

INFORME FINAL

“Revisión Sistemática de la Literatura y Evaluación de las Tecnologías Sanitarias en Cáncer Cérvicouterino para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica”

**Investigadores: Bibiana Acebedo y Arturo Escalona.
Metodóloga Jefa y Coordinadora: Gabriela Moreno.
Directora: Vivienne Bachelet.**

Santiago, 24 de septiembre de 2008.

Tabla de Contenidos

1	INTRODUCCIÓN	4
2	DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR	4
3	OBJETIVO GENERAL	4
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
5	MÉTODOS	5
5.1	Búsqueda Bibliográfica	5
5.1.1	Fuentes:.....	5
5.1.2	Palabras clave:.....	5
5.1.3	Cobertura temporal:	6
5.1.4	Idiomas:.....	6
5.2	Criterios de Inclusión	6
5.3	Criterios de Exclusión.....	6
6	CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO.....	7
7	SÍNTESIS DE RESULTADOS.....	7
8	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	8
8.1	Revisiones Sistemáticas	8
8.2	Estudios Primarios	8
9	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SECCIONADOS	10
9.1	Pesquisa	10
9.1.1	Citología convencional vs citología en medio líquido	10
9.1.2	Efectividad comparada entre citología convencional vs citología convencional combinada con tipificación VPH.....	13
9.2	Tratamiento.....	16
9.2.1	Efectividad comparada del tratamiento escisional vs observación clínica y seguimiento citológico en NIE 1.....	16
9.2.2	Tratamiento quirúrgico en NIE grado II y III y adenocarcinoma in situ.....	17
9.2.3	En carcinoma escamoso microinvasor etapa IA1 y IA2, la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas	18
9.2.4	En carcinoma invasor etapa IB1 la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas.....	18
9.2.5	En carcinoma invasor etapa IB2, II, III y IV, la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas.....	19
9.3	Seguimiento	21
9.3.1	Esquemas de seguimiento de lesiones preinvasoras NIE I, II y NIE III en los primeros 18 meses post tratamiento con citología cervical convencional exclusiva; colposcopia; biopsia dirigida; tipificación VPH considerando su uso en forma separada o combinada.....	21
10	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	24
10.1	Citología convencional vs citología en medio líquido.....	24
10.2	Efectividad comparada entre citología convencional vs citología convencional combinada con tipificación VPH.....	26
10.3	En NIE grado 1 efectividad comparada entre tratamiento vs observación.....	30

10.4	En NIE grado II y III /carcinoma escamoso in situ y adenocarcinoma in situ: criocoagulación: diatermocoagulación y conización: Asa LEEP, bisturí frío	31
10.5	En carcinoma escamoso microinvasor etapa 1A1 y 1A2, la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas	35
10.6	En carcinoma invasor etapa 1B1 la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas	36
10.7	En carcinoma invasor etapa IB2, II, III y IV, la efectividad comparada entre los tratamientos	37
10.8	Esquemas de seguimiento de lesiones preinvasoras NIE I, II y NIE III en los primeros 18 meses post tratamiento con: citología cervical convencional exclusiva; colposcopia; biopsia dirigida; tipificación VPH considerando su uso en forma separada o combinada.	40
11	SÍNTESIS DE RESULTADOS	45
11.1	Pesquisa	45
11.2	Tratamiento.....	45
11.3	Seguimiento	48
12	CONCLUSIONES	49
13	ANEXOS	50
13.1	Revisiones Sistemáticas Seleccionadas	50
13.2	Revisiones Sistemáticas Excluidas.....	50
13.3	Estudios Primarios Seleccionados.....	53
13.4	Estudios Primarios Excluidos	54
14	ANÁLISIS CRÍTICO	61

1 INTRODUCCIÓN

Este informe ha sido elaborado dentro del marco de la adquisición número 757-905-LE07 llamada "Revisión de Literatura Científica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica", solicitada por la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile, y adjudicado a Medwave Estudios Ltda. mediante Resolución Número 834, con fecha 19 de diciembre de 2007 y firmada por la subsecretaria de salud pública, Doña Lidia Amarales Osorio, y correspondiente a convenio aprobado mediante Resolución Número 889. Las bases del presente estudio corresponden a los términos fijados en la Resolución No. 754 y el convenio corresponde a la resolución No. 889.

2 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR

El cáncer cérvicouterino es un problema de salud pública en Chile y en el mundo. Es el segundo cáncer más frecuente en mujeres después del cáncer de mama. Uno de los factores etiológicos más importantes es la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) que se ha relacionado directamente con la presencia de cáncer cérvicouterino, llegando a detectar hasta en 99% de las mujeres con esta neoplasia. Sus lesiones precursoras han sido descritas ampliamente y son de gran importancia para la prevención de esta patología. Para su detección precoz se dispone, desde hace más de 30 años, del test de citología llamado Papanicolaou. Hoy en día se han introducido nuevos métodos de pesquisa, destacando las citologías en medio líquido con o sin detección de la presencia de Virus Papiloma Humano (VPH).

Los tratamientos actuales, como en todas las neoplasias, buscan las mejores tasas de supervivencia, período libre de enfermedad neoplásica y conservar la mejor calidad de vida del paciente, al tiempo que se racionalizan los costos del tratamiento.

El seguimiento de las pacientes tratadas por lesiones tempranas y precursoras de cáncer cérvicouterino se fundamenta en la detección precoz de la recaída local utilizando los mismos métodos diagnósticos empleados para la pesquisa. Esta revisión pretende mostrar la evidencia disponible con relación a los temas previamente comentados.

3 OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar la mejor evidencia científica disponible para la elaboración y actualización de guías clínicas en relación con la pesquisa, tratamiento y seguimiento del cáncer cérvicouterino.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar el rendimiento diagnóstico de la citología convencional con la citología en medio líquido para la detección temprana de lesiones precursoras y de cáncer cérvicouterino.

- Comparar el rendimiento diagnóstico de la citología convencional vs citología convencional combinada con tipificación VPH para la detección temprana de lesiones precursoras y de cáncer cérvicouterino.
- Para las pacientes con Neoplasia Intraepitelial grado 1 (NIE 1), determinar la efectividad comparada del tratamiento escisional vs observación clínica y seguimiento citológico.
- Comparar la efectividad de las diferentes alternativas quirúrgicas disponibles para el tratamiento de las pacientes con Neoplasia Intraepitelial grados 2 y 3 (NIE 2 y 3).
- Comparar la efectividad de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento del carcinoma escamoso microinvasor etapa IA1, IA2 de la clasificación FIGO.
- Comparar la efectividad de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento del carcinoma invasor etapa IB1.
- Comparar la efectividad de las diferentes alternativas terapéuticas y sus combinaciones en el tratamiento del carcinoma invasor de cérvix etapas IB2, II, III y IV.
- Comparar la efectividad de braquiterapia tradicional vs implante temporal intersticial en cáncer cérvicouterino.
- Evaluar los esquemas de seguimiento en pacientes con lesiones preinvasoras (NIE I, II, III) en los primeros 18 meses post tratamiento con citología cervical convencional, colposcopia, biopsia dirigida y tipificación VPH considerando su uso en forma exclusiva o combinada.

5 MÉTODOS

La revisión sistemática se desarrollará en las siguientes etapas:

5.1 Búsqueda Bibliográfica

5.1.1 Fuentes:

Medline, Lilacs, bases de datos del CRD de la Universidad de York (DARE, HTA Database), la Biblioteca Cochrane y el Registro de Ensayos Clínicos Cochrane CENTRAL y el Registro Especializado de Ensayos del grupo Cochrane de cáncer ginecológico.

5.1.2 Palabras clave:

Preguntas de pesquisa

Términos MeSH: Cervical Intraepithelial Neoplasia, diagnosis, colposcopy, mass screening, Uterine Cervical Neoplasms, vaginal smears, Human papillomavirus, cytodiagnosis.

Términos no MeSH: The Thin Prep pap test, Papanicolaou, cervix neoplasm, cervix dysplasia, monolayer, thin layer, liquid-based, human papillomavirus testing, cervical screening.

Preguntas de tratamiento

Términos MeSH: Cervical Intraepithelial Neoplasia, Uterine Cervical Neoplasms, radiotherapy, chemotherapy, laparoscopy, lymph node excision, hysterectomy, conization, laser therapy, cryotherapy.

Términos no MeSH: NIE, conización, tratamiento quirúrgico.

Preguntas de seguimiento

Términos MeSH: Neoplasm Recurrence, Uterine Cervical Neoplasms, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Follow-Up studies.

Términos no MeSH: surveillance, seguimiento, NIE.

5.1.3 Cobertura temporal:

Hasta agosto de 2008.

5.1.4 Idiomas:

Estudios en inglés o español.

5.2 Criterios de Inclusión

Se incluyeron estudios en seres humanos a escala individual, grupal o poblacional, referidos a los temas específicos de las preguntas a resolver con respecto al tamizaje, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer cérvicouterino y sus lesiones precursoras.

Se determinó incluir revisiones sistemáticas de la literatura que cumplen criterios mínimos de calidad, esto es, que posean al menos una definición explícita de los criterios metodológicos de inclusión de los estudios, un análisis individual de los mismos, y una descripción detallada del proceso de búsqueda de la literatura.

Se incluyeron estudios primarios cuando no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad aceptable, que no estaban actualizadas o que no cubrían el tipo de intervención o de pacientes a los que hace referencia la pregunta.

Se determinó incluir Informes de Tecnologías de Salud relacionados con el tema si se encontraran.

En cuanto al diseño de los estudios primarios, se privilegió la búsqueda de estudios experimentales: ensayos aleatorizados o cuasialeatorizados (individuales, o en grupos o comunidades), y estudios cuasiexperimentales (estudios de intervención con grupo control sin asignación aleatoria ni cuasialeatoria) en la pregunta de tratamiento.

En cuanto a los estudios de pruebas diagnósticas individuales para las preguntas relacionadas con la pesquisa y el seguimiento de pacientes con cáncer cérvicouterino y sus lesiones precursoras, se incluyeron aquellos estudios de pruebas diagnósticas que aportaban o permitían calcular medidas de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

5.3 Criterios de Exclusión

No hay criterios de exclusión porque se desprenden de los criterios de inclusión.

6 CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO

Análisis de Validez Interna: cada estudio fue analizado individualmente en términos de su validez interna y de acuerdo al diseño, considerando:

Revisiones sistemáticas:

- Calidad del proceso de búsqueda bibliográfica.
- Calidad de los criterios de selección de los estudios (pertinencia del tipo de diseño).
- Calidad del análisis crítico realizado sobre los estudios.

Ensayos clínicos:

- Diseño.
- Método de asignación.
- Encubrimiento de la asignación.
- Pérdidas de seguimiento.
- Ciego.

Estudios de cohorte:

- Prospectiva / retrospectiva.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Pérdidas de seguimiento.

Estudios de casos y controles:

- Método de selección de los controles.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Principales potenciales de sesgo: sesgo de recuerdo, otros.

Estudios de pruebas diagnósticas:

- Calidad del estándar de referencia (*gold standard* o patrón de otro).
- Calidad de la descripción de la prueba.
- Principales potenciales de sesgo: información clínica, verificación parcial o diferencial, incorporación.

7 SÍNTESIS DE RESULTADOS

Se confeccionaron tablas resumen con las características y resultados del análisis crítico de cada estudio seleccionado.

Para cada pregunta específica se entrega una síntesis final de los hallazgos de la revisión, que incluye:

- Cantidad y calidad de los estudios.
- Síntesis de resultados, considerando:
 - Magnitud de los efectos.

- Heterogeneidad de los estudios (tipo de pacientes, tipo de intervención).
- Heterogeneidad de los resultados de los estudios.
- Moderadores de efecto: análisis de subgrupos para distintos tipos de paciente y de intervención, según exista evidencia al respecto.
- Conclusiones: apreciación sobre la efectividad y seguridad de la intervención conforme a los hallazgos de la revisión.
- Validez externa.
- Nivel de evidencia asociado

8 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

8.1 Revisiones Sistemáticas

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 10 revisiones sistemáticas (Anexo 13.1) que cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios seleccionados fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	8
DARE / HTA Database	0
Cochrane	2
Otras (literatura gris)	0
TOTAL	10
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	10

Los estudios excluidos por razones temáticas o metodológicas se detallan en anexo 13.2.

