 años. Dentro de las estrategias que incluyeron en el análisis estaban VIAA, citología y detección de VPH, combinando las estrategias según el número de consultas, frecuencia de la pesquisa y conducta ante un examen positivo. Estos investigadores encontraron una mayor costo-efectividad y una mayor reducción de la incidencia de cáncer de cuello uterino al utilizar la estrategia que incorporara detección de VPH una sola vez en la vida seguido de tratamiento, en una sola visita bajo la estrategia de ver y tratar, en mujeres surafricanas.

En E.E.U.U. Félix y colaboradores (17), realizaron una simulación matemática con el método de Markov en una cohorte hipotética de un millón de mujeres, comparando la realización de detección de infección por VPH y citología (co-test) con la realización de detección de VPH de forma exclusiva en mujeres entre los 30 y 70 años de edad, y la opción más costo-efectiva para esa población fue la realización de detección de VPH con citología cada 3 años en lugar de detección de VPH como prueba primaria, es decir, de forma exclusiva, porque previno más casos de cáncer de cuello uterino.

En Alemania, Sroczyński y colaboradores (103), también con modelos de simulación

matemática, realizaron la comparación de diferentes estrategias de pesquisa de cáncer cervical, entre ellas citología sola, en combinación con detección de infección por VPH y detección de VPH solamente, un total de 18 estrategias que variaron según el tipo de pruebas, las edades de inicio y los intervalos de pesquisa. El resultado obtenido es que la estrategia que resultó en una mayor efectividad para la población alemana fue la detección de VPH como prueba de pesquisa primaria en mujeres a partir de los 30 años cada dos años y citología en mujeres entre 25 y 29 años, cada dos años.

En Irán, Navijou y colaboradores (19), realizaron un estudio de costo-efectividad utilizando el modelo de simulación matemática donde evaluaron 11 estrategias de pesquisa cervical utilizando las pruebas de citología y detección de infección por VPH, variando los intervalos de pesquisa y las edades de inicio. En esta población, la estrategia que resultó más costo-efectiva fue la realización de detección de infección por VPH como prueba primaria comenzando a los 35 años con intervalos de 10 años. En Colombia, Akhavan y colaboradores (20), evaluaron con el modelo matemático de Markov, la frecuencia de la citología y la colposcopia según el riesgo de cada paciente en las mujeres colombianas, aumentando la frecuencia en las pacientes con mayor riesgo según el resultado de la citología y colposcopia previas, para que sea más costo-efectiva la estrategia y evitar así la progresión de lesiones preinvasoras a cáncer de cuello uterino.

El grupo de Sankaranarayanan y colaboradores (74,79), han realizado sendas investigaciones para adaptar los programas de pesquisa en la población rural de la India: utilizando VIAA con tratamiento inmediato y el uso de VPH como pesquisa primaria en una sola ronda, obteniendo como resultado una reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical.

En vista de los resultados de los estudios antes mencionados, es importante destacar que las estrategias de pesquisa cervical que resultaron con mayor costo-efectividad fueron muy variadas y dependen en gran medida del contexto en el cual se aplican, pues cada país, o las diferentes poblaciones dentro de un mismo país, tienen diferentes indicadores de morbilidad y mortalidad por cáncer de cuello uterino, así como diferentes disponibilidad y costos de los recursos para actuar en pacientes con lesiones preinvasoras e invasoras de cuello uterino. Entonces, la recomendación es realizar estos modelos de simulación matemática para lograr en el menor tiempo

posible establecer qué tipo de estrategia es la más costo-efectiva para la población evaluada y así actuar de forma proactiva para reducir en el menor tiempo posible la incidencia y mortalidad por esta neoplasia.

En ninguno de los estudios consultados, se plantea la estrategia de pesquisa mixta con citología para mujeres de bajo riesgo para cáncer cervical y detección de VPH para mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer cervical. La presente investigación sería pionera en simular una pesquisa mixta en una cohorte de mujeres.

Los programas de pesquisa cervical deben adaptarse al medio en el cual se van a implementar. Debido a la diversidad de geografías y de culturas en un mismo país, la pesquisa debe adaptarse para poder tener la cobertura suficiente para lograr la meta propuesta por la OMS.

En Venezuela, es evidente que las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer cervical son mucho mayores en las zonas rurales y en las áreas más desfavorecidas de las zonas urbanas, donde la tasa de mortalidad truncada puede llegar hasta 128 por 100.000 mujeres/año (Tabla 3). En estas poblaciones, el acceso a los servicios de salud es muy precario, además, en algunas poblaciones indígenas nómadas, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las lesiones es muy difícil. Por esta razón, actualmente la pesquisa citológica no ha resultado tan eficiente en estas localidades. Por lo que hemos planteado la introducción de la detección por VPH comenzando por las áreas donde hay mayor riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer cervical y reservar la realización de citología para áreas donde esta prueba sea más fácil de realizar y donde el personal de salud sea suficiente para tomar la muestra requerida. En las áreas más difíciles, se propone la detección de VPH por autotoma, que es la mejor alternativa para lograr hacer la pesquisa de las pacientes que requerirán exámenes adicionales y tratamiento de las lesiones detectadas.

Esta tendencia a simplificar los programas de prevención de cáncer de cuello uterino, con autotoma y uso de pruebas de VPH en poblaciones seleccionadas, como se plantea en el presente estudio, deben ser evaluados en el largo plazo y considerarlos como opción de programas en países de bajos ingresos y en población con acceso limitado a centros de salud. Es imperativo realizar investigaciones en Venezuela que involucren la autotoma con detección de VPH para tener acceso a las poblaciones con mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical debido a su dificultad para la realización de pruebas de pesquisa donde se requiera personal sanitario entrenado, además de algunas limitaciones culturales que desincentivan el examen ginecológico.

Nuestra investigación evaluó intervalos de pesquisa de 3 años para la citología y de 5 años para la detección de VPH, habría que evaluar en un futuro la costo-efectividad de la pesquisa mixta realizada a diferentes intervalos de pesquisa, como una o dos veces en la vida para recomendar una mayor simplificación del programa de pesquisa y un menor costo de este.

Dentro de las recomendaciones de la OPS y la OMS para el intervalo entre 2018 y 2030, está mejorar la pesquisa y “siempre que sea viable se recomienda hacer la prueba de detección del VPH, dado su desempeño superior” (10). Por esta razón, se planteó en este estudio realizar una simulación incorporando como prueba de pesquisa a la detección de VPH para evaluar su costo y efectividad en nuestro medio. En la mayoría de los países latinoamericanos, y en el mundo, la citología sigue siendo el examen utilizado en los programas de pesquisa de cáncer cervical (41). La incorporación de la detección de infección cervical por VPH dentro de los programas de pesquisa se ha hecho de manera gradual debido a limitaciones programáticas, como las que se presentan en nuestro país, como consecuencia de la carencia de suficientes laboratorios de biología molecular para procesar las muestras obtenidas en la pesquisa. Sin embargo, en esta investigación y en muchas otras entre ellas las mencionadas anteriormente, se ha demostrado que la pesquisa primaria con detección por VPH es la estrategia más costo-efectiva para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino. Por lo que la recomendación es planificar en un futuro la incorporación de la detección de VPH como pesquisa primaria, para lo cual es imperativo ir desarrollando la infraestructura necesaria para llevar esto a cabo, disponiendo de un número suficiente de laboratorios de biología molecular para el procesamiento efectivo y oportuno de las muestras obtenidas.

En vista de los resultados obtenidos en este estudio, la pesquisa mixta permitiría ir incorporando esta prueba dentro de un programa de pesquisa poblacional, privilegiando con este examen más sensible a las mujeres que tienen alto riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino. Además, la incorporación de la autotoma, permite una mayor cobertura, disminuyendo las barreras personales y culturales de la toma de la muestra por un tercero (104) y una ventaja organizacional, pues cualquier trabajador de la salud puede instruir a la paciente y recolectar todas las muestras y llevarlas al centro de biología molecular más cercano, sin necesidad de tener un consultorio ginecológico con médicos o personal de enfermería adiestrados para tomar la muestra cervical.

La muestra tomada por autotoma para detección de VPH es similar a la tomada por el clínico desde el punto de vista de la historia natural de la enfermedad (105). La ventaja de realizar prueba de detección de VPH con una muestra obtenida por autotoma, es que permite acceder a zonas rurales o zonas urbanas con difícil acceso a centros de salud, en donde la incidencia del cáncer de cuello uterino es mucho mayor, como se mencionó anteriormente. En la medida en que se desarrollen más centros de biología molecular para poder detectar infección por VPH, se irá sustituyendo la realización de citología como pesquisa por la prueba de detección de VPH, incorporando a la citología como prueba de seguimiento o de segundo nivel en pacientes positivas para VPH.

En este estudio, los resultados con respecto a costo-efectividad y disminución de la incidencia y mortalidad al utilizar la pesquisa solo con prueba de VPH evidenciaron la superioridad de ésta en cuanto a ahorro de costos y disminución de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Mientras eso sucede, es importante hacer la pesquisa mixta seleccionando a las mujeres con alto riesgo para la realización de la prueba de detección de VPH debido a su alta sensibilidad y sus intervalos más largos de seguimiento de las pacientes negativas (5 años).

Sin embargo, es necesario tomar en cuenta, como lo recomienda la OMS, que la pesquisa constituye solamente una parte de la prevención de cáncer de cuello uterino. Es fundamental fortalecer el programa de prevención incorporando la vacunación contra VPH en el 90% de las niñas menores de 15 años y el tratamiento del 90% de las mujeres con lesiones preinvasoras para lograr la meta de erradicar el cáncer de cuello uterino como un problema de salud pública (7). En Venezuela, además de la baja cobertura de la pesquisa citológica a nivel público, el seguimiento y tratamiento de las pacientes positivas no se hace de manera organizada y suficiente. Para poder hacer eficaz un programa de pesquisa cervical, es necesario tener control de las pacientes que han sido evaluadas en el programa, cuales son positivas para la pesquisa primaria y hacer el seguimiento del diagnóstico y el tratamiento, así como tratar al 90 % de las mujeres con lesiones de alto grado. Para esto es necesario una base de datos que incorpore a todas las mujeres susceptibles de pesquisa, para saber a cuáles se les realizó el examen de pesquisa primaria y cuáles han sido efectivamente tratadas al tener el resultado positivo. También es necesario que haya suficientes laboratorios que procesen las muestras tomadas a las pacientes, bien sea citología cervical o detección de infección por VPH, así como también unidades de patología cervical, para el manejo de las pacientes con lesión preinvasora de alto grado. En

Venezuela, no hay control de las mujeres que deben ser incorporadas al programa de pesquisa cervical y la supervisión de resultados y referencia a unidades de patología cervical no están controladas por ningún ente público que garantice la atención de las pacientes positivas en la pesquisa primaria.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Las asunciones del modelo son absolutas para poder simplificarlo, es decir, no toma en cuenta todas las posibilidades que se podrían presentar al hacer una pesquisa cervical, por lo que algunas excepciones no son tomadas en cuenta y se desconoce el impacto que pudieran tener sobre los datos aquí presentados. No se tomó en cuenta la falta de seguimiento y tratamiento de lesiones preinvasoras de las pacientes con pruebas positivas, que pudiera ser una causa de la elevada incidencia del cáncer de cuello uterino en Venezuela. Tampoco se tomaron en cuenta los diferentes riesgos según el genotipo de VPH involucrado en la infección persistente. Dentro de los costos, no se incluyó, por la dificultad del cálculo, los costos no médicos como transporte, tiempo del paciente, alimentación, etc. A pesar de lo anterior, las extrapolaciones de los resultados obtenidos pueden tener un impacto positivo sobre la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cervical y dar lugar a recomendaciones en este sentido.

La sugerencia más importante producto de esta investigación es incorporar la pesquisa mixta como una transición desde un programa de pesquisa basado en citología exclusiva hacia un programa de pesquisa con detección de infección por VPH como prueba primaria que, debido a su mayor sensibilidad para la detección de NIC 2+ en mujeres mayores de 30 años, es la recomendada por los entes internacionales como *Internacional Agency in Research on Cancer (IARC)* y OMS. En Venezuela es factible realizar pesquisa primaria con detección de infección por VPH en mujeres pertenecientes a localidades más vulnerables con altas tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, ya que el número de laboratorios de biología molecular está en capacidad de procesar el número de muestras de la población identificada como de alto riesgo. Mientras se desarrollan nuevos laboratorios y se expande la capacidad técnica para realizar la detección con VPH como prueba pesquisa primaria a lo largo del país, en el resto de las mujeres, que tienen acceso a centros de salud, se continuará realizando citología cervical.