8.2 Estudios Primarios

La búsqueda bibliográfica permitió identificar en Medline un total de 9 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, que logramos acceder al full text y que no se encontraban considerados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. Los estudios seleccionados se listan en el anexo 13.4 y fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	9

DARE / HTA Database	0
Lilacs	0
Otras(fuentes literatura gris)	0
TOTAL	9
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	9

9 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SECCIONADOS

9.1 Pesquisa

9.1.1 Citología convencional vs citología en medio líquido

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipos de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
1	Arbyn, 2008	En los estudios de pruebas diagnósticas se incluyeron mujeres en las que no se describieron características especiales; en la mayoría de los casos se realizaron las dos pruebas en la misma muestra y ocasionalmente se recolectaron dos muestras. En los estudios de dos cohortes las muestras fueron tomadas en mujeres provenientes de poblaciones separadas pero similares.	Citología en base líquida y citología convencional para la detección de anomalías en el cuello uterino.	Estudios en los que se hubieran tomado las muestras para la citología convencional y la citología en medio líquido que provinieran de la misma paciente o que alguna de las muestras fuera obtenida de una cohorte separada pero similar. En todos los estudios los sujetos debían ser sometidos al <i>gold standard</i> para verificación.	Sensibilidad Especificidad OR diagnóstico	Se incluyeron estudios de dos cohortes, estudios de pruebas diagnósticas con tests concomitantes y un ensayo clínico aleatorizado.	<u>Amplitud de la búsqueda:</u> se realizó en Medline y EMBASE, entre enero de 1991 a mayo de 2007. También se revisaron las tablas de contenido de cinco revistas de ginecología. Se completó la búsqueda en las listas de referencias de los artículos seleccionados y se contactaron algunos autores para información adicional. No hubo restricción de idioma. <u>Calidad del análisis crítico de los estudios incluidos en la revisión:</u> dos revisores independientes evaluaron la elegibilidad de los estudios y realizaron la extracción de los datos, en caso de discordancia se llegó a un consenso a través de discusión. Se establecieron criterios previos de selección de los estudios. Sólo se incluyeron estudios en los que se corroborará el diagnóstico

							con el <i>gold standard</i> y los criterios para evaluar las características de los estudios derivaron de parámetros específicos.
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Estudios primarios

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica de los estudios primarios	Observaciones
8	Strander, 2007	A un grupo se le realizó citología convencional seguida de citología en medio líquido y al otro grupo citología en medio líquido seguida de citología convencional para el tamizaje de cáncer de cuello uterino.	Se incluyeron 13.484 extendidos compuestos por 8.810 convencionales y 4.674 en medio líquido de mujeres entre los 23 y los 60 años que consultan como parte del sistema de screening regular en Suecia.	Estudio de dos cohortes para evaluación de pruebas diagnósticas.	OR para obtener una lesión de alto grado histopatológicamente probada en el seguimiento de rutina.	Buena. A todas las pacientes se les realizaron los dos tests diagnósticos. Únicamente se confirmó el diagnóstico <i>con gold standard</i> en las pacientes con alteraciones citológicas que justificaran la confirmación histopatológica. Los patólogos encargados de la determinación del patrón de oro estaban cegados al grupo que pertenecían las pacientes. Se hizo ajuste para potenciales factores de confusión aplicando un análisis de regresión logística.	No es un estudio convencional sobre pruebas diagnósticas con la determinación de características operativas.
3	Cibas, 2008	Toma de Papanicolaou cervical y comparación de exactitud entre	10.739 Mujeres de 18 o más años, en condiciones de proporcionar por escrito el consentimiento informado, a quienes se	Estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado, controlado.	Tasa de verdaderos positivos y tasa de falsos positivos y sus respectivos intervalos de confianza de 95% para casos de células escamosas	Aleatorizado y ciego. Operadores entrenados en la técnica. No miden sensibilidad ni especificidad de las	No es un estudio convencional sobre pruebas diagnósticas.

		monoprep pap test y frotis convencional.	les había tomado muestra para Papanicolaou entre el 1 de marzo y el 22 de octubre de 2004. Se excluyeron mujeres sin cérvix. Las muestras fueron recogidas en Estados Unidos (n=5), Sudáfrica (n=11) y Venezuela (n=2). Se incluyeron clínicas de planificación familiar, centros de cuidado de la salud de la mujer, hospitales prácticos, clínicas de colposcopia.		atípicas de significación positiva, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, lesión escamosa intraepitelial de alto grado y cáncer.	pruebas.	
9	Zhu, 2007	A todas las pacientes con alteraciones citológicas previas se les tomó una muestra que fue utilizada para Pap y para citología en medio líquido. El diagnóstico se confirmó con colposcopia y biopsia.	137 mujeres con cualquier grado de alteración citológica detectado en el programa poblacional de tamizaje de cáncer de cérvix. El promedio de edad fue de 35,5 años.	Estudio de pruebas diagnósticas.	Prevalencia de ASCUS, AGUS, lesión intraepitelial escamosa de bajo o de alto grado, lesión indeterminada de alto grado y células malignas. Tasa de falsos positivos y sensibilidad.	Utilizaron la histopatología como <i>gold standard</i> aunque sólo se analizaron pacientes con alteraciones citológicas.	No es un estudio convencional sobre pruebas diagnósticas.

9.1.2 Efectividad comparada entre citología convencional vs citología convencional combinada con tipificación VPH

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipos de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
5	Koliopoulos, 2007	Se incluyeron estudios en los que las participantes tuvieran entre 18 y 70 años que no hubieran sido seguidas anteriormente por alteraciones citológicas. Las mujeres fueron reclutadas de la población general que se presentarían para tamizaje o voluntarias de la población general. En tres estudios se reclutaron las pacientes aleatoriamente de la población general y en cuatro estudios las mujeres no habían sido sometidas a pruebas de tamizaje previamente.	Tamizaje con citología y test para VPH. Tamizaje con citología comparado con el test para VPH. Se utilizó citología convencional en la mayoría de los estudios y en 6 estudios citología en medio líquido. Se utilizaron diferentes métodos de detección de VPH.	Estudios realizados en Europa, Norteamérica, Centroamérica, Sudamérica, África y Asia. Los tamaños de muestra en los estudios se encontraban en un rango entre 813 y 36.938 mujeres.	Se consideró un desenlace de NIE 2 o peor y NIE 3 o peor. Se extrajeron los datos de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la tasa de positividad del test. Para evaluar diferencias en la exactitud de las pruebas se calculó la razón de sensibilidad o especificidad del test de VPH con la citología repetida en los estudios en los que se realizaron las dos pruebas a la misma mujer.	Veintitrés estudios de corte transversal con test para VPH y citología concomitantes, un ensayo clínico aleatorizado, un estudio de cohortes.	<u>Amplitud de la búsqueda:</u> se pesquisaron artículos publicados entre 1994 y 2005 conteniendo datos cuantitativos en el registro especializado de ensayos del grupo Cochrane de cáncer ginecológico, base de datos Cochrane de estudios no experimentales, registro Cochrane de ensayos controlados CENTRAL, Medline, EMBASE, CINAHL, LILACS y en The Health Technology Assessment Database. También se revisaron las referencias de los artículos seleccionados. Se contactaron los autores en caso de datos faltantes. La búsqueda fue duplicada. <u>Calidad del análisis crítico de los estudios incluidos en la revisión:</u> Sólo se incluyeron estudios que cumplieran requisitos específicos referentes al tipo de participantes,

							tipos de intervenciones y la aplicación de un <i>gold standard</i> para la verificación del estado de la enfermedad. Los estudios se clasificaron de acuerdo a los métodos utilizados para limitar el sesgo de verificación.
--	--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Estudios primarios

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
2	Baseman, 2008	Se tomaron muestras para citología y test DNA VPH. Se derivaron a colposcopia y biopsia las pacientes con citología o test VPH anormales. Adicionalmente una muestra aleatoria de mujeres con pruebas de tamizaje normal se derivó a colposcopia.	Entre diciembre de 1997 y noviembre de 2001 se reclutaron 4799 mujeres atendidas para control anual en una clínica y un centro médico de Washington EU. Sólo se incluyeron mujeres entre los 18 y 50 años de edad y sin historia previa de tratamiento por neoplasia cervical, histerectomía o inmunosupresión crónica.	Estudio de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad corregida. Especificidad corregida. Valor predictivo positivo. Valor predictivo negativo.	Se intentó corregir el sesgo de verificación confirmando con colposcopia (<i>gold standard</i>) la ausencia de células anormales en algunas de las pacientes con resultados negativos.	Patrón de oro imperfecto.
6	Mayrand, 2007	Se hicieron dos grupos de tamizaje; un grupo "enfocado en Pap y otro "enfocado en VPH", a todas las pacientes se les realizaron los dos test lo que cambiaba era el orden en que se realizaban.	Se incluyeron mujeres entre los 60 y 69 años que consultaban para tamizaje de cáncer cervical en cualquiera de 30 clínicas de Montreal y St. John's, Canadá. Se excluyeron las pacientes que estuvieran en seguimiento por lesiones cervicales,	Ensayo clínico aleatorizado.	Sensibilidad. Especificidad. Valores predictivos.	Asignación aleatoria de las pacientes a los grupos y hubo cegamiento en las participantes y en los encargados de analizar los exámenes. Todas las pacientes con alguno de los dos tests positivos fueron	Patrón de oro imperfecto

			mujeres embarazadas, mujeres con historia de cáncer cervical y pacientes que se hubieran realizado citología Pap en el último año.			derivadas a colposcopia y algunas de las que tenían resultados negativos fueron aleatoriamente derivadas también a colposcopia para tratar de compensar un poco el sesgo de verificación.	
5	Kotaniemi-Talonen, 2008	Se asignaron las mujeres a dos grupos. A un grupo se le realizó tamizaje con test ADN VPH y al otro grupo se le realizó citología convencional con test Pap. En el grupo VPH si el resultado era anormal, la muestra era derivada a citología. En ambos grupos si se encontraba una alteración en la citología, compatible con lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o peor fueron referidas a colposcopia y biopsia.	En Finlandia, mujeres entre los 30 y los 60 años invitadas para tamizaje de cáncer cérvicouterino en nueve municipalidades.	Estudio de pruebas diagnósticas.	Para las visitas de tamizaje en los dos brazos del estudio se calcularon: sensibilidad relativa, especificidad relativa, valor predictivo positivo. En el brazo de VPH se estimó el riesgo relativo de colposcopia y NIE confirmado histológicamente con sus intervalos de confianza usando el brazo de citología convencional como referencia.	Asignación aleatoria a los grupos. Los colposcopistas y patólogos involucrados en la confirmación histológica no conocían los resultados de las pruebas de tamizaje.	Ninguna
7	Naucler, 2007	Mujeres se asignan de manera aleatoria en proporción de 1:1 a cada grupo (a prueba de Papanicolaou y una prueba de VPH; 6.257 mujeres) o el grupo control (un test de Papanicolaou por sí solo;	12.527 mujeres de 32 a 38 años de edad, que se realizaron el <i>screening</i> cervical a partir de mayo de 1997 hasta noviembre de 2000 en cinco ciudades suecas (Gotemburgo, Malmö, Uppsala, Umeå y en Estocolmo).	Estudio de pruebas diagnósticas realizado sobre la estructura de un ensayo clínico aleatorizado.	Proporción de mujeres que en el control son encontradas con NIE 2 ó 3.	Asignación aleatoria a los grupos. Enmascaramiento de las participantes y de los evaluadores. Patrón de oro establecido por seguimiento clínico y colposcopia + biopsia.	No es un estudio de pruebas diagnósticas sino la estimación indirecta de la prueba diagnóstica con base en el riesgo de encontrar neoplasias intraepiteliales más

		<p>mujeres 6270). Mujeres con una tinción de Papanicolaou anormal se derivaron a colposcopia. El seguimiento se realiza con Papanicolaou y pruebas de VPH anual, con colposcopia en los casos de persistencia de alto riesgo de infección por VPH, además del examen de rutina si el citológico es anormal.</p>					<p>avanzadas durante el seguimiento.</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	------------------------------------------

9.2 Tratamiento

9.2.1 Efectividad comparada del tratamiento escisional vs observación clínica y seguimiento citológico en NIE 1

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipos de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
6	Kyrgiou M, 2007	Mujeres con anomalías citológicas menores.	Colposcopia o seguimiento.	Estudios que compararon la colposcopia inmediata con el seguimiento citológico	Estado histológico de las biopsias dirigidas en el grupo de colposcopia inmediata y al final del seguimiento clínico y la tasa de remisión final a colposcopia en el grupo de seguimiento clínico.	Experimentos clínicos controlados aleatorizados.	Búsqueda adecuada de toda la información publicada. No incluyó búsqueda de literatura gris. La inclusión de los estudios fue definida en forma independiente por dos de los revisores y los desacuerdos se resolvieron por consenso o mediante la inclusión de un tercer revisor. La metodología de la revisión es adecuada.

Estudios primarios

No se incluyeron.

9.2.2 Tratamiento quirúrgico en NIE grado II y III y adenocarcinoma in situ

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipos de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
7	Martin-Hirsch, 2007	Mujeres con neoplasia intraepitelial cervical confirmada mediante biopsia que se sometían a tratamiento.	Ablación con láser. Conización con láser. Escisión amplia con asa de la zona de transformación. Conización con bisturí. Crioterapia.	Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados y controlados que utilizaban tratamientos quirúrgicos alternativos para la neoplasia intraepitelial cervical.	Enfermedad residual detectada durante el seguimiento. Duración del tratamiento. Dolor perioperatorio. Sangrado perioperatorio grave, hemorragia primaria y secundaria. Profundidad y presencia de artefacto térmico. Colposcopia adecuada en el seguimiento. Estenosis cervical en el seguimiento.	Se consideraron aquellos estudios cuyo objetivo fuera examinar la capacidad de un tratamiento de erradicación de neoplasia intraepitelial cervical o investigar la morbilidad asociada a ese tratamiento y que incluyeran grupo control creado mediante un procedimiento aleatorizado.	Revisión Cochrane que incluyó búsqueda de literatura gris y siguió un protocolo de desarrollo pre establecido de alta calidad metodológica.

Estudios primarios

No se incluyeron.

9.2.3 En carcinoma escamoso microinvasor etapa IA1 y IA2, la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas

Revisiones sistemáticas

No se encontraron.

Estudios primarios

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
4	Gaducci, 2003	Conización sola. Histerectomía total. Histerectomía radical.	Estudio multicéntrico en el que se incluyeron 166 pacientes con carcinoma del cuello uterino microinvasor estadios IA1 y IA2.	Estudio retrospectivo multicéntrico.	Metástasis linfonodales. Recurrencia intraepitelial. Recurrencia invasora.	Es un estudio retrospectivo en el que no existe comparación de grupos, sólo estimación de proporciones.	Sin comentario adicional.