En conclusión, la pesquisa mixta contribuiría a disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Venezuela y podría facilitar la transición de la pesquisa exclusiva con citología a la pesquisa exclusiva con detección de VPH en un futuro.

Recomendamos la consideración de un programa de pesquisa mixta por parte de las autoridades sanitarias, pero dentro de un plan que incluya la vacunación contra VPH y el tratamiento de las pacientes con diagnóstico de lesiones preinvasoras, contando además con una base de datos que incorpore de forma dinámica a las mujeres que deben ser atendidas en el programa de pesquisa cervical para mejor control y seguimiento de la población en riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. Esto permitirá incorporar a Venezuela en el plan de eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de salud pública en las próximas décadas, como recomienda la OMS.

AGRADECIMIENTOS: Agradezco al Dr. Carlos Rubio Terres por la asistencia técnica y estadística con el uso del programa *TreeAge* y la interpretación de los datos obtenidos, imprescindible para la elaboración de esta investigación.

REFERENCIAS:

1. Walboomers JMM, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Chah K, et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;19(May):12–9.
2. Mendes D, Bains I, Vanni T, Jit M. Systematic review of model-based cervical screening evaluations. *BMC Cancer.* 2015;15(1):1–11.
3. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino Guía de prácticas esenciales. Segunda Edición. 2da edición. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, editors. Washington DC; 2014.
4. Dirección Nacional de Oncología. Cáncer en Venezuela 2016-2020. Caracas; 2023.
5. Globocan. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. [Cancer Today \(iarc.fr\)](https://gco.iarc.fr/) (Accedido el 21/2/24)
6. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020;395:575–90.
7. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020.
8. MPPS. MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD MEMORIA 2015. VENEZUELA. 2016.
9. Centre H. Venezuela. Human papillomavirus and related cancers, Fact Sheet 2018 [Internet]. Vol. 2018. 2019. Available from: https://hpvcentre.net/statistics/reports/VEN_FS.pdf
10. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino 2018-2030. 2018.
11. Lazcano-ponce E, Lorincz AT, Cruz-valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-mondragón E. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in

- cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2011;378(9806):1868–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61522-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61522-5)
12. Smith M, Be MPH, Bin J, Bioinformatics L, Simms K, Dphil KC. Impact of HPV sample self-collection for underscreened women in the renewed Cervical Screening Program. *Med J Aust* [Internet]. 2017;204(March 2016):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.5694/mja15.00912>
 13. Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer Screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;214(4):438. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.147>
 14. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006;3(S3):S164–70.
 15. Myers ER, Matchar DB, Nanda K, McCrory DC, Bastian L. Mathematical Model for the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1158–71.
 16. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Screening for Cervical Cancer in Primary Care. *JAMA*. 2018;320(7):706.
 17. Felix JC, Lacey MJ, Lenhart GM, Spitzer M, Kulkarni R, Felix JC, et al. The Clinical and Economic Benefits of Co-Testing Versus Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening: A Modeling Analysis. *J Womens Health*. 2016;25(6):606–16.
 18. Petry KU, Barth C, Wasem J, Neumann A. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017;212:132–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.029>
 19. Amouzegar Hashemi F, Nahvijou A, Zendeheel K, Rezaei Hemami M, Tahmasebi M, Akbari Sari A, et al. Cost-Effectiveness of Different Cervical Screening Strategies in Islamic Republic of Iran: A Middle-Income Country with a Low Incidence Rate of Cervical Cancer. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156705.
 20. Akhavan-Tabatabaei R, Sánchez DM, Yeung TG. A Markov Decision Process Model for Cervical Cancer Screening Policies in Colombia. *Medical Decision Making*. 2016;37(2):196–211.
 21. Goldie SJ, Denny L, Kuhn L, Wright TC, Pollack A. Policy Analysis of Cervical Cancer Screening Strategies in Low-Resource Settings. *JAMA*. 2001;285(24):3107.
 22. Andrés-Gamboa O, Chicaíza L, García-Molina M. Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud Publica Mex*. 2008;50(9):276–85.
 23. Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Kim JJ. Modeling Preventative Strategies against HPV-Related Disease in Developed Countries. *Vaccine*. 2012;30(05):F157–67.
 24. Jordan J, Singer A. *The Cervix*. second. Blackwell Publishing, Ltd; 2006.
 25. Mammas IN, Spandidos DA. Four historic legends in human papillomaviruses research. *JBUON* [Internet]. 2015;20(2):658–61. Available from: www.jbuon.com
 26. Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology* [Internet]. 2009;384(2):260–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
 27. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(11):796.
 28. Spencer J. *Cervical Cancer*. New York NY: Chelsea House Books; 2007.
 29. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. *Human*

- papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890–907.
30. Kahn JA. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2009;361:271–8.
 31. Brotons M, Sanjosé S De, Angel M. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2–13.
 32. Freitas AC De, Coimbra EC, Gomes C. Molecular targets of HPV oncoproteins: Potential biomarkers for cervical carcinogenesis. *BBA - Reviews on Cancer* [Internet]. 2014;1845(2):91–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.12.004>
 33. Villa LL. Biology of genital human papillomaviruses. *Intl J Gynecol Obstet*. 2006;94:5–9.
 34. García Tamayo J. Actualización sobre la historia del virus del Papiloma Humano en Venezuela y su relación con el cáncer cervical. *Vitae Academia Biomédica Digital*. 2006;27.
 35. Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Meijer CJLM, Voorhorst FJ, Risse EKJ, et al. The presence of persistent high-risk hpv genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: Natural history up to 36 months. *Int J Cancer*. 2007;61(3):306–11.
 36. Muñoz N, Bosch X, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518–27.
 37. Bosch FX, Qiao Y lin, Castellsagué X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;94:8–21.
 38. Sanjose S De, Quint WG V, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*. 2010;2045(10):7–11.
 39. Campos NG, Burger EA, Sy S, Sharma M, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. An updated natural history model of cervical cancer: Derivation of model parameters. *Am J Epidemiol*. 2014;180(5):545–55.
 40. Schiffman M, Wentzensen N. Human Papillomavirus Infection and the Multistage Carcinogenesis of Cervical Cancer. *American Association for Cancer Research*. 2013;(7):553–61.
 41. International Agency for Research on Cancer I. CERVICAL CANCER SCREENING VOLUME 18 IARC HANDBOOKS OF CANCER PREVENTION. *IARC Handb Cancer Prev*. 2022;18:1–456.
 42. Schiffman M WN. A suggested approach to Simplify and Improve Cervical Screening in the United States. *J Low Genit Tract Dis* . 2016 Jan;20(1):1–7.
 43. Östör A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:186–92.
 44. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw K li, Barr E. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infect Agents Cancer*. 2007;10:1–10.
 45. Bhatla N, Berek JS, Cuello M, Lynette F, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri δ . *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;143(July 2018):1–7.
 46. World Health Organization, IARC. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix [Internet]. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix. 2020. Available from: <https://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>
 47. Globocan 2018. Cervix uteri [Internet]. Vol. 876. 2019. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
 48. Muñoz M, Mendoza J, Téllez L, Noguera ME, Moret O, López M, et al. Detección de

- VPH-16 y 18 en muestras de cérvix de mujeres que acuden a centros asistenciales de la ciudad de Mérida, Venezuela. *Rev Biomed*. 2003;14(2):61–8.
49. Correnti M, Medina F, Eugenia M, Rennola A, Ávila M, Fernández A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade , and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women ☆ , ☆☆. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011;121(3):527–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.003>
 50. Sánchez-Lander J, Cortiñas P, Loureiro C, Pujol F, Medina F, Luis C negrín, et al. Human papillomavirus in invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 in Venezuela: A cross-sectional study §. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:e284–7.
 51. 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 Apr 1;24(2):102–31.
 52. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr 1;24(2):132–43.
 53. Andermann A, Blancquaert I, Déry V. Public health classics Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age : a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;050112(4):317.
 54. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7 : Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24(S3):63–70.
 55. IARC. *Cervical Cancer Screening/IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies*. IARC, editor. Vol. 10. Lyon, France; 2004.
 56. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, Greenlee RT, Ph D, Ries LAG, et al. Long-Term Trends in Cancer Mortality in the United States, 1930 – 1998. *Cancer*. 2003;1930–98.
 57. Denny L, Mmed O, Sa F. Cytological screening for cervical cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012;26(2):189–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.08.001>
 58. Sasieni PD, Cuzick J, National T, Network C ordinating. Estimating the efficacy of screening by auditing with and without cervical cancer smear. *Br J Cancer*. 1996;73:1001–5.
 59. Capote-Negrín L. Aspectos epidemiológicos del cáncer. *Rev Venez Oncol*. 2006;18(4):269–81.
 60. Falcaro M, Castañon A, Ndelela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2084–92.
 61. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 1;383(14):1340–8.
 62. Mendes D. *The impact and cost-effectiveness of cervical screening strategies in Portugal*. London School of Hygiene and Tropical Medicine; 2019.
 63. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med (Baltim)*. 2007;45:93–106.
 64. Nanda K, Mccrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132:810–9.
 65. Vargas-Hernández VM, Vargas-aguilar VM, Tovar-rodríguez M. Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir*. 2015;83(5):448–53.

66. Siebers A, Klinkhamer P, Grefte JMM, Massuger LFAG, Vedder JEM, Beijers-broos A. Comparison of Liquid-Based Cytology With Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;302(16):1757–64.
67. Arbyn M, Bergeron C, Martin-hirsch P, Siebers AG. Liquid Compared With Conventional Cervical Cytology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet*. 2008;111(February):167–77.
68. Schiffman M, Castle PE, Ph D. The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2101–4.
69. Bardach AE, Garay OU, Calderón M, Pichón-Riviére A, Augustovski F, Martí SG, et al. Health economic evaluation of Human Papillomavirus vaccines in women from Venezuela by a lifetime Markov cohort model. *BMC Public Health*. 2017;17(1).
70. Basu P, Mittal S, Banerjee D, Singh P, Panda C, Dutta S, et al. Diagnostic accuracy of VIA and HPV detection as primary and sequential screening tests in a cervical cancer screening demonstration project in India. *Int J Cancer*. 2015;137(4):859–67.
71. Government A. NATIONAL ACTION PLAN. Department of Health [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.health.gov.au/our-work/national-cervical-screening-program>
72. Force UPST. Screening for Cervical Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(7):674–86.
73. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint. *BMJ*. 2008;377:a1754.
74. Sankaranarayanan R, Bhagwan N, SS S, Jayat K, Muwonge R, Budukh A, et al. HPV screening for cervical cancer in Rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385–94.
75. Ogilvie GS, Niekerk D Van, Kraiden 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 The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(1):43–52.
76. Ronco G, Giorgi-rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Mistro A Del, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;2045(09):1–9.
77. Campos NG, Tsu V, Jeronimo J, Mvundura M, Lee K, Kim JJ. To expand coverage, or increase frequency: Quantifying the tradeoffs between equity and efficiency facing cervical cancer screening programs in low-resource settings. *Int J Cancer*. 2017;1305:1293–305.
78. Rohner E, Rahangdale L, Sanusi B, Knittel AK, Vaughan L, Chesko K, et al. Test Accuracy of Human Papillomavirus in Urine for Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Microbiol*. 2020;58(3):1–9.
79. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Arrossi S, Theresa R, Esmey PO, Mahé C, et al. Determinants of participation of women in a cervical cancer visual screening trial in rural south India. *Cancer Det Prevent*. 2003;27:457–65.
80. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Sniijders PJF. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015;51(16):2375–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.006>
81. Arbyn M, Verhoef VMJ, Bellisario C, Hillemanns P, Zhao FH, Suonio E, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(2):172–83. Available from:

- [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70570-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70570-9)
82. Polman NJ, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, Meijer CJLM, Quint WG V, et al. Articles Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse : a randomised , paired screen-positive , non-inferiority trial. 2019;2045(18):1–10.
 83. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated. *BMJ*. 2018;363:k4823.
 84. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: The role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine*. 2006;24(SUPPL. 3):155–63.
 85. Campos NG, Castle PE, Wright TC, Kim JJ. Cervical cancer screening in low-resource settings: A cost-effectiveness framework for valuing tradeoffs between test performance and program coverage. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2208–19.
 86. Sowjanya AP, Paul P, Vedantham H, Ramakrishna G, Vijayaraghavan K, Lakshmi S, et al. Suitability of self-collected vaginal samples for cervical cancer screening in peri-urban villages in Andhra Pradesh, India. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1373–8.
 87. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, et al. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): A population-based cluster-randomised trial. *Lancet Glob Health*. 2015;3(2):e85–94.
 88. Yeh PT, Kennedy CE, Vuyst H De, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;4:e001351.
 89. 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;89:88–93.
 90. World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013.
 91. Medina F, Sánchez-Lander J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, et al. Cáncer de cuello uterino. consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(2):102–29.
 92. Koh W jin, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3 . 2019. 2019 p. 64–84.
 93. Barrios JMR, Serrano D, Monleón T, Caro J. Los modelos de simulación de eventos discretos en la evaluación económica de tecnologías y productos sanitarios. *Gac Sanit*. 2008;22(2):151–61.
 94. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value in Health*. 2003;6(1):9–17.
 95. Rutter CM, Zaslavsky A, Feuer E. Dynamic Microsimulation Models for Health Outcomes: A Review. *Med Decis Making*. 2011;31(1):10–8.
 96. Habbema JDF, van Oortmarssen GJ, Lubbe JTN, van der Maas PJ. The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Comput Methods Programs Biomed*. 1985;20(1):79–93.
 97. Rubio Terrés C. Introducción de los Modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp*. 2000;24(4):241–7.
 98. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospeide A. Los modelos de Markov probabilísticos

- en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: Una guía práctica. *Gac Sanit.* 2010;24(3):209–14.
99. Ballesteros C, Cabrera J. Prevención del cáncer cervicouterino: costo-efectividad de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) para mujeres nicaragüenses. 2017.
 100. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn G, Rosen S. Thresholds for the cost – effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ.* 2015;(December 2014):118–24.
 101. Mundi I. Producto Interno Bruto de Venezuela [Internet]. 2020. Available from: <https://www.indexmundi.com/g/g.aspx?c=ve&v=67&l=es>
 102. Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling Cervical Cancer Prevention in Developed Countries. *Vaccine.* 2009;26(Suppl 10).
 103. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J, et al. Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany. *GMS Health Technol Assess* [Internet]. 2010;6:Doc05. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3010885&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 104. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV Testing Improves Participation in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Public Health.* 2013;(April):159–66.
 105. Moscicki A barbara, Widdice L, Ma Y, Farhat S, Miller- S, Shiboski S. Comparison of Natural Histories of Human Papillomavirus (HPV) Detected by Clinician- and Sel-Sampling. In *J Cancer.* 2010;127(8):1882–92.

ANEXOS:

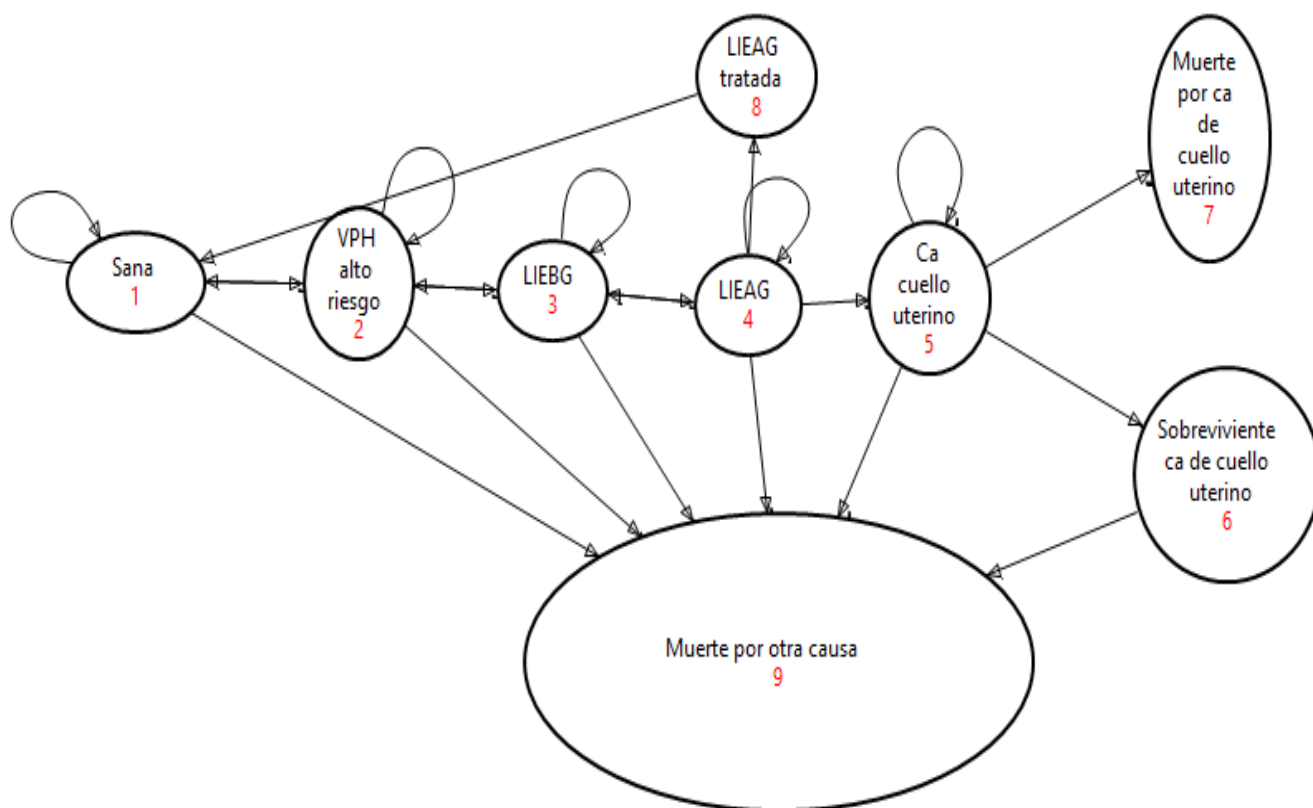


Figura. 6. Modelo de historia natural del cáncer de cuello uterino.