9.2.4 En carcinoma invasor etapa IB1 la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipos de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
4	Green, 2008	Pacientes con cáncer localmente avanzado de cuello uterino (FIGO estadio IB – IVA).	Quimioterapia concomitante citotóxica más radioterapia (con o sin cirugía) con radioterapia sola (con o sin cirugía). En el brazo experimental, una opción permitida fue la administración posterior de quimioterapia adyuvante además de quimioterapia	Para los propósitos de esta revisión, se consideró la hidroxurea como un agente inactivo y por tanto aceptable para el tratamiento local. La eficacia de la hidroxurea como un agente inactivo y por tanto aceptable para el tratamiento local. Se excluyeron los ensayos que utilizaban radiosensibilizadores o radioprotectores en el brazo experimental.	Supervivencia. Supervivencia libre de progresión. Patrón de recurrencia local y a distancia.	Ensayos clínicos aleatorizados sobre tratamiento de diferentes estadios de cáncer de cuello uterino.	<u>Amplitud de la búsqueda:</u> búsqueda en el registro especializado de ensayos del grupo Cochrane de cáncer ginecológico, Medline hasta mayo de 2004, CancerLit hasta el año 2003, registro Cochrane de ensayos controlados CENTRAL (2004, número 2) y LILACS hasta junio de 2004. Se revisaron múltiples fuentes de literatura gris. No hubo restricción de idioma. <u>Calidad del análisis crítico de los</u>

			concomitante.				estudios incluidos en la revisión: dos autores revisaron los ensayos potenciales para revisión y extrajeron los datos, en los casos de desacuerdo éste se resolvió por discusión incluyendo una tercera persona cuando fue necesario. Para cada ensayo se registró el método de asignación y ocultamiento al igual que el nivel de seguimiento.
--	--	--	---------------	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Estudios primarios

No se incluyeron estudios primarios debido a su baja calidad metodológica.

9.2.5 En carcinoma invasor etapa IB2, II, III y IV, la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipos de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
4	Green, 2008	Pacientes con cáncer localmente avanzado de cuello uterino (FIGO estadio IB – IVA).	Quimioterapia concomitante citotóxica más radioterapia (con o sin cirugía) con radioterapia sola (con o sin cirugía). En el brazo experimental, una opción permitida fue la administración posterior de quimioterapia adyuvante además de quimioterapia concomitante.	Para los propósitos de esta revisión, se consideró la hidroxiurea como un agente inactivo y por tanto aceptable para el tratamiento local. La eficacia de la hidroxiurea como un agente inactivo y por tanto, aceptable para el tratamiento local. Se excluyeron los ensayos que utilizaban radiosensibilizadores o radioprotectores en el brazo experimental.	Supervivencia. Supervivencia libre de progresión. Patrón de recurrencia local y a distancia.	Ensayos clínicos aleatorizados sobre tratamiento de diferentes estadios de cáncer de cuello uterino..	<u>Amplitud de la búsqueda:</u> búsqueda en el registro especializado de ensayos del grupo Cochrane de cáncer ginecológico, Medline hasta mayo de 2004, CancerLit hasta 2003, registro Cochrane de ensayos controlados CENTRAL (2004, número 2) y LILACS hasta junio de 2004. Se revisaron múltiples fuentes de literatura gris. No hubo restricción de idioma. <u>Calidad del análisis crítico de</u>

							<p><u>los estudios incluidos en la revisión:</u> dos autores revisaron los ensayos potenciales para revisión y extrajeron los datos, en los casos de desacuerdo éste se resolvió por discusión incluyendo una tercera persona cuando fue necesario. Para cada ensayo se registró el método de asignación y ocultamiento al igual que el nivel de seguimiento.</p>
3	Einhorn, 2003	Pacientes con cáncer cervical que fueron sometidas a radioterapia.	Estadios tempranos IB y IIB: Radioterapia adyuvante luego de cirugía o cirugía con quimioterapia adyuvante. Radioterapia sola versus cirugía sola o versus cirugía con radioterapia preoperatoria. Estadios tempranos y avanzados: radioterapia concomitante con quimioterapia. Radioterapia con quimioterapia neoadyuvante. Braquiterapia a dosis bajas, medianas o altas. Radioterapia con diferentes tipos de quimioterapia concomitante.	Los estudios incluidos se limitaron a: estudios aleatorizados, controlados, otros estudios controlados y metaanálisis.	Clasificación de FIGO. Progresión a la muerte. Complicaciones: urinarias vesicales o rectales; toxicidad hematológica, sobrevida.	Ensayos clínicos aleatorizados, controlados.	<p>a.- Amplitud de la búsqueda bibliográfica: búsquedas en Medline entre 1994 y octubre de 2001. Total de artículos incluidos: 35. Sin restricción de idioma.</p> <p>b. Calidad del análisis crítico de los estudios incluidos en la revisión: mala. No existe. Es sólo una descripción de lo que se encontró en las investigaciones.</p>
9	Tzioras S, 2007	Pacientes con cáncer de cervix avanzado.	Quimioterapia más radioterapia. Radioterapia sola.	Se consideraron todos los estudios clínicos controlados aleatorios que compararon, en mujeres con cáncer cervical avanzado, el tratamiento con	Sobrevida medida como el riesgo relativo de morir.	Solo se incluyeron estudios aleatorizados controlados de buena calidad.	Se utilizó una estrategia de búsqueda bien definida con ponderación de la calidad de los estudios, no descrita. Estudios en inglés, alemán, francés o italiano.

				<p>quimiorradioterapia versus radioterapia sola o diferentes regímenes de quimioterapia. Se consideró como estado avanzado los tumores estado (FIGO) IIB, III, IV, irresecable y recurrente.</p> <p>Se incluyeron estudios que comparaban diferentes modalidades de dosis y esquemas de quimioterapia.</p>		En total 28.	Se excluyeron los experimentos no aleatorizados y pseudoaleatorizados. La revisión encontró heterogeneidad estadística en prácticamente todos los desenlaces evaluados.
--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

9.3 Seguimiento

9.3.1 Esquemas de seguimiento de lesiones preinvasoras NIE I, II y NIE III en los primeros 18 meses post tratamiento con citología cervical convencional exclusiva; colposcopia; biopsia dirigida; tipificación VPH considerando su uso en forma separada o combinada

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipos de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
10	Zielinski, 2004	No se describen características generales de los pacientes incluidos aparte de encontrarse post tratamiento para NIE.	Incluyeron estudios en los que se comparara el test para VPH con resección de márgenes o con citología para predecir recurrencia o enfermedad residual después de tratamiento en pacientes con diagnóstico de NIE 3.	Se incluyeron 12 estudios en los que se limitara el diagnóstico a carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso del cérvix diagnosticado histopatológicamente.	Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y <i>likelihood ratio</i> para la detección de enfermedad recurrente o residual de la resección de márgenes, la citología y el test para VPH en pacientes tratadas	Casos y controles y estudios de cohortes.	<u>Amplitud de la búsqueda</u> : realizada en Medline de artículos publicados entre 1996 y 2003, se revisaron las referencias de los estudios encontrados. No buscaron literatura gris. <u>Búsqueda limitada a estudios en inglés.</u> <u>Calidad del análisis</u>

					por NIE 3.		<u>crítico de los estudios incluidos en la revisión</u> : no se describen datos sobre el análisis de los estudios.
2	Arbyn, 2005	Primero incluyeron mujeres con lesiones de cuello de menor grado. Posteriormente incluyeron mujeres cuyo seguimiento fue con una verificación de <i>gold standard</i>	El seguimiento fue con test HPV-DNA Usando el <i>hybrid capture II test</i> (HC2), o con repetición de la citología El <i>gold standard</i> consistió en colposcopia y biopsia de las áreas.	Metaanálisis de estudios que se referían a la capacidad de detectar neoplasia intraepitelial cervical o progresión de la enfermedad en mujeres con CIN2+ con lesiones de células escamosas atípicas (ASCUS) o LSIL. También buscaron el mejor predictor de recurrencia de CIN después del tratamiento para CIN2 o CIN3.	Sensibilidad y especificidad de HC2 en mujeres con células escamosas atípicas y con lesiones leves escamosas. Predicción de enfermedad cervical residual o recurrente en neoplasia intracervical CIN.	Test diagnóstico. Cuando las mujeres eran tratadas por CIN de alto grado y eran seguidas con virología y citología y se documentaba la recidiva.	<u>Amplitud de la búsqueda</u> : estudios desde 1998 a 2005. No se describen fuentes de búsqueda. <u>Calidad del análisis crítico de los estudios incluidos</u> : se describen criterios de inclusión. No se detalla la calidad de cada estudio.
8	Paraskevaidis, 2004	Mujeres con diagnóstico inicial de CIN que recibieron tratamiento quirúrgico conservador y se siguieron con test HPV DNA más citología, colposcopia o biopsia como método de verificación de enfermedad residual o recurrente.	Se desea estudiar el rol del test HPV DNA en el seguimiento post tratamiento conservador del cáncer cervical intraepitelial.	Estudio de test diagnóstico usado en seguimiento. Estudios heterogéneos en diseño, población, tiempo de seguimiento e intervenciones.	Sensibilidad y especificidad del test.	Estudios prospectivos y retrospectivos.	<u>Amplitud de la búsqueda</u> : Medline, EMBASE desde marzo 1985 a marzo 2002); inglés. Dos investigadores independientes. <u>Calidad del análisis crítico de los estudios incluidos</u> : se describen criterios de inclusión y exclusión. Se eliminaron duplicados. Se excluyeron reportes de casos. Se hizo un metaanálisis.

Estudios primarios

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
1	Alonso, 2007	Seguimiento de pacientes con NIE 1 tratadas con escisión electroquirúrgica de asa a los 6, 12, 18 y 24 meses con tres pruebas: colposcopia y citología en todos los controles y test para detección de VPH a los 6 y 12 meses después del tratamiento.	77 mujeres con NIE 1 tratadas con escisión electroquirúrgica de asa en el hospital clínico de Barcelona entre marzo de 1998 y febrero de 2005. Se excluyeron mujeres con VIH o cualquier otra causa de inmunosupresión.	Estudio de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo para la citología, los márgenes del cono y la positividad del test VPH. OR con su respectivo IC de 95% para enfermedad recurrente o residual.	Las muestras patológicas fueron analizadas por dos patólogos independientes ciegos a resultados previos. Se realizó un análisis de regresión logística de los factores que predicen o identifican enfermedad residual o recurrente.	Estudio de pruebas diagnósticas de buena calidad metodológica.

10 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

10.1 Citología convencional vs citología en medio líquido

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
1	Arbyn, 2008	Estudios en mujeres a quienes se les hubiera tomado muestra para citología convencional y citología en medio líquido y los resultados fueran comparados con un <i>gold standard</i> .	Siete estudios de pruebas diagnósticas concomitantes, un estudio de dos cohortes y un ensayo clínico aleatorizado.	En todos los estudios se verificó el diagnóstico con un <i>gold standard</i> pero no en la totalidad de los pacientes. En los estudios en que era aplicable se utilizó enmascaramiento.	Sensibilidad, especificidad OR diagnóstico.	<p>En lesión intraepitelial de alto grado: la sensibilidad de la citología en medio líquido fue de 57,1% (IC 95, 46,3-67,2%), mientras que para la citología convencional fue de 55,2% (IC 95, 45,5-64,7%). La especificidad para la citología líquida fue de 97% (IC 95% 93,8-98,6) y para la citología convencional de 96,7% (IC 95%, 95,6-97,5%). EL OR diagnóstico fue de 42,9 (IC 95%, 20,6-89,2) para la citología en medio líquido y de 36,2 (IC 95%, 21,2-61,9) para la citología convencional.</p> <p>En lesión intraepitelial de bajo grado: la sensibilidad de la citología en medio líquido fue de 79,1% (IC 95, 70,1-86%), mientras que para la citología convencional fue de 75,6% (IC 95, 66,5-83%). La especificidad para la citología líquida fue de 78,8% (IC 95% 69,8-85,7) y para la citología convencional de 81,2% (IC 95%, 71,9-88%). EL OR diagnóstico fue de 14,1 (IC 95%, 7,7-25,7) para la citología en medio líquido y de 13,4 (IC 95%, 7,1-25,4) para la citología convencional.</p>

						<p>En lesión atípica indeterminada: la sensibilidad de la citología en medio líquido fue de 90,4% (IC 95, 82,5-95%), mientras que para la citología convencional fue de 88,2% (IC 95, 80,2-93,2%). La especificidad para la citología líquida fue de 64,6% (IC 95% 50,1-76,8) y para la citología convencional de 71,3% (IC 95%, 58,3-81,6%). EL OR diagnóstico fue de 17,3 (IC 95%, 8,9-33,5) para la citología en medio líquido y de 18,5 (IC 95%, 9,8-35) para la citología convencional.</p>
--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Estudios primarios

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
8	Strander, 2007	Estudio prospectivo aleatorizado con suficiente poder para determinar la capacidad diagnóstica de la citología convencional comparada con la citología en medio líquido con base en el riesgo de detectar la enfermedad en el seguimiento posterior a la realización del test.	OR para el diagnóstico histopatológicamente probado de lesión de alto grado en el seguimiento de rutina después de un resultado anormal en el estudio citológico inicial.	OR de 1,71 (IC 95%, 1,2-2,43) en el seguimiento a 1,5 años ajustado por edad. OR 1,6 (IC 95% 1,12-2,28) en el seguimiento a 1,5 años ajustado por edad y unidad de tamizaje. OR 1,62 (IC 95% 1,22-2,16) en el seguimiento a 3 y 7 meses ajustado por edad. OR 1,51 (IC 95% 1,13-2,01) en el seguimiento a 3 y 7 meses ajustado por edad y unidad de tamizaje.
3	Cibas, 2008	Estudio prospectivo multicéntrico, controlado en 10.739 mujeres de 18 o más años, en condiciones de proporcionar por escrito el consentimiento informado, que se tomaron el Papanicolaou cervical entre el 1 de marzo y el 22 de octubre del 2004. Las muestras se recogieron en Estados Unidos (n=75), Sudáfrica (n=11) y Venezuela (n=2). Se incluyeron clínicas de planificación familiar, centros de cuidado de la salud de la mujer, hospitales prácticos, clínicas de colposcopia. Intervención: Toma de	Tasa de falsos positivos y tasa de falsos negativos con sus respectivos intervalos de confianza.	Tasa de verdaderos positivos: a umbral diagnóstico células glandulares atípicas 1,15 (IC 95% 1,09-1,21), para lesión intraepitelial de bajo grado 1,26 (IC 95% 1,17-1,36), para lesión intraepitelial de alto grado 1,04 (IC 95% 0,89-1,2), para cáncer 1,22 (IC 95% 0,87-1,7).

		Papanicolaou cervical y comparación de exactitud entre monoprep pap test y frotis convencional.		Tasa de falsos positivos: a umbral diagnóstico células glandulares atípicas 0,92 (IC 95% 0,78-1,07), para lesión intraepitelial de bajo grado 1,13 (IC 95% 0,87-1,45), para lesión intraepitelial de alto grado 0,68 (IC 95% 0,41-1,13), para cáncer 0,67 (IC 95% 0,25-1,78).
9	Zhu, 2007	Estudio realizado con 137 mujeres con alteraciones citológicas previamente diagnosticadas a quienes se les realizaron citología convencional y citología en medio líquido. Las pacientes con resultados alterados fueron confirmadas con colposcopia y biopsia.	Sensibilidad	Sensibilidad para la citología convencional Pap en la detección de NIE 2 o mayor fue de 47% (IC 95% 35-58%). Sensibilidad para la detección de NIE 2 o mayor de la citología en medio líquido This prep fue del 66% (IC 95% 55-76%). Concordancia con histopatología del extendido convencional de 37%. Concordancia de citología en medio líquido con histopatología de 53% (p=0,011).

10.2 Efectividad comparada entre citología convencional vs citología convencional combinada con tipificación VPH

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
5	Koliopoulos, 2007	Búsqueda realizada en 8 bases de datos electrónicas para la determinación de la exactitud del test de VPH para la detección de NIE 2 o peor en mujeres entre los 18 y 70 años de edad participando del tamizaje de cáncer cérvicouterino y se compara con la exactitud	25 estudios, 23 de corte transversal (Cuzick, n=1985; Cuzick, n=2988; Kuhn, n=2861; Costa, n=992; Schneider, n=5455; Ratnam, n=2098; Schiffman, n=8554; Blumenthal, n=2073; Oh, n=1305; Clavel, n=7932; Paraskevaidis, n=977; Syrjanen, n=3175; Kulasingam, n=4075; Petry, n=8101; Coste, n=1757; Belinson, n=1993; Belinson, n=8497; Salmeron,	Las pacientes son representativas del espectro de la enfermedad. Únicamente en doce estudios la interpretación del <i>gold standard</i> estuvo cegada aunque éste estuvo presente en todos los estudios incluidos. El patrón de oro fue un constructo de diferentes pruebas diagnósticas que se aplicó	Sensibilidad acumulada para las diferentes técnicas de detección de VPH (HC2 y PCR), para la citología convencional y para la combinación de las dos pruebas. Especificidad	Para la detección de NIE 2 o peor: Sensibilidad acumulada: Para HC2 del 90% (IC 95% 86,4-93,7%), para PCR 80,9% (IC 95%, 70-91,7%), citología convencional con un punto de corte en ASCUS 72,7% (IC 95%, 63,9-81,5%), la más baja sensibilidad acumulada se observó con la citología al punto de corte de lesión

		<p>de la citología.</p>	<p>n=7868; Cuzick, n=10.358; Sankaranarayanan, n=20.053; Agorastos, n= 1296; Sarian, n=10.138; Bigras, n=13.842) 1 aleatorizado controlado (Sankaranarayanan, n=35.193) y 1 estudio longitudinal; Sherman, n=20.810.</p>	<p>en todas las pacientes sin importar el resultado del test, para prevenir el sesgo de verificación. Se utilizaron diferentes métodos de detección del VPH lo cual puede generar heterogeneidad entre los estudios.</p>	<p>acumulada para cada una de las pruebas.</p>	<p>escamosa intraepitelial de bajo grado, 61,6% (IC 95%, 48-75,2). La sensibilidad acumulada de la combinación de la técnica HC2 y la citología a punto de corte ASCUS fue significativamente más alta que la de HC2 sola (razón acumulada 1,05 IC95 1,05-1,06). Por el contrario la especificidad de la combinación es significativamente menor que la de la técnica HC2 individual (razón acumulada 0,95 IC95 0,94-0,96) y que la de la citología convencional sola a punto de corte ASCUS (razón acumulada 0,94 IC95 0,93-0,95).</p> <p>Especificidad acumulada: la citología convencional a punto de corte de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado tuvo la más alta especificidad acumulada de 96% (IC 95%, 92,5-96,9%) seguida por la citología a punto de corte de ASCUS 91,9% (IC 95%, 90,2-93,6) y la técnica HC2 tuvo la más baja especificidad acumulada de 86,5% (IC 95%, 83,1-89,8%).</p> <p>Razón de sensibilidad o especificidad: la razón acumulada de sensibilidad para HC2 en relación a la sensibilidad de la citología en punto de corte ASCUS fue de 1,25 (IC 95%, 1,30-1,47), por</p>
--	--	-------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

						<p>el contrario la razón de especificidad acumulada de HC2 en relación a la de la citología en punto de corte ASCUS fue de 0,97 (IC 95%, 0,96-0,98) y en relación a la citología en punto de corte de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado fue de 0,89 (IC 95%, 0,87-0,9).</p> <p>Para la detección de NIE 3 o peor:</p> <p>La más alta sensibilidad se logró con la técnica HC2 y PCR mientras que las más alta especificidad se logró con la citología a punto de corte lesión escamosa intraepitelial de bajo grado seguida por la citología a punto de corte ASCUS.</p>
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Estudios primarios

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
2	Baseman, 2008			Sensibilidad del test DNA VPH y Pap combinados fue de 91% y especificidad de 71,6%. La sensibilidad del test DNA VPH solo fue de 53,8% y la especificidad de 95,1%.
6	Mayrand, 2007	Ensayo clínico aleatorizado, compara el PAP versus test ADN oncogénico de VPH en la detección de cáncer cérvicouterino. Incluyó 10.154 mujeres entre 30 y 69 años en Montreal y St. John's, Canadá.	Sensibilidad y especificidad de la citología Pap y el test para VPH.	Sensibilidad para la prueba VPH para NIE 2 a 3 fue de 94,6% (95% IC, 84,2 - 100), sin embargo la sensibilidad para el Pap fue de 55,4% (95% CI, 33,6 – 77,2) p=0,01. La especificidad fue de 94,1% (95% CI, 93,4 a 94,8) para el test de VPH y 96,8% (95% CI, 96,3 – 97,3) p<0,001 para el PAP. El rendimiento no fue afectado por la secuencia en que se realizaron las pruebas. La sensibilidad de ambas pruebas utilizadas juntas fue de

				100% y la especificidad de 92,5%.
5	Kotaniemi-Talonen, 2008	Estudio aleatorizado comparando la validez del tamizaje con el test de VPH comparado con el tamizaje con citología convencional. Se realizó en Finlandia en mujeres entre 30 y 60 años que asistían a tamizaje de cáncer cérvicouterino.	Sensibilidad y especificidad relativas, valor predictivo positivo de las pruebas y se calculó el riesgo relativo de presentar alteración histológica confirmada en las pacientes del grupo VPH.	<p>Comparado con la citología convencional, el RR de derivación a colposcopia en el brazo VPH fue de 1,23 (IC 95% 1,02-1,48).</p> <p>Neoplasias cervicales intraepiteliales fueron más detectadas en el brazo de VPH con un RR de 1,58 (IC95% 1,19-2,09). Para lesiones NIE 2 o peores el RR fue de 1,44 (IC 95% 1,01-2,02).</p> <p>En NIE 3 y cáncer invasivo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos en la detección.</p> <p>La especificidad relativa del tamizaje con VPH y derivación a citología en caso de positividad fue cercana a la de la citología convencional; para NIE 1 99,4% en el brazo VPH, para NIE 2 99,1% y para NIE 3 o lesiones más severas 98,8%, en el brazo convencional los estimados fueron 99,4%, 99,3% y 99,1% respetivamente.</p> <p>La especificidad relativa del tamizaje con VPH sin citología fue para NIE 1 93,2%, para NIE 2 92,9% y para NIE 3 o más 92,7%.</p> <p>El valor predictivo positivo del tamizaje con VPH con citología en caso de positividad fue de 51% para NIE 1, 32,4% para NIE 2 y 8,9% para NIE 3, mientras que para el tamizaje con citología los valores fueron de 39,7%, 27,6% y 10,1% respetivamente.</p>
7	Naucler, 2007			<p>El RR de encontrar NIE grado 2 o 3 fue 1,51 (IC 95% 1,13-2,02) para el grupo que combinó el test de Papanicolaou con la determinación del VPH comparado con el Pap solo.</p> <p>En los exámenes citológicos de seguimiento posterior el riesgo de encontrar NIE 2 o 3 fue de 0,58 a favor del grupo que combinó las dos técnicas (IC 95% 0,36-0,96).</p>

10.3 En NIE grado 1 efectividad comparada entre tratamiento vs observación

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
6	Kyrgiou M, 2007	Revisión sistemática que comparó la colposcopia inmediata contra el seguimiento citológico en mujeres con anomalías citológicas menores (Hasta NIE G1).	3 experimentos clínicos controlados. En algunos de los desenlaces evaluados se identificó heterogeneidad estadística.	Experimentos clínicos apropiadamente aleatorizados pero que no contaron con cegamiento y se encuentran expuestos a sesgo de consentimiento y dilución.	Tasa de omisión. Histología al final de cada período de seguimiento.	<p>RR combinado para omisión de diagnóstico A 6 meses de seguimiento 4,43% (IC95% 0,05-394,7) A 12 meses de seguimiento 5,67% (IC95% 0,07-442,24) A 24 meses de seguimiento 74,10% (IC95% 10,36-529,79).</p> <p>NIE 1 histológicamente probado RR 2,58 (IC95% 1,69-3,94).</p> <p>NIE 2 histológicamente probado RR 1,72 (IC95% 0,85-3,48).</p>

Estudios primarios

No se incluyeron.

10.4 En NIE grado II y III /carcinoma escamoso in situ y adenocarcinoma in situ: criocoagulación: diatermocoagulación y conización: Asa LEEP, bisturí frío

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
7	Martin-Hirsch PL 2007	Revisión sistemática de la Colaboración Cochrane que incluyó estudios clínicos aleatorizados y controlados que utilizaban tratamientos quirúrgicos alternativos para la neoplasia intraepitelial cervical.	Se identificaron 28 estudios controlados aleatorizados.	En 121 estudios no se describió el método de aleatorización lo que puede significar una fuente importante de sesgo. Doce estudios clínicos eran verdaderamente aleatorizados en los cuales se usó un método aleatorio genuino de asignación de tratamiento y cinco estudios eran cuasi aleatorizados mediante asignación alternada por fecha de nacimiento o fecha de expediente.	Enfermedad residual detectada durante el seguimiento. Duración del tratamiento. Dolor perioperatorio. Sangrado perioperatorio grave, hemorragia primaria y secundaria. Profundidad y presencia de artefacto térmico. Colposcopia adecuada en el seguimiento. Estenosis cervical en el seguimiento.	Se demostró que la técnica de doble congelación tenía un menor OR de enfermedad residual 2,93 (IC95% 2,93–8,6). Láser vs crioterapia OR 0,96 (IC95% 0,67–1,36). Para NIE I OR 3,33 (IC95% 1,1–10,1). Para NIE 2 OR 1,58 (IC95% 0,69–3,2). Para NIE 3 OR 0,8 (IC95% 0,34–1,47). La ablación láser se asoció a una mayor incidencia de dolor perioperatorio severo OR 2,38 (IC95% 0,9–6,28). La ablación láser se asoció a mayor sangrado perioperatorio OR 7,45 (IC95% 1,68–33). La ablación láser se asoció a un índice mayor de colposcopia adecuada OR 4,64 (IC95% 2,98–7,2).

						<p>La ablación por láser se asoció a un índice mayor de colposcopia de estenosis cervical OR 1,96 (IC95% 0,52–7,44).</p> <p>Conización con láser contra conización con bisturí Debido a intervalo de confianza muy amplio, no se pudo concluir sobre enfermedad residual OR 0,63 (IC95% 0,2–1,93). La conización con láser se asoció a una menor incidencia de hemorragia OR 0,51 (IC95% 0,23–1,16). La conización con láser produjo mayor tasa de colposcopia adecuada OR 2,73 (IC95% 1,47–5,08). La conización láser se asoció con menor estenosis cervical OR 0,39 (IC95% 0,25–0,61).</p> <p>Conización con láser vs ablación por láser -No se registraron diferencias significativas en cuanto a enfermedad residual OR 0,73 (IC95% 0,19–2,87).</p>
--	--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

						<p>-No se observaron diferencias significativas en cuanto a sangrado perioperatorio OR 1,55 (IC95% 0,42–5,7). La ablación por láser produjo un mayor número de colposcopias adecuadas OR 0,25 (IC95% 0,06–1,27).</p> <p>Conización láser vs escisión amplia cónica</p> <p>En cuanto a enfermedad residual, no se observaron diferencias significativas OR 1,22 (IC95% 0,71–2,12). En cuanto a hemorragia, no se observaron diferencias significativas OR 0,89 (IC95% 0,34–2,34). Las muestras obtenidas mediante conización con láser tienen mayor artefacto térmico sobre la muestra OR 2,82 (IC95% 1,56–5,1). No se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de colposcopia adecuada en el seguimiento OR 0,27 (IC95% 0,08–0,89). No se registraron diferencias en cuanto a</p>
--	--	--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

						<p>estenosis cervical OR 1,15 (IC95% 0,57–2,33).</p> <p>Ablación por láser comparada con escisión con asa No se observaron diferencias en los índices de enfermedad residual OR: 0,99 (IC95% 0,63– 1,55). Hay mayor incidencia de dolor severo en el grupo de ablación por láser OR 4,4 (IC95% 1,86–10,4). No se observaron diferencias en cuanto a hemorragia OR 1,56 (IC95% 0,35–7).</p> <p>Conización con bisturí contra escisión con asa Podría existir mayor enfermedad residual luego de la escisión con asa OR 0,43 (IC95% 0,18– 1). Se sugiere un mayor índice de colposcopia adecuada con la escisión con asa OR 0,64 (IC95% 0,4-1,01).</p>
--	--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Estudios primarios

No se incluyeron estudios primarios por estar incluidos en las RS actualizadas.