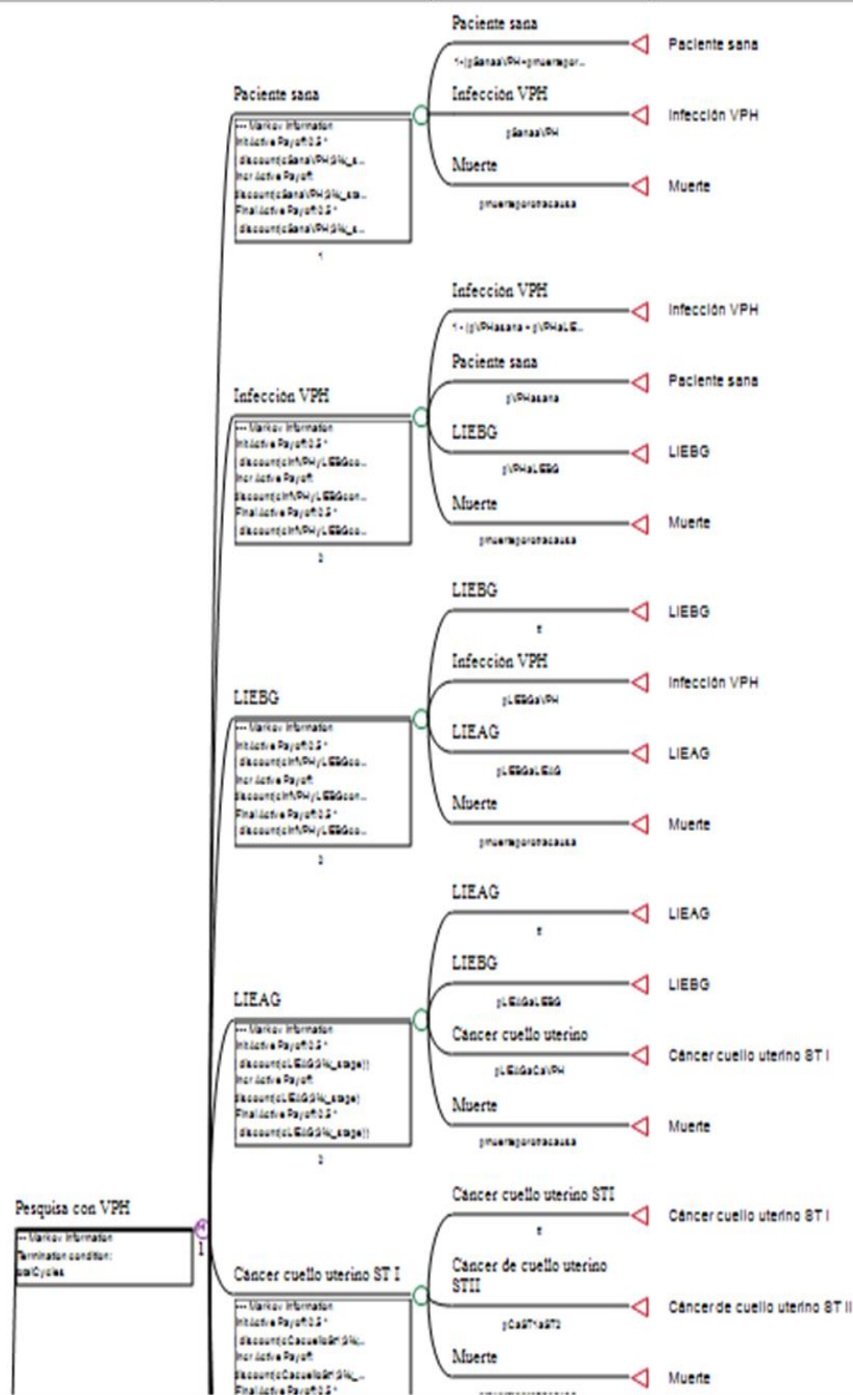


Figura 7. Árbol de Markov con los datos incluidos.

PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN (Pt) ANUAL						
Desde	Hasta	Pt media	Pt mínima	Pt máxima	DE	Referencias
Sana	Sana	0,8276	0,8621	0,7931	0,0176	
Sana	Infec VPH	0,1000	0,0800	0,1200	0,0102	(15,22,106)
Sana	Muerte	0,0724	0,0579	0,0869	0,0074	(107)
Infec VPH	Infec VPH	0,3576	0,4861	0,2291	0,0656	
Infec VPH	Sana	0,5000	0,4000	0,6000	0,0510	(2-4)
Infec VPH	LIEBG	0,0700	0,0560	0,0840	0,0071	(2-4)
Infec VPH	Muerte	0,0724	0,0579	0,0869	0,0074	(107)
LIEBG	LIEBG	0,7756	0,8205	0,7307	0,0229	
LIEBG	Infec VPH	0,0820	0,0656	0,0984	0,0084	(15,22,43)
LIEBG	LIEAG	0,0700	0,0560	0,0840	0,0071	(22,43)
LIEBG	Muerte	0,0724	0,0579	0,0869	0,0074	(107)
LIEAG	LIEAG	0,7586	0,8069	0,7103	0,0246	
LIEAG	LIEBG	0,0690	0,0552	0,0828	0,0070	(2-4)
LIEAG	CCU ST1	0,1000	0,0800	0,1200	0,0102	(2-4)
LIEAG	Muerte	0,0724	0,0579	0,0869	0,0074	(107)

PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN (Pt) ANUAL						
Desde	Hasta	Pt media	Pt mínima	Pt máxima	DE	Referencias
CCU ST 1	CCU ST 1	0,4906	0,5925	0,3887	0,0520	
CCU ST 1	CCU ST 2	0,4370	0,3496	0,5244	0,0446	(94)
CCU ST 1	Muerte	0,0724	0,0579	0,0869	0,0074	(107)
CCU ST 2	CCU ST 2	0,3926	0,5141	0,2711	0,0620	
CCU ST 2	CCU ST 3	0,5350	0,4280	0,6420	0,0546	(94)
CCU ST 2	Muerte	0,0724	0,0579	0,0869	0,0074	(107)
CCU ST3	CCU ST3	0,2446	0,3957	0,0935	0,0771	
CCU ST3	CCU ST4	0,6830	0,5464	0,8196	0,0697	(22)
CCU ST3	Muerte	0,0724	0,0579	0,0869		(107)
CCU ST4	CCU ST4	0,3900	0,5120	0,2680	0,2391	
CCU ST4	Muerte	0,6010	0,4880	0,7320	0,2391	(14,22,106)

Tabla 5. Probabilidades de transición para el modelo de Markov. CCU: cáncer de cuello uterino. ST: estadio. LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado. LIEAG: lesión intraepitelial de alto grado. DE: desviación estándar.

COSTOS SIN PESQUISA (\$ E.E.U.U.)					
VARIABLE	COSTOS	INFERIOR	SUPERIOR	DE	REFERENCIA
Paciente sana	13	10,4	15,6	1,32653061	op. Exp
Infección VPH	13	10,4	15,6	1,32653061	op. Exp
LIEBG	13	10,4	15,6	1,32653061	op. Exp
LIEAG	13	10,4	15,6	1,32653061	op. Exp
CCU ST1	10.384,00	8.307,2	12.460,8	1.059,59184	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU ST2	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU ST3	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU ST4	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
Muerte	0	0	0	0	

COSTOS CON PESQUISA POR VPH					
VARIABLE	COSTOS	INFERIOR	SUPERIOR	DE	REFERENCIA
Paciente sana	14,1	11,28	16,92	1,43877551	op. Exp
Infección VPH	70,5	56,4	84,6	7,19387755	op. Exp
LIEBG	70,5	56,4	84,6	7,19387755	op. Exp
LIEAG	1230	984	1476	125,510204	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU 1	10.384,00	8.307,2	12.460,8	1.059,59184	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU ST2	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU ST3	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU ST4	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
Muerte	0	0	0	0	

COSTOS CON PESQUISA CITOLÓGICA (\$ E.E.U.U.)					
VARIABLE	COSTOS	INFERIOR	SUPERIOR	DE	REFERENCIA
Paciente sana	17,3	13,84	20,76	1,76530612	op. Exp
Infección VPH	52	41,6	62,4	5,30612245	op. Exp
LIEBG	52	41,6	62,4	5,30612245	op. Exp
LIEAG	1.230	984	1.476	125,510204	Clínica santa sofía
CCU ST1	10.384,00	8.307,2	12.460,8	1.059,59184	Clínica santa sofía
CCU ST2	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU ST3	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
CCU ST4	12.570	10.056	15.084	1.282,65306	Promedio presupuestos de unidades oncológicas
Muerte	0	0	0	0	

Tabla 6. Tabla de costos expresada en \$: Dólares EEUU. Costos sin pesquisa, con pesquisa con detección de VPH y con citología. Op. Exp: opinión de expertos. El promedio de presupuestos de unidades oncológicas utilizó los presupuestos de 5 unidades oncológicas en diferentes ciudades de Venezuela. CCU: cáncer de cuello uterino. LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado. LIEAG: lesión intraepitelial de alto grado.

CITOLOGÍA	MEDIA	INFERIOR	SUPERIOR	DE	REFERENCIAS
Detección LIEAG	0,728	0,655	0,801		(108)
Eficacia tratamiento	0,944	0,850	1,038		(108)
Transición LIEAG a CCU (SIN detección LIEAG)	0,100	0,090	0,110		(22,106)
Transición LIEAG a CCU (CON detección LIEAG)	0,031	0,040	0,019	0,00545188	
Detección VPH por PCR	MEDIA	INFERIOR	SUPERIOR	DE	REFERENCIAS
Detección VPH	0,950	0,920	0,960		(109)
Eficacia tratamiento	0,944	0,850	1,038		(108)
Transición LIEAG a CCU (SIN detección LIEAG)	0,100	0,090	0,110		(22,106)
Transición LIEAG a CCU (CON detección LIEAG)	0,010	0,020	0,011	0,00211763	

Tabla 7. Efecto de la pesquisa y el tratamiento de LIEAG con respecto a la progresión del cáncer de cuello uterino. LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado. CCU: cáncer

de cuello uterino. ST1: estadio 1. DE. Desviación estándar.

VARIABLE	UTILIDADES	INFERIOR	SUPERIOR	D.E.	REFERENCIAS
Paciente sana	1	0,8	1,2	0,10204	(110,111)
Infección VPH	1	0,8	1,2	0,10204	(110,111)
LIEBG	1	0,8	1,2	0,10204	(110,111)
LIEAG	1	0,8	1,2	0,10204	(110,111)
CCU ST1	0,83	0,664	0,996	0,08469	(110,111)
CCU ST2	0,69	0,552	0,828	0,07040	(110,111)
CCU ST3	0,69	0,552	0,828	0,07040	(110,111)
CCU ST4	0,69	0,552	0,828	0,07040	(110,111)
Muerte	0	0	0	0	

Tabla 8. Utilidades. LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado. LIEAG: lesión intraepitelial de alto grado. CCU: cáncer de cuello uterino. ST: estadio. DE: desviación estándar.

1 PESQUISA CITOLOGÍA vs SIN PESQUISA			
	Coste	AVAC	Coste/AVAC ganado
Pesquisa Citología	\$701.15	14.032753	Domina Pesquisa Citología
Sin pesquisa	\$741.83	13.998977	
Diferencia	-\$40.68	0.033776	
2 PESQUISA VPH vs SIN PESQUISA			
	Coste	AVAC	Coste/AVAC ganado
Pesquisa VPH	\$562.33	14.048742	Domina Pesquisa VPH
Sin pesquisa	\$741.83	13.998977	
Diferencia	-\$179.50	0.049765	
3 PESQUISA VPH vs PESQUISA CITOLOGÍA			
	Coste	AVAC	Coste/AVAC ganado
Pesquisa VPH	\$562.33	14.048742	Domina Pesquisa VPH
Pesquisa Citología	\$701.15	14.032753	
Diferencia	-\$138.82	0.015989	

Tabla 9. Comparación de las diferentes pruebas de pesquisa y no realizar pesquisa con respecto a los costos y los AVACs.