10.5 En carcinoma escamoso microinvasor etapa 1A1 y 1A2, la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas

Revisiones sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas para este objetivo.

Estudios primarios

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
4	Gaducci, 2003	Estudio multicéntrico, retrospectivo analizando los diferentes desenlaces obtenidos con las técnicas disponibles de tratamiento del carcinoma microinvasor, conización, histerectomía total e histerectomía radical.	Metástasis linfonodales. Recurrencia intraepitelial. Recurrencia invasiva.	Ningún paciente de los sometidos a linfadenectomía pélvica tuvo metástasis linfonodal probada. El 4,8% de las pacientes tratadas tuvo recurrencia intraepitelial y el 2,4% recurrencia invasiva. La enfermedad recurrió en el 6,33% de las pacientes con estadio IA1 y 13% de las pacientes con estadio IA2. En relación con el tipo de cirugía la enfermedad recurrió en el 10% de las pacientes tratadas con conización sola, 4,9% de las tratadas con histerectomía total y 9,3% de las tratadas con histerectomía radical.

10.6 En carcinoma invasor etapa 1B1 la efectividad comparada de las alternativas terapéuticas

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
4	Green, 2008	Se incluyeron estudios en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, quienes fueron sometidas a tratamiento según diferentes regímenes únicos o combinados de cirugía, quimioterapia y radioterapia.	24 ensayos clínicos aleatorizados de los que se incluyeron en el análisis 3578 pacientes asignadas al azar para la supervivencia y 3694 para evaluar la tasa de recurrencia local y 3006 para la tasa de recurrencia y metástasis. Se disponía de menos datos para el análisis de la toxicidad.	Todos se describieron como ensayos clínicos aleatorizados. El procedimiento de asignación fue adecuado para 7 de los 24 ensayos, el cegamiento no pudo evaluarse en ninguno de los ensayos. Siete ensayos excluyeron entre el 1 y el 5% de las pacientes aleatorizadas y 6 ensayos excluyeron entre 6 y 24% de las pacientes porque no eran elegibles, porque no se administró el tratamiento según el protocolo, por seguimiento corto, por datos faltantes o pérdidas de seguimiento. Por estas razones los ensayos no fueron en sentido estricto analizados sobre una base de intención de tratar y pueden presentar algún sesgo.	Supervivencia, se determinó el cociente de riesgo o indirectamente por el valor de p y el número de eventos o las curvas de Kaplan-Meier. La recurrencia se pudo calcular con un OR de las tasas de recurrencia sin tener en cuenta el tiempo hasta la recurrencia. Para la toxicidad aguda se calcularon los OR del número total de eventos tóxicos y para la toxicidad tardía se proporcionó información cualitativa de los casos que se presentaron.	Se demostró un beneficio significativo en la supervivencia general a favor de la quimiorradiación: CR de 0,69 (IC 95% 0,61–0,97). Representa una reducción del riesgo de muerte de 31% o una mejoría absoluta de la supervivencia global de 10% (IC 95% 7-13%). Hay evidencia de un efecto beneficioso en el uso de quimioterapia con base en compuestos de platino CR de 0,68 (IC 95% 0,6-0,78). Supervivencia libre de progresión: los resultados favorecen la quimiorradioterapia con un CR 0,65 (IC 95% 0,59-0,73), lo cual se traduce en una mejoría absoluta de la supervivencia libre de progresión del 13% (IC 95% 10-16). Recurrencia: la tasa de recurrencia local fue significativamente reducida por el uso de la quimiorradiación OR 0,59 (IC 95% 0,51-0,69). También se encontró una reducción en la tasa de metástasis a distancia entre los que recibieron quimiorradiación OR 0,81 (IC 95% 0,65-1,01).

						<p>Toxicidad: se hizo una descripción cualitativa de los siete casos de mortalidad encontrados entre los cuales seis ocurrieron en el brazo de quimiorradiación.</p>
--	--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Estudios primarios

No se incluyeron estudios primarios por estar incluidas en RS actualizadas.

10.7 En carcinoma invasor etapa IB2, II, III y IV, la efectividad comparada entre los tratamientos

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
4	Green, 2008	Se incluyeron estudios en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, quienes fueron sometidas a tratamiento según diferentes regímenes únicos o combinados de cirugía, quimioterapia y radioterapia.	24 ensayos clínicos aleatorizados de los que se incluyeron en el análisis 3578 pacientes asignadas al azar para la supervivencia y 3694 para evaluar la tasa de recurrencia local y 3006 para la tasa de recurrencia y metástasis. Se disponía de menos datos para el análisis de la toxicidad.	Todos se describieron como ensayos clínicos aleatorizados. El procedimiento de asignación fue adecuado para 7 de los 24 ensayos, el cegamiento no pudo evaluarse en ninguno de los ensayos. Siete ensayos excluyeron entre 1 y 5% de las pacientes aleatorizadas y 6 ensayos excluyeron entre 6 y 24% de las pacientes porque no eran elegibles, porque no se administró el tratamiento según el protocolo, por seguimiento corto, por datos faltantes o por pérdidas de seguimiento. Por estas razones los ensayos no fueron en sentido estricto analizados sobre una base de intención de tratar y pueden presentar algún sesgo.	Supervivencia se determinó el cociente de riesgo o indirectamente por el valor de p y el número de eventos o las curvas de Kaplan-Meier. La recurrencia se pudo calcular con un OR de las tasas de recurrencia sin tener en cuenta el tiempo hasta la recurrencia. Para la toxicidad aguda se calcularon los OR del número total de eventos tóxicos y para la toxicidad tardía se proporcionó información cualitativa de los	Se demostró un beneficio significativo en la supervivencia general a favor de la quimiorradiación: CR de 0,69 (IC 95% 0,61 – 0,97). Representa una reducción del riesgo de muerte de 31% o una mejoría absoluta de la supervivencia global de 10% (IC 95% 7-13%). Hay evidencia de un efecto beneficioso en el uso de quimioterapia con base en compuestos de platino CR de 0,68 (IC 95% 0,6-0,78). Supervivencia libre de progresión: los resultados favorecen la quimiorradioterapia con un CR 0,65 (IC 95% 0,59-0,73), lo cual se traduce en una mejoría absoluta de la supervivencia libre de progresión del 13% (IC

					casos que se presentaron.	95% 10-16). Recurrencia: la tasa de recurrencia local fue significativamente reducida por el uso de la quimiorradiación OR 0,59 (IC 95% 0,51-0,69). También se encontró una reducción en la tasa de metástasis a distancia entre los que recibieron quimiorradiación OR 0,81 (IC 95% 0,65-1,01). Toxicidad: se hizo una descripción cualitativa de los siete casos de mortalidad encontrados entre los cuales seis ocurrieron en el brazo de quimiorradiación.
3	Einhorn, 2003	Los estudios incluidos se limitaron a: estudios aleatorizados, controlados, otros estudios controlados y metaanálisis. La revisión no fue una revisión sistemática claramente establecida.	Estudios con diferentes diseños prospectivos que incluyeron pacientes con estadios tempranos IB y IIB: Se comparó radioterapia adyuvante luego de cirugía o cirugía con quimioterapia adyuvante. Radioterapia sola versus cirugía sola o versus cirugía con radioterapia preoperatoria. Estadios tempranos y avanzados: radioterapia concomitante con quimioterapia. Radioterapia con quimioterapia neoadyuvante. Braquiterapia a dosis bajas, medianas o altas. Radioterapia con	Estudios de calidad metodológica variable que incluyeron 4 experimentos clínicos de buena calidad y estudios observacionales sin clara descripción del control de las variables confusoras y los sesgos potenciales.	Clasificación de FIGO. Progresión a la muerte. Complicaciones: urinarias vesicales o rectales; toxicidad hematológica, sobrevida.	Existe limitada evidencia que soporte la radioterapia pélvica postoperatoria como alternativa para mejorar la sobrevida libre de enfermedad en cáncer cervical temprano. Parece que la radioterapia externa combinada con braquiterapia proporciona una similar tasa de sobrevida y sobrevida libre de enfermedad que la histerectomía radical en cáncer cervical temprano. La radioquimioterapia concomitante mejora la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad comparada con la radioterapia en cáncer cervical temprano. La quimioterapia basada en cisplatino es superior a la quimioterapia concomitante con hidroxycarburo.

			diferentes tipos de quimioterapia concomitante.			No hay evidencia que demuestre que la quimioterapia adyuvante seguida por radioterapia mejora la sobrevida y la sobrevida libre de enfermedad comparada con radioterapia sola en pacientes con cáncer localmente avanzado. La braquiterapia de alta dosis proporciona el mismo control local que la braquiterapia de baja dosis y se asocia a mayores complicaciones rectales.
9	Tzioras S, 2007	Se consideraron todos los estudios clínicos controlados aleatorios que compararon, en mujeres con cáncer cervical avanzado, el tratamiento con quimiorradioterapia versus radioterapia sola o diferentes regímenes de quimioterapia. Se consideró como estadio avanzado los tumores estadio (FIGO) IIB, III, IV, irresecable y recurrente. Se incluyeron estudios que comparaban diferentes modalidades de dosis y esquemas de quimioterapia.	Sólo se incluyeron estudios aleatorizados controlados de buena calidad. En total 28.	Todos se describieron como ensayos clínicos aleatorizados. El procedimiento de asignación no fue descrito en la mayoría de estudios y el cegamiento no pudo evaluarse en ninguno de los ensayos.	<i>Relative Hazard</i>	El <i>Relative Hazard</i> resumen fue de 0,94 (IC95% 0,85–1,03) mediante el modelo de efectos fijos y de 0,95 (IC 95% 0,83–1,08) mediante el modelo de efectos aleatorios. El análisis según el régimen de quimioterapia utilizado, paradójicamente mostró un beneficio significativo sólo para los no basados en cisplatino. No existe evidencia de beneficio para el régimen de quimiorradioterapia con cisplatino versus radioterapia sola. Datos soportados en un <i>Relative Hazard</i> resumen de 1,06 (IC95% 0,77–1,44). Se encontró un beneficio marginal con los ciclos cortos de cisplatino. <i>Relative Hazard</i> 0,8 (IC95% 0,66–0,97), mientras los regímenes de quimioterapia largos se asociaron a mayor deterioro de

						la sobrevida <i>Relative Hazard</i> 1,18 (IC95% 1,02–1,38).
--	--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------

Estudios primarios

No se incluyeron estudios primarios por estar incluidos en RS actualizadas.

10.8 Esquemas de seguimiento de lesiones preinvasoras NIE I, II y NIE III en los primeros 18 meses post tratamiento con: citología cervical convencional exclusiva; colposcopia; biopsia dirigida; tipificación VPH considerando su uso en forma separada o combinada.

Revisiones sistemáticas

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
10	Zielinski, 2004	Revisión con metaanálisis incluyendo estudios en pacientes tratadas por NIE 3 a quienes se les realizó como parte de su seguimiento resección de márgenes, citología cervical o test para VPH para evaluar enfermedad recurrente o residual posterior al tratamiento.	12 estudios seleccionados, dos estudios de casos y controles y diez estudios de cohortes.	No mencionan datos sobre la calidad metodológica de los estudios.	Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y <i>likelihood ratio</i> para las siguientes opciones post tratamiento: Resección de márgenes vs citología. Resección de márgenes vs test para VPH Citología vs test para VPH.	En un primer metaanálisis incluyendo nueve estudios prospectivos el valor predictivo negativo del test VPH fue de 98% (IC 95% 96-99%), siendo más alto que el del estado de resección de márgenes que fue de 93% (IC 95% 87-96%) y que el de la citología que fue de 97% (IC 95% 94-98%). En el segundo metaanálisis se incluyeron 11 estudios con un valor predictivo negativo de 98% (IC 95% 97-99%) para el test VPH, 91% (IC 95% 87-94%) para la resección de márgenes y 93% (IC 95% 90-95%) para la citología. En el metaanálisis de combinar el test de citología y resección de márgenes post tratamiento el valor predictivo negativo fue bajo, 92% (IC 95% 85-96%) al compararlo con el de combinar el test para VPH con

						<p>la citología que fue de 99% (IC 95% 98-100%).</p> <p>La sensibilidad de las pruebas combinadas de VPH con resección de márgenes fue de 97% (IC 95% 90-99%) y de VPH con citología fue de 96% (IC 95% 90-99%).</p> <p>La especificidad de la combinación de las pruebas de VPH y la citología sí fue significativamente mayor que la de VPH con resección de márgenes, 81%(IC 95% 77-84%) y 54% (IC95% 47-61%) respectivamente.</p>
2	Arbyn 2005	Metaanálisis de estudios para medir la capacidad de detección de HPV DNA para <i>screening</i> , test de triage en mujeres con lesiones de cuello mínimas y como test de seguimiento en lesiones epiteliales de alto grado que han sido tratadas.		<p><u>16 estudios para triage de ASCUS</u>: Manos 1999, Bergeron; Lin; Lytwin; Shlay 2000. Morin; Revello; Solomon; Zielinsky 2001. Kulasingam; Pambuccian, Pretorius 2002. Guyot; Lonky, Wensveen 2003. Della Palma 2005.</p> <p><u>10 estudios para triage LSIL</u>. Ferris 1998. Bergeron; Lin; Lytwin 2000. Revello; Zielinsky 2002. Kulasingam; Pretorius; Sherman 2002. Guyot 2003.</p> <p>9 estudios describen capacidad predictiva de falla de tratamiento.</p>	Sensibilidad (S) Especificidad (E)	<p><u>En mujeres con células escamosas atípicas</u>: HC2 global tuvo S 94% (95% IC: 92–96%) y E 62% (IC: 56–68%). En 6 estudios, S de HC2 fue 14%, (IC: 8–20%) mayor que la citología repetida. La variación ínter estudios no fue significativa.</p> <p>La especificidad global de HC2 y citología repetida fue igual. (razón de especificidad: 0,99; IC: 0,89–1,11).</p> <p><u>En lesiones escamosas de bajo grado</u>: S global de HC2 (97%, IC: 96–99%). E global baja (29%, IC: 22–36%). S global de test HPV comparada con citología repetida 1,07 (IC: 0,92–1,25), lo que indica que no hubo diferencia significativa con método de triage viral. HC2 tuvo una marcada menor E que el PAP repetido 0,60 (IC: 0,36–0,99).</p> <p><u>Predicción de enfermedad cervical residual o recurrente en CI de alto</u></p>

						<p><u>grado</u>: Estadios heterogéneos en diseño y visitas de seguimiento, para medir S y E de test HPV-DNA y de la citología seriada.</p> <p>Detección global de HPV-DNA con S mayor (<i>ratio</i>: 1,27, IC: 1,06–1,51) y E menor no significativa (<i>ratio</i>: 0,94, IC: 0,87–1,01) que el seguimiento con citología.</p>
8	Paraskevaidis, 2004	Los estudios quieren medir el rol del test HPV DNA en el seguimiento post tratamiento conservador en CIN.	<p>Elfgren (1995) n=23 prospectivo observacional.</p> <p>Chua (1997) n= 22-26 retrospectivo caso control.</p> <p>DiStefano (1998) n=36 prospectivo.</p> <p>Bollen (1999) n=43 retrospectivo.</p> <p>Kjellberg (2000) n=88 prospectivo.</p> <p>Nagai (2000) n=58 prospectivo.</p> <p>Lin (2001) n=75 prospectivo.</p> <p>Nobbenhuis (2001) n=184 prospectivo observacional.</p> <p>Paraskevaidis (2001) n= 41-82 caso-control.</p> <p>Kucera (2001) n=142 prospectivo.</p> <p>Acladios (2001) n=47 Cohorte prospectiva.</p>	Metodología heterogénea ínter estudios. Muestras pequeñas. En duración hay heterogeneidad en cuanto a tiempo de seguimiento, punto de inicio y métodos. El metaanálisis no se pudo realizar por estas razones.		<p>Heterogeneidad en diseño, pacientes, intervenciones y tipos de seguimiento. A pesar de ello, los estudios mostraron una misma dirección en el efecto que muestra una relación positiva entre el test y la falla de tratamiento indicando que la S para predecirlo es mayor con el test que con la citología.</p> <p>La S del test HPV DNA para detectar fracasos de tratamiento fue buena 100% en 4 estudios. La E varió de 44% a 95%. Entre las mujeres en que el tratamiento se consideró exitoso, 84,2% tuvo un test HPV DNA negativo post op y 15,8% a test positivo. En las que se consideró fracaso, un 17,2% tuvo test negativo y 82,8% test positivo. Un test positivo incluso en presencia de citología normal puede pesquisar más temprano una falla de tratamiento.</p>

Estudios primarios

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
1	Alonso, 2007	Estudio de pruebas diagnósticas evaluando las características operativas del test VPH para el seguimiento de pacientes con NIE 1 tratadas con escisión electroquirúrgica de asa (LEEP) y evaluando la eficacia de la citología, la colposcopia y el test VPH en la detección de lesiones residuales o recurrentes post tratamiento.	Para la citología, márgenes del cono (colposcopia) y el test de VPH se determinaron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos. También se midieron las características operativas de la carga de VPH usando un análisis ROC.	Enfermedad recurrente o residual fue identificada en 22 mujeres (28,6%). El diagnóstico se determinó por medio de biopsia directa por colposcopia en 16 casos y por dos o más citologías en 6 mujeres. El 82% de las recurrencias fueron identificadas durante el primer año después del tratamiento. En el seguimiento, la sensibilidad de la primera citología fue de 88,2% (IC 95% 72,9-100%), de la colposcopia 47,1% (IC 95% 23,4-70,8%) y VPH 100%. La especificidad fue de 91,4% (IC 95% 82,1-100), 77,1 (IC 95% 63,2-91%) y 80% (IC 95% 66,7-93,3%) para la citología, colposcopia y VPH respectivamente. El valor predictivo negativo para la citología fue de 94,1% (IC 95% 86,3-100), para la colposcopia 75% (IC 95% 60,7-89,3%) y para VPH de 100%. El valor predictivo negativo fue para la citología 83,3% (IC 95% 65,6-100%), para la colposcopia 50% (IC 95% 26,2-73,8%) y para el test VPH 70,8% (IC 95% 49,2-92,4%). Referente a los factores asociados con enfermedad residual o recurrente los márgenes positivos en el cono mostraron un OR 3,0 (IC 95% 0,871-10,333) valor p-0,082.

11 SÍNTESIS DE RESULTADOS

11.1 Pesquisa

Con base en revisiones sistemáticas la citología en medio líquido no muestra más sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial de alto grado comparada con la citología convencional y en cambio añade costos operativos en el screening. En el estudio de Strander et al, la citología en medio líquido tiene un mayor alcance diagnóstico de lesiones histológicas de alto grado comparado con la citología convencional, aunque no midió características operativas de las pruebas, sino basado en el riesgo de presentar enfermedad neoplásica posterior al diagnóstico citológico por lo que se requieren nuevos estudios comparando estos dos métodos de pesquisa.

Nivel de evidencia IIA.

En el estudio de Cibas et al, la citología en medio líquido MPPT, en comparación con los frotis, produjo un aumento estadísticamente significativo en la sensibilidad relativa para células escamosas atípicas, pero no se puede excluir lesión intraepitelial escamosa de alto grado y lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. No hubo diferencias significativas en valores relativos de especificidad. MPPT redujo un 58% las muestras insatisfactorias. El MPPT es una nueva y prometedora tecnología de base líquida para el screening del cáncer cervical.

Nivel de evidencia IIA.

Comparado con la citología convencional la técnica HC2 y la PCR para la detección de VPH son más sensibles para el diagnóstico de NIE 2 o peor pero significativamente menos específicas. La combinación de la técnica de detección HC2 y la citología tiene la más alta sensibilidad y la más baja especificidad. No se ha podido demostrar una reducción en la mortalidad entre los pacientes tamizados con detección de VPH comparado con el tamizaje citológico convencional.

Nivel de evidencia IIA.

En mujeres mayores de 30 años la combinación del test de Papanicolaou y la determinación por DNA del VPH es una estrategia razonable de tamizaje con base en la mejoría de las cifras de sensibilidad lograda. La combinación de la determinación de VPH y el test convencional de Papanicolaou reduce la incidencia de NIE grado 2 o 3 o cáncer detectada en los exámenes de seguimiento posterior según el estudio de Naucler et al.

Nivel de evidencia IB.

11.2 Tratamiento

La realización de una colposcopia inmediata parece ser el mejor manejo en pacientes con cambios citológicos menores. Las pacientes con colposcopia negativa pueden ser manejadas mediante observación y control citológico y si las anomalías persisten luego de dos años de seguimiento, se recomienda la biopsia.

Nivel de evidencia IA.

No existe una técnica de tratamiento quirúrgico claramente superior para erradicar la neoplasia intraepitelial cervical.

Nivel de evidencia IA.

La crioterapia es un tratamiento efectivo para las enfermedades de bajo grado, pero no para las de alto grado.

Nivel de evidencia IA.

La crioterapia debería tenerse muy en cuenta a la hora de escoger un tratamiento para enfermedades de bajo grado. En particular en situaciones en las que la disponibilidad de recursos es limitada.

Nivel de evidencia IA.

En comparación con la escisión con asa, la ablación por láser parece causar más dolor perioperatorio severo y, probablemente, también más hemorragia primaria y secundaria.

Nivel de evidencia IA.

No existe diferencia en cuanto a enfermedad residual entre la escisión con asa y la ablación por láser.

Nivel de evidencia IA.

La escisión amplia con asa de la zona de transformación es la elección más acertada ya que el equipo necesario es más económico y es un método que permite confirmar el estado de la enfermedad mediante una biopsia convencional.

Nivel de evidencia IA.

El tiempo de ejecución de la conización con láser, en comparación con la escisión con asa, es mayor, al igual que la necesidad de entrenamiento quirúrgico y de inversión en equipo; además, este procedimiento produce más dolor perioperatorio, mayor profundidad y artefacto térmico severo que la escisión con asa.

Nivel de evidencia IA.

Se recomienda utilizar la escisión amplia con asa en la zona de transformación en lugar de la escisión con láser, excepto cuando se trata de una lesión endocervical.

Nivel de evidencia IA.

En caso de lesión endocervical, se recomienda una biopsia en cono angosta y profunda para así reducir el trauma tisular y obtener un margen de resección definido.

Nivel de evidencia IA.

En caso de lesión endocervical, si se sospecha la presencia de invasión o enfermedad glandular, se debería resear la lesión mediante una conización con bisturí.

Nivel de evidencia IA.

La conización puede representar el tratamiento definitivo de pacientes con estado IA1 si los márgenes del cono son negativos para enfermedad.

Nivel de evidencia IIIB.

En pacientes con estado IA1 con compromiso linfovascular se recomienda la linfadenectomía y en caso de encontrarse comprometidos los nodos debe administrarse quimiorradioterapia complementaria concomitante.

Nivel de evidencia IB.

En pacientes con cáncer estado IA2 la cirugía mediante conización o traquelectomía en pacientes jóvenes e histerectomía simple o radical en otro tipo de pacientes asociado a linfadenectomía pélvica es el tratamiento de elección.

Nivel de evidencia IIIB.

El tratamiento convencional del cáncer de cérvix estado IB1 consiste en histerectomía radical, ooforectomía bilateral (opcional) y linfadenectomía pélvica. Se suele combinar braquiterapia preoperatoria y quimiorradiación concomitante en caso de encontrar compromiso pélvico lifonodal.

Nivel de evidencia IIIB.

En el tratamiento del cáncer de cérvix avanzado (Estado IB2 – IV), la quimiorradioterapia concomitante con base en regímenes de cisplatino es superior a la radioterapia sola en el control de la enfermedad local, el control de la recaída a distancia, el aumento de la sobrevida global y el aumento en la sobrevida libre de enfermedad.

Nivel de evidencia IA.

En el tratamiento del cáncer de cérvix avanzado (Estadio IB2 – IV), la quimiorradioterapia concomitante con base en regímenes de cisplatino se relaciona con claros efectos de toxicidad gastrointestinal y hematológica.

Nivel de evidencia IA.

Los pacientes con cáncer de cérvix avanzado estadios III y IV, tienen un beneficio menor del tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia.

Evidencia IA.

En el tratamiento del cáncer de cérvix avanzado (Estadio IB2 – IV) el régimen concomitante de quimiorradioterapia debe incluir una combinación de radioterapia externa y braquiterapia durante un tiempo total de tratamiento no inferior a 55 días.

Nivel de Evidencia IIIB.

En el tratamiento paliativo del cáncer de cérvix, la quimioterapia con base en cisplatino es el tratamiento de elección. La cirugía de exanteración pélvica y la radioterapia podría ser utilizada en casos seleccionados.

Nivel de evidencia IIIB.

11.3 Seguimiento

El test para la detección de VPH ha mostrado mayor sensibilidad comparado con la citología convencional para la detección de recurrencias en mujeres que han recibido tratamiento para NIE de algo grado.

Nivel de evidencia IB.

La combinación del test para detección de VPH y la citología es la mejor elección para el seguimiento de mujeres después de tratamiento para NIE 3.

Nivel de evidencia IB.

12 CONCLUSIONES

No existe ningún beneficio probado de la citología en medio líquido sobre la citología convencional en el diagnóstico de las lesiones precursoras de cáncer cérvicouterino.

La técnica HC2 tiene mayor sensibilidad que la citología convencional y en medio líquido, sin embargo la exactitud cruzada de la prueba no garantiza un mejor rendimiento en términos de una mayor reducción de la incidencia de cáncer cérvicouterino si el diagnóstico de VPH fuera implementado en el tamizaje primario.

El seguimiento clínico no parece ser una alternativa razonable para el manejo de las pacientes con NIE 1, la colposcopia debe ser el abordaje inicial para estas pacientes.

El tratamiento de elección en la NIE 2 y 3 debe escogerse según las características clínicas del paciente, la localización de la neoplasia y la disponibilidad de recursos disponibles para el tratamiento.

Para las pacientes con cáncer estadio IA2 no hay tratamiento estándar definido para el carcinoma de cérvix estadio IB1; las opciones consisten en cirugía, radiación externa + braquiterapia o radiocirugía combinada.