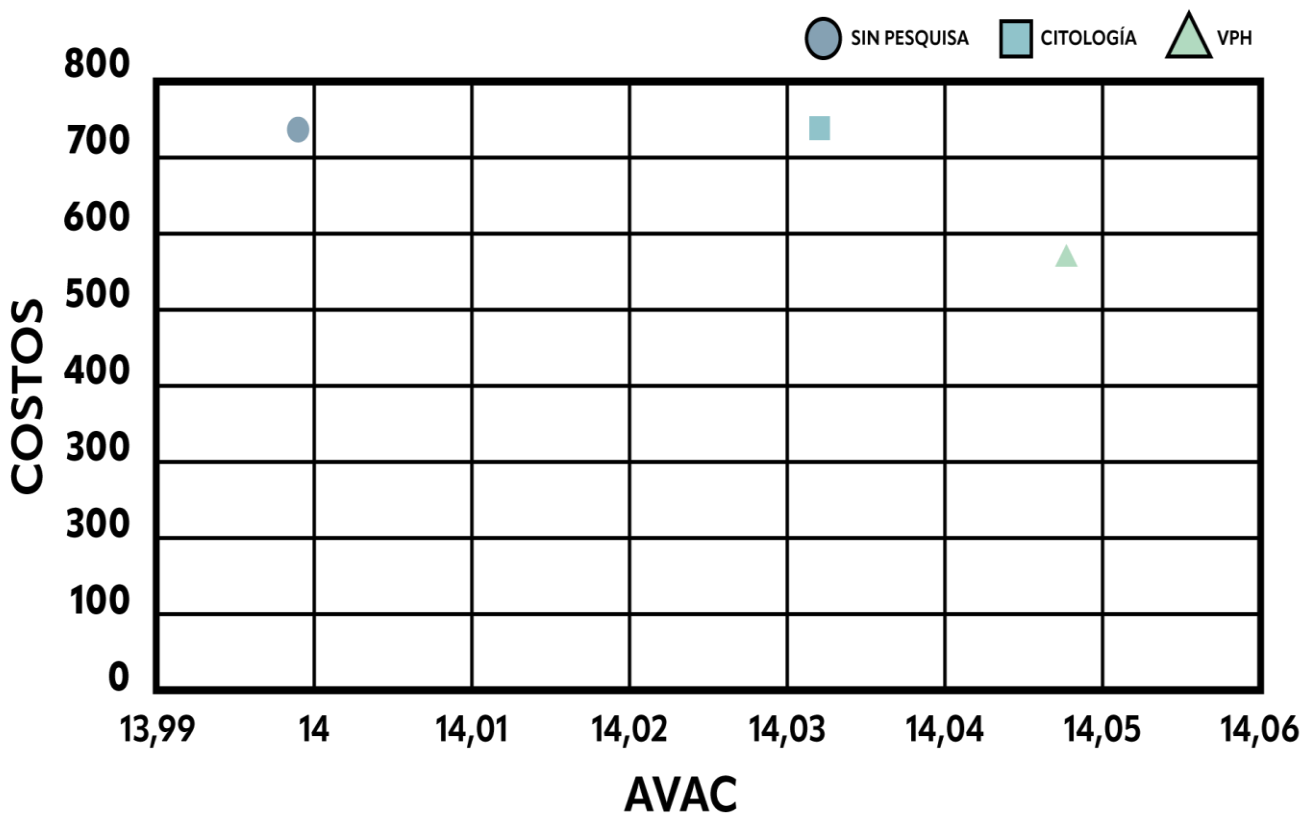


Figura 8. Gráfico que compara los costos con los AVACs de las diferentes estrategias

de pesquisa: sin pesquisa, pesquisa con citología y pesquisa con detección de VPH.

Estrategia	Costo	Costo incremental	RCEI	BMN
Pesquisa con VPH	562,32			22.299,80
Sin pesquisa	741,83	179,5	-3.610,82	22.039,40
Pesquisa con citología	701,14			22.135,05
Sin pesquisa	741,83	40,68	-1.204,57	22.039,40
Pesquisa con VPH	562,32			22.299,89
Pesquisa con citología	701,14	138,81	-8.682,07	22.135,05

Tabla 10. Comparación de las pruebas de pesquisa con no realizar pesquisa y entre sí. Costos expresados en \$ (dólares EEUU). RCEI: relación costo-efectividad incremental, expresado en \$/AVACs. BMN: Beneficio monetario neto, expresado en \$.

Grupo (248.988)	Costo total	Diferencia costo total	AVAC	Diferencia AVAC
Escenario 1	180.416.454		3.504.266,81	
Escenario 2	179.148.789	-1.267.664,676	3.507.008,07	2.741,25

Tabla 11. Escenario 1: pesquisa solo con citología 248.988 mujeres. Escenario 2: Pesquisa mixta, conformado por 9.213 mujeres con prueba de VPH y 239.775 con citología. Los costos están expresados en \$ (dólares EEUU).

	INCIDENCIA	MORTALIDAD
Pesquisa citológica vs sin pesquisa	- 1,6 %	- 0,2 %
Pesquisa con VPH vs sin pesquisa	- 2,6 %	- 0,3 %
Pesquisa citológica vs pesquisa con VPH	- 1 %	- 0,1 %

Tabla 12. Impacto de la pesquisa citológica y con VPH sobre la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en la cohorte de 248.988 mujeres

	Casos evitados	Muertes evitadas	Tasa de incidencia x 100 000 mujeres	Tasa de mortalidad x 100 000 mujeres
Escenario 1: pesquisa citológica	3 486	498	- 38 %	- 24 %
Escenario 2: pesquisa mixta	3 569	507	- 39 %	- 25 %
Escenario 1 vs escenario 2	83	9	- 1 %	- 1 %

Tabla 13. Número de casos y muertes evitadas según la estrategia y su posible impacto sobre la tasa de incidencia y mortalidad en Venezuela.