El tratamiento estándar definido para el carcinoma de cérvix avanzado (estadio IB2-IV) debe incluir quimiorradioterapia concomitante con base en esquemas de cisplatino y combinación de radioterapia externa y braquiterapia.

El tratamiento paliativo primario de elección en el cáncer de cérvix es la quimioterapia con base en cisplatino.

No existe evidencia científica que compare la efectividad de la braquiterapia convencional versus el implante intersticial. Por ello, no fue posible desarrollar una recomendación en relación con este aspecto del tratamiento.

Para el seguimiento de mujeres tratadas por NIE, la citología convencional junto con el test de VPH es la mejor opción para detectar tempranamente enfermedad recidivante.

13 ANEXOS

13.1 Revisiones Sistemáticas Seleccionadas

#	Referencia
1	Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. <i>Obstet Gynecol.</i> 2008 Jan; 111(1): 167-77.
2	Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium. marbyn@iph.fgov.be. <i>Gynecol Oncol.</i> 2005 Dec; 99 (3 Suppl 1):S7-11. Epub 2005 Sep 9.
3	Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri. XSO: <i>Acta Oncologica</i> XYR: 2003 VOL: 42(5-6) PAG: 546-556.
4	Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Quimioterapia y radioterapia concomitante para el cáncer de cuello uterino (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2008 Número 2. Oxford: Update software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2008 issue 2. Chichester, UK: Jhon Wiley and Sons Ltd.)
5	Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. <i>Gynecol Oncol.</i> 2007 Jan; 104(1): 232-46. Epub 2006 Nov 3.
6	Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Kehoe S, Flannelly G, Mitrou S, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Management of minor cervical cytological abnormalities: a systematic review and a meta-analysis of the literature. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2007 Oct; 33(6): 514-20. Epub 2007 Jul 20.
7	Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Cirugía para la neoplasia intraepitelial cervical (Cochrane Review). In: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , Issue 4, 2007.
8	Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, Makrydimas G, Tofoski J, Roukos DH. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. XSO: <i>Cancer Treatment Reviews</i> XYR: 2004 VOL: 30(2) PAG: 205-211
9	Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis J. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. XSO: <i>Cancer Treatment Reviews</i> XYR: 2007 VOL: 33(1) PAG: 24-38.
10	Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, Voorhorst FJ, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. <i>Obstet Gynecol Surv.</i> 2004 Jul; 59(7): 543-53. The Department of Pathology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

13.2 Revisiones Sistemáticas Excluidas

#	Referencia	Causal
1	Bipat S, Glas AS, Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. <i>Gynecologic Oncology</i> 2003; 91(1) :59-66.	No responde a los objetivos de esta revisión.

2	Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1995 update: 1. Screening for human papillomavirusinfection in asymptomatic women. CMAJ. 1995 Feb 15; 152(4): 483-93. Johnson K. Department of Preventive Medicine and Biostatistics, University of Toronto, Ont.	Corresponde a una guía de práctica clínica basada en evidencia.
3	Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E. Br J Cancer. 2000 Sep; 83(5): 561-5. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within acervical screening programme: summary and conclusions.. Department of Mathematics, Statistics and Epidemiology, Imperial Cancer Research Fund, London, UK.	Hay revisiones sistemáticas más actualizadas sobre el tema.
4	Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet. 2006 Jan 14; 367(9505): 122-32. Comment in: Lancet. 2006 Aug 12; 368(9535): 578-9; author reply 579. Lancet. 2006 Jan 14; 367(9505): 88-9. Lancet. 2006 May 6; 367(9521): 1481-2; author reply 1482-3. Lancet. 2006 May 6; 367(9521): 1481; author reply 1482-3. Lancet. 2006 May 6; 367(9521): 1481; author reply 1482-3. Lancet. 2006 May 6; 367(9521): 1482; author reply 1482-3.. Screening and Test Evaluation Program, School of Public Health, University of Sydney, Australia. daveye@health.usyd.edu.au	No responde a los objetivos de esta revisión.
5	Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. Health Technol Assess. 2004 May; 8(20): iii, 1-78. The School of Health and Related Research The University of Sheffield, Sheffield, UK.	Estudio de costo-efectividad.
6	Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Hanselaar AG. Liquid-based cervical cytology. Cancer. 2003 Oct 25; 99 (5): 263-71. Comment in: Cancer. 2003 Oct 25; 99(5): 259-62. Laboratory of Pathology, PAMM Laboratories, Eindhoven, The Netherlands. p.klinkhamer@pamm.nl	Artículo de revisión.
7	Krahn M, McLachlin M, Pham B, Rosen B, Sander B, Grootendorst P, Tomlinson G, John-Baptiste A, Frikemerid M, Hong Chen M, Woo G, Anonychuk A, Carcone S, Witteman H, Chen W, Liu K, Sampson M, Tricco A. Liquid-based techniques for cervical cancer screening: systematic review and cost-effectiveness analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) XSE: Technology Report No 103 PUB: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) XYR: 2008 PAG: 79	No describen metodología de la revisión sistemática.
8	Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, Fung M F, Browman G. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. XSO: Clinical Oncology XYR: 2002 VOL: 14(3) PAG: 203-212	Hay incluida una revisión sistemática actualizada del

		tema.
9	Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet</i> . 1999 Nov 20; 354(9192):1763-70. Erratum in: <i>Lancet</i> 2000 Jan 29; 355(9201): 414. University Department of Obstetrics and Gynaecology, St Mary's Hospital, Manchester, UK.	No responde a los objetivos de esta revisión.
10	Martin-Hirsch P, Rash B, Martin A, Standaert B. <i>BJOG</i> . 2007 Apr; 114(4):408-15. Management of women with abnormal cervical cytology: treatment patterns and associated costs in England and Wales. Lancashire Teaching Hospitals, Royal Preston Hospital, Preston, UK. pierre.martinhirsch@btinternet.com	No responde a los objetivos de esta revisión.
11	Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. <i>XSO: Annals of Internal Medicine</i> XYR: 2000 VOL: 132(10) PAG: 810-819	Hay revisiones más actualizadas sobre el tema.
12	Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (Cochrane Review). In: <i>La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 4, 2007</i> .	No responde a los objetivos de esta revisión.
13	NICE National Institute for Health and Clinical Excellence. High dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional Procedure Guidance 160 PUB: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) XYR: 2006 PAG: 2	Corresponde a una guía de práctica clínica.
14	Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. <i>BMJ</i> . 2007 Jul 7; 335(7609):28. Epub 2007 May 21.	Incluido en la revisión de Arbyn et al.
15	Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2008 Apr 2; 100(7):492-501. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18364502 [PubMed - indexed for MEDLINE]	No responde a los objetivos planteados en esta revisión.
16	Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>CMAJ</i> . 2008 Mar 25; 178(7):855-62. Comment in: <i>CMAJ</i> . 2008 Mar 25; 178(7):867-9. Department of Reproductive and Child Health, University of Birmingham, Birmingham Women's Hospital, Birmingham, United Kingdom.	No responde a los objetivos de esta revisión.

17	Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. <i>Prev Med.</i> 2007 Aug-Sep; 45(2-3):93-106. Epub 2007 Jun 22. Department of Oncology and Epidemiology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.	No responde a los objetivos de esta revisión.
18	Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. <i>Prev Med.</i> 2007 Aug-Sep; 45(2-3):93-106. Epub 2007 Jun 22. Department of Oncology and Epidemiology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.	No responde a los objetivos de esta revisión.
19	Sulik SM, Kroeger K, Schultz J K, Brown J L, Becker L A, Grant W D Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test: a systematic review. <i>Journal of Family Practice</i> XYR: 2001 VOL: 50(12) PAG: 1040-1046	Hay revisiones sistemáticas más actualizadas sobre el tema.
20	Symonds RP, Collingwood M, Kirwan J, Humber CE, Tierney JF, Green JA, Williams C. Concomitant hydroxyurea plus radiotherapy versus radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix: a systematic review AUT: XSO: <i>Cancer Treatment Reviews</i> XYR: 2004 VOL: 30(5) PAG: 405-414 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com . (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)	No responde a los objetivos de esta revisión.
21	Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ. consensus guidelines for the management of women with cervicalintraepithelial neoplasia. <i>American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Am J Obstet Gynecol.</i> 2003 Jul; 189(1):295-304. Comment in: <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2004 Sep; 191(3): 1049. 2001. Department of Pathology, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, USA tcw1@columbia.edu.	Corresponde a guías de práctica clínica.
22	Yabroff KR, Kerner JF, Mandelblatt JS. Effectiveness of interventions to improve follow-up after abnormal cervical cancer screening. <i>Preventive Medicine</i> 2000; 31(4) :429-439.	Revisión sistemática de estudios cualitativos.

13.3 Estudios Primarios Seleccionados

#	Referencia
1	Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Garcia S, Campo E, Pahisa J, Ordi J. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2007 Oct; 197(4):359
2	Baseman JG, Kulasingam SL, Harris TG, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Koutsky LA. Evaluation of primary cervical cancer screening with an oncogenic human papillomavirus DNA test and cervical cytologic findings among women who attended family planning clinics in the United States. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2008 Jul; 199(1):26.e1-8.
3	Cibas ES, Alonzo TA, Austin RM, Bolick DR, Glant MD, Henry MR, Moriarty AT, Molina JT, Rushing L, Slowman SD, Torno R, Eisenhut CC. The MonoPrep Pap test for the detection of

	cervical cancer and its precursors. Part I: results of a multicenter clinical trial. Am J Clin Pathol. 2008 Feb; 129(2):193-201.
4	Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Landoni F, Zola P, Cosio S, Pasinetti B, Alessi C, Maneo A, Ferrero A. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. Eur J Gynaecol Oncol. 2003; 24(6):513-6
5	Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. Eur J Cancer. 2008 Mar; 44(4):565-71.
6	Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. N Engl J Med. 2007 Oct 18; 357(16):1579-88.
7	Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådborg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 18; 357(16):1589-97
8	Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Rådborg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. Cancer. 2007 Oct 25; 111(5):285-91.
9	Zhu J, Norman I, Elfgrén K, Gaberi V, Hagmar B, Hjerpe A, Andersson S. A comparison of liquid-based cytology and Pap smear as a screening method for cervical cancer. Oncol Rep. 2007 Jul; 18(1):157-60.

13.4 Estudios Primarios Excluidos

#	Referencia	Causa de exclusión
1	Austin RM, Ramzy I. Acta Cytol. 1998 Jan-Feb; 42(1): 178-84. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. Department of Pathology, Roper Hospital, Charleston, South Carolina 29401, USA.	Analizado en una de las revisiones sistemáticas incluidas.
2	Bekkers RL, Keyser KG, Bulten J, Hanselaar AG, Schijf CP, Boonstra H, Massuger LF. The value of loop electrosurgical conization in the treatment of stage IA1 microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Int J Gynecol Cancer. 2002 Sep-Oct; 12(5): 485-9. Department of Gynaecology/Obstetrics, University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, the Netherlands. R.Bekkers@obgyn.azn.nl	Revisión sistemática actualizada sobre el tema.
3	Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati D. Tools for post LEEP surveillance. Obstet Gynecol Surv. 2004 Sep; 59(9):663-8. Review.	Artículo de revisión.
4	Borst M, Butterworth CE, Baker V, Kuykendall K, Gore H, Soong SJ, Hatch KD. Human papillomavirus screening for women with atypical Papanicolaou smears. J Reprod Med. 1991 Feb; 36(2):95-9. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama Medical Center	No responde a las preguntas planteadas en esta

		revisión.
5	Boulet GA, Horvath CA, Berghmans S, Bogers J. Human papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2008 Apr; 17 (4):810-7. Review.	Artículo de revisión.
6	Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. <i>Lancet.</i> 2007 Nov 24; 370(9601):1764-72. Epub 2007 Oct 4.	No responde a los objetivos de esta revisión.
7	Cañadas MP, Lloveras B, Lorincz A, Ejarque M, Font R, Bosch FX, de Sanjosé S. <i>Salud Publica Mex.</i> 2006 Sep-Oct; 48(5): 373-8. [Assessment of HPV detection assays for use in cervical cancer screening programs] [Article in Spanish] . Departamento de Biología Molecular, Laboratorio de Análisis, General Lab, Barcelona, España.	No responde a las preguntas planteadas en esta revisión.
8	Chao A, Lin CT, Hsueh S, Chou HH, Chang TC, Chen MY, Lai CH. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2004 Apr; 190(4): 1046-51.	Revisión sistemática actualizada sobre el tema.
9	Cochand Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Le Gales C, Ziol M, Molinie V, Petitjean A, Dosda A, Merea E, Biaggi A, Gouget I, Arkwright S, Vacher Lavenu M C, Vielh P, Coste J XSO. Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: a study by the French Society of Clinical Cytology. <i>Diagnostic Cytopathology XYR:</i> 2005 VOL: 33(5) PAG: 338-343	Corresponde a un estudio de costo-efectividad.
10	Eilers GM, Swanson T, Kitowski J, Smith M. Is LEEP a feasible addition to the family physician's office? <i>Fam Pract Res J.</i> 1994 Mar; 14(1):87-95. Department of Family Medicine and Practice, University of Wisconsin.	No responde a los objetivos de esta revisión.
11	Fraser A, Hellmann S, Leibovici L, Levavi H. Screening for cervical cancer: an evidence-based approach. <i>European Journal of Gynaecological Oncology XYR:</i> 2005 VOL: 26(4) PAG: 372-375	No responde a las preguntas planteadas en esta revisión.
12	Geng XX, Ma R, Zhu L, Gao QY. ThinPrep cytology and high-risk human papillomavirus detection on evaluating the efficacy of loop electrosurgical excision procedure in treatment of cervical intraepithelial neoplasia. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2007 Apr; 131(2):242-3. Epub 2006 May 30.	Corresponde a una carta al editor.

13	Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M, Naldoni C, Zorzi M, Confortini M, Merito M, Cuzick J, Ronco G; NTCC Working Group. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. <i>Int J Cancer</i> . 2007 Dec 15; 121(12):2729-34.	Estudio de costo-efectividad.
14	Girianelli VR, Thuler LC, Szklo M, DoEur J Cancer Prev. 2006 Dec; 15(6):504-10nato A, Zardo LM, Lozana JA, Almeida Neto OF, Carvalho AC, Matos JH, Figueiredo V. Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. <i>Eur J Cancer Prev</i> . 2006 Dec; 15(6):504-10.	No responde a los objetivos de esta revision.
15	Hernández-Hernández DM, García-Carrancá A, Guido-Jiménez MC, González-Sánchez JL, Cruz-Talonia F, Apresa-García T, Martínez-Elizondo OA, Ornelas-Bernal L, Alvarado-Cabrera I, Muñoz S. High-risk human papilloma virus and cervical intraepithelial neoplasia in women at 2 hospitals in Mexico City. <i>Rev Invest Clin</i> . 2002 Jul-Aug; 54(4):299-306. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Servicio de Patología, Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS. dulcema@servidor.unam.mx	No responde a los objetivos de esta revisión.
16	Hong JY, Lim KT. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. <i>Reg Anesth Pain Med</i> . 2008 Jan-Feb; 33(1):44-51. E Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea. jenyhongg@hanmail.net	No responde a los objetivos de esta revisión.
17	Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, Leroy JL. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. <i>Gynecol Oncol</i> . 2003 Sep; 90(3):587-92.	Incluido en una de las revisiones sistemáticas incluidas.
18	Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, Tango M. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . 2006 May-Jun; 16(3):1007-13.	Analizado en una de las revisiones sistemáticas incluidas.
19	Kim JJ, Leung GM, Woo PP, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. <i>J Public Health (Oxf)</i> . 2004 Jun; 26 (2):130-7. Harvard Center for Risk Analysis, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA.	No responde a los objetivos del estudio.
20	Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. <i>JAMA</i> . 2002 May 8; 287(18):2382-90. Comment in: <i>JAMA</i> . 2002 May 8; 287(18):2428-	Estudio de costo-

	9. Department of Health Policy and Management, Harvard Center for Risk Analysis, 718 Huntington Ave, Second Floor, Boston, MA 02115, USA.	efectividad.
21	Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). <i>Gynecol Oncol.</i> 1989 Jun; 33(3):265-72. Department of Gynecologic Oncology, Norwegian Radium Hospital, Oslo.	No responde a los objetivos del estudio.
22	Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci JA 3rd, Moore DH, Monk BJ, O'Connor DM. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Nov 20; 23(33):8289-95. Epub 2005 Oct 17. Comment in: <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Nov 20; 23(33):8277-9. Department of Radiation Oncology, Delaware County Memorial Hospital, Drexel Hill, PA 19026, USA. rlancomd@aol.com	No responde a los objetivos de esta revisión.
23	Lerma E, Quintana MJ, Quilez M, Esteva E, Carreras A, Bonfill X, Prat J, Calaf J. Effectiveness of liquid-based cytology and papanicolaou tests in a low risk population. <i>Acta Cytol.</i> 2007 May-Jun; 51(3):399-406.	No se tuvo acceso al texto completo.
24	Manivasagam R, Flynn PM, Bolger BS. Hysterectomy for abnormal cervical cytology following treatment for cervical intra-epithelial neoplasia. <i>J Obstet Gynaecol.</i> 2004 Jan; 24(1):72-3. No abstract available.	Artículo de revisión.
25	Marchetti I, Zavaglia K, Bertacca G, Aretini P, Matteoli B, Viacava P, Prato B, De Punzio C, Genazzani AR, Bevilacqua G, Di Coscio G. HPV testing and Pap test: role for a combined approach in a non-screened population. <i>Int J Biol Markers.</i> 2006 Jul-Sep; 21(3):149-56.	Se incluyó revisión sistemática de buena calidad con respecto al tema.
26	Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2003 Feb 10; 106(2):214-8.	Revisión sistemática actualizada del tema.
27	Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. <i>Obstet Gynecol.</i> 1998 Oct; 92(4 Pt 2):727-35. Department of Family and Community Medicine, University of California, Davis 95817, USA. jamelnikow@ucdavis.edu	No responde a los objetivos del estudio.
28	Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Lee JJ, Hittelman WN, Lotan R, Wharton JT, Hong WK, Nishioka K. Phase I dose de-escalation trial of alpha-difluoromethylornithine in patients with grade 3 cervical intraepithelial neoplasia. <i>Clin Cancer Res.</i> 1998 Feb; 4(2):303-10.	No responde a los objetivos del estudio.

29	Monk BJ, Brewer C, VanNostrand K, Berns MW, McCullough JL, Tadir Y, Manetta A. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. <i>Gynecol Oncol</i> . 1997 Jan; 64(1): 70-5.	No responde a los objetivos del estudio.
30	Monsonégo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, Zerat L, Chatelain P, Mottot C. Liquid phase cytology in the primary screening for cervical cancer: a multicenter study <i>Gynecol Obstet Fertil</i> . 2001 Nov; 29(11): 799-807. French.	Hay revisiones sistemáticas actualizadas sobre el tema.
31	Moselhi M, Howells RE, Hauke A, Fiander A. Follow-up after negative large loop excision of the transformation zone (LLETZ) of the cervix. <i>J Obstet Gynaecol</i> . 2002 Mar; 22(2): 193-6.	No responde a los objetivos de esta revisión.
32	Murta EF, Conti R, Rodvalho J, Barcelos AC, Adad Sj, de Souza H. Outcome after treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: relation between colposcopically directed biopsy, conization and cervical loop excision. <i>Eur J Gynaecol Oncol</i> . 2004; 25(5): 587-90.	Revisión sistemática actualizada del tema.
33	Panoskaltzis T, Ind TE, Perryman K, Dina R, Abrahams Y, Soutter WP. Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. <i>BJOG</i> . 2004 Jul; 111(7): 748-53.	No responde a los objetivos de esta revisión.
34	Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, Qiao YL. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2004 Aug; 191(2): 430-4.	No responde a los objetivos de esta revisión.
35	Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 2000 Sep; 9(9): 945-51. Newfoundland Public Health Laboratory, Department of Health, Faculty of Medicine, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canada.	Incluido en una de las revisiones sistemáticas incluidas.
36	Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. <i>Obstet Gynecol</i> . 2002 Feb; 99(2): 193-6.	No responde a los objetivos del estudio.

37	Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. <i>Obstet Gynecol.</i> 2001 Mar;97(3):428-30.	Revisión sistemática actualizada sobre el tema.
38	Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. <i>Gynecol Oncol.</i> 2004 Jul;94(1):181-6.	Revisión sistemática actualizada sobre el tema.
39	Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 2003 Aug;127(8):946-9. Review.	Artículo de revisión.
40	Seamans Y, Loesel C, Jeronimo J, Sellors J, Castle PE. Effect of cough technique and cryogen gas on temperatures achieved during simulated cryotherapy. <i>BMC Womens Health.</i> 2007 Oct 1;7:16.	No responde a los objetivos de esta revisión.
41	Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason TP, Yates M. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. <i>Br J Obstet Gynaecol.</i> 1997 May;104(5):590-4.	Revisión sistemática actualizada sobre el tema.
42	Sidhu HK, Price JH, McCarron PA, McCafferty DF, Woolfson AD, Biggart D, Thompson W. A randomised controlled trial evaluating a novel cytotoxic drug delivery system for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. <i>Br J Obstet Gynaecol.</i> 1997 Feb;104(2):145-9.	No responde a los objetivos de esta revisión.
43	Sikorski M, Zrubek H. Long-term follow-up of patients treated with recombinant human interferon gamma for cervical intraepithelial neoplasia. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2003 Aug;82(2):179-85.	No responde a los objetivos de esta revisión.
44	Sikorski M, Zrubek H. Long-term follow-up of patients treated with recombinant human interferon gamma for cervical intraepithelial neoplasia. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2003 Aug;82(2):179-85.	No responde a los objetivos de esta revisión.
45	Stienstra KA, Brewer BE, Franklin LA. A comparison of flat and shallow conical tips for cervical cryotherapy. <i>J Am Board Fam Pract.</i> 1999 Sep-Oct;12(5):360-	No responde a los

	6. Comment in: J Am Board Fam Pract. 1999 Sep-Oct;12(5):416-8. Union Hospital Family Practice Residency, Terre Haute, Ind 47807, USA.	objetivos de esta revisión.
46	Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. Int J Cancer. 2006 Feb 15;118(4):957-62.	Incluido en un revisión sistemática incluida.
47	Van Hamont D, van Ham MA, Struik-van der Zanden PH, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Cancer. 2006 Mar-Apr;16(2):615-9.	No responde a los objetivos de esta revisión.
48	Varnai AD, Bollmann M, Bankfalvi A, Speich N, Schmitt C, Griefingholt H, Kovács K, Klozoris C, Bollmann R. Predictive testing of early cervical pre-cancer by detecting human papillomavirus E6/E7 mRNA in cervical cytologies up to high-grade squamous intraepithelial lesions: diagnostic and prognostic implications. Oncol Rep. 2008 Feb;19(2):457-65.	No responde a los objetivos de esta revisión.
49	Wu S, Meng L, Wang S, Ma D. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2005 Nov;91(2):189-93. Epub 2005 Sep 23.	No responde a las preguntas planteadas en esta revisión.
50	Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K, Syrjänen S, Castrén O. Cryotherapy and CO2-laser vaporization in the treatment of cervical and vaginal human papillomavirus (HPV) infections. Acta Obstet Gynecol Scand. 1989;68(7):619-25. Department of Gynecology and Obstetrics, Kuopio University Central Hospital, Finland.	Artículos más actualizados sobre el tema.
51	Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ, Thomas SM, Wilson PO. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. J Clin Pathol. 2000 Mar;53(3):191-6.	No responde a los objetivos de esta revisión.
52	Zenzola Víctor, Mattar Denise, Castillo Jorge <i>et al.</i> Comparación entre quimiorradioterapia definitiva y quimiorradioterapia y cirugía en cáncer de cuello uterino estadios Ib2 y IIa. <i>Rev. venez. oncol.</i> , ene. 2007, vol.19, no.1, p.42-50.	Revisión sistemática actualizada sobre el tema.

14 ANÁLISIS CRÍTICO

Estudios Primarios

Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Rådberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. *Cancer*. 2007 Oct 25; 111(5):285-91.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Dos cohortes	Descripción de la prueba en detalle	sí	
	Aleatorización	sí	
	Ciego	sí	
	Análisis por intención de tratar	no aplica	
	Ajuste de variables confundentes	sí	

Cibas ES, Alonzo TA, Austin RM, Bolick DR, Glant MD, Henry MR, Moriarty AT, Molina JT, Rushing L, Slowman SD, Torno R, Eisenhut CC. The MonoPrep Pap test for the detection of cervical cancer and its precursors. Part I: results of a multicenter clinical trial. *Am J Clin Pathol*. 2008 Feb; 129(2):193-201.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Prospectivo multicéntrico controlado	Descripción de la prueba en detalle	sí	
	Aleatorización	sí	
	Ciego	sí	
	Análisis por intención de tratar	No aplica	No miden S y E de las pruebas

Zhu J, Norman I, Elfgrén K, Gaberi V, Hagmar B, Hjerpe A, Andersson S. A comparison of liquid-based cytology and Pap smear as a screening method for cervical cancer. *Oncol Rep*. 2007 Jul; 18(1):157-60.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Retrospectivo.	Descripción de la prueba en detalle	sí	
Estudio de pruebas diagnósticas	Aleatorización	No aplica por ser retrospectivo	
	Ciego	No aplica	
	Análisis por intención de tratar	No descrito	

Baseman JG, Kulasingam SL, Harris TG, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Koutsky LA. Evaluation of primary cervical cancer screening with an oncogenic human papillomavirus DNA test and cervical cytologic findings among women who attended family planning clinics in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2008 Jul; 199(1): 26.e1-8.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Estudio de prueba diagnóstica	Descripción de la prueba en detalle	sí	
	Aleatorización	No descrito	
	Ciego	No descrito	
	Análisis por intención de tratar	No aplica	
	Control de sesgo de verificación	sí	Por colposcopia y endocuretaje cervical si era necesario

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. N Engl J Med. 2007 Oct 18; 357(16): 1579-88.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Descripción de la prueba en detalle	sí	
	Aleatorización	sí	
	Ciego	sí	
	Análisis por intención de tratar	No descrito	

Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. Eur J Cancer. 2008 Mar; 44(4): 565-71.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Estudio de prueba diagnóstica	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	Para colposcopistas y patólogos
	Análisis por intención de tratar	No descrito	

Naucler et al. Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer. Ensayo clínico. N Engl J Med 2007;357:1589-97.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA para un estudio de prueba diagnóstica	Descripción de la prueba en detalle		
	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Doble ciego	Participantes y evaluadores
	Análisis por intención de tratar	No descrito	
	Patrón de oro	Sí	Por seguimiento y colposcopia más biopsia

Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Landoni F, Zola P, Cosio S, Pasinetti B, Alessi C, Maneo A, Ferrero A. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(6):513-6

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Retrospectivo multicéntrico	Aleatorización	no	
	Ciego	no	Sin comparación de grupos
	Análisis por intención de tratar	No descrito	

Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, García S, Campo E, Pahisa J, Ordi J. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct;197(4):359

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Estudio de prueba diagnóstica	Descripción de la prueba en detalle	sí	
	Aleatorización		
	Ciego	sí	Patólogos que analizaron muestras ciegas a resultados previos
	Análisis por intención de tratar	No aplica	