

Factores que modifican el tiempo para recibir confirmación diagnóstica y tratamiento, en mujeres con un resultado citológico ASC-US del área metropolitana del Valle de Aburrá, 2011-2014.

Kelly Melisa Castañeda Vanegas

Trabajo de grado para optar al título de Magister en Epidemiología

Directora

Gloria Inés Sánchez Vásquez

PhD en Microbiología molecular e Inmunología

Codirectora

María Patricia Arbeláez Montoya

PhD en Epidemiología

Universidad de Antioquia

Facultad Nacional de Salud Pública

“Héctor Abad Gómez”

Medellín, Colombia

2019

Tabla de contenido

<i>Lista de figuras</i>	4
<i>Lista de tablas</i>	5
<i>Lista de Anexos</i>	6
<i>Abreviaturas</i>	6
<i>Resumen</i>	8
<i>Abstract</i>	10
1. Introducción	11
2. Planteamiento del problema	14
3. Objetivos	17
3.1. Objetivo general	17
3.2. Objetivos específicos	17
4. Marco teórico	18
4.1. Cáncer cervical	18
4.1.1. Incidencia y mortalidad	18
4.1.2. Etiología.....	19
4.1.3. Virus del Papiloma Humano.....	21
4.1.4. Epitelio Cervical	22
4.1.5. Historia natural	23
4.1.6. Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino	24
4.2. Prevención del cáncer cervical	25
4.2.1. Prevención primaria.....	26
4.2.2. Prevención secundaria	27
4.2.2.1. Pruebas de tamización.....	28
4.2.2.2. Colposcopia y diagnóstico histológico.....	30
4.2.2.3. Tratamiento de lesiones preneoplásicas	31
4.2.3. Prevención terciaria	32
4.3. Disparidades en cáncer de cérvix	32

4.3.	Sistema de Salud de Colombia	33
4.4.	Modelo de riesgos proporcionales de Cox o Regresión de Cox.....	34
4.5.	Proyecto ASCUS-COL.....	34
5.	<i>Metodología.....</i>	37
5.1.	Diseño del estudio	37
5.2.	Población, criterios de selección, muestra y muestreo	37
5.2.1.	Definición de los sujetos de estudio	37
5.2.2.	Criterios de selección.....	38
5.2.3.	Muestreo y tamaño de muestra	38
5.3.	Selección y operacionalización de variables.....	39
5.3.1.	Variables Independientes	39
5.3.2.	Desenlaces	40
5.4.	Recolección y sistematización de la información.....	44
5.5.	Análisis estadístico.....	45
5.6.	Consideraciones éticas	46
6.	<i>Resultados</i>	47
6.1.	Desenlace 1: Tiempo para recibir citología.....	51
6.2.	Desenlace 2: Tiempo para recibir una colposcopia.....	54
6.3.	Desenlace 3: Tiempo para recibir biopsia	57
6.4.	Desenlace 4: Tiempo para recibir tratamiento.....	60
7.	<i>Discusión.....</i>	63
8.	<i>Conclusión</i>	68
9.	<i>Resultados suplementarios</i>	69
10.	<i>Agradecimientos.....</i>	75
11.	<i>Referencias</i>	76

Lista de figuras

<i>Figura 1. Historia natural del cáncer de cérvix.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 2. Diseño del estudio ASCUS-COL.....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 3. Plan de recolección y sistematización de la información.</i>	<i>44</i>
<i>Figura 4. HR para recibir una citología. Modelo multivariado*. Regresión de Cox.....</i>	<i>53</i>
<i>Figura 5. HR para recibir al menos una colposcopia. Modelo multivariado*. Regresión de Cox.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 6. HR para recibir al menos a una biopsia. Modelo multivariado. Regresión de Cox.</i>	<i>59</i>
<i>Figura 7. HR para recibir tratamiento. Modelo multivariado. Regresión de Cox.</i>	<i>62</i>
<i>Figura suplementaria 1. Matriz de asociación incluyendo todas las variables socioeconómicas.....</i>	<i>69</i>
<i>Figura suplementaria 2. Análisis de correspondencia múltiple con todas las variables categóricas incluidas.....</i>	<i>70</i>
<i>Figura suplementaria 3. HR para recibir citología estratificado por brazo. Modelo multivariado. Regresión de Cox</i> <i>.....</i>	<i>71</i>
<i>Figura suplementaria 4. HR para recibir colposcopia estratificado por brazo. Modelo multivariado. Regresión de</i> <i>Cox.....</i>	<i>72</i>
<i>Figura suplementaria 5. HR para recibir biopsia. Modelo multivariado. Regresión de Cox</i>	<i>73</i>

Lista de tablas

<i>Tabla 1. Definición y operacionalización de variables</i>	41
<i>Tabla 2. Características de las participantes del estudio</i>	49
<i>Tabla 3. Porcentaje y tiempos de espera de mujeres con al menos una citología, una colposcopia, una biopsia y tratamiento, de acuerdo con el brazo.</i>	50
<i>Tabla 4. HR para recibir una citología. Modelo Bivariado. Regresión de Cox.</i>	52
<i>Tabla 5. HR para recibir al menos una colposcopia. Modelo Bivariado. Regresión de Cox.</i>	55
<i>Tabla 6. HR para recibir al menos a una biopsia. Modelo Bivariado. Regresión de Cox.</i>	58
<i>Tabla 7. HR para recibir tratamiento. Modelo Bivariado. Regresión de Cox.</i>	61
<i>Tabla suplementaria 1. HR para recibir biopsia en mujeres VPH positivas del brazo de VPH. Modelo bivariado y multivariado. regresión de Cox</i>	74

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ADC	Adenocarcinoma
AIC	Akaike information criterion
AIS	Adenocarcinoma In Situ
ASC	Células escamosas atípicas
ASC-US	Células Escamosas Atípicas de Significancia Indeterminada
ACG	Células glandulares atípicas
CH2	Captura de Híbridos 2
EPSs	Entidades Promotoras de Salud
FOSYGA	Fondo común llamado el Fondo de Solidaridad y Garantía
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard ratio
IPs	Instituciones Prestadoras de Servicios
IVAA	Inspección Visual con Ácido Acético
IDH	Índice de Desarrollo Humano
LIE-AG	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
LIE-BG	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
LEEP	Procedimiento de extirpación electro quirúrgica con asa
LEETZ	Escisión electro quirúrgica con asa de la zona de transformación.
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NIC2+	Neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o más severo
OR	Odds ratio
PDSP	Plan decenal de salud pública
POS	Plan Obligatorio de Salud

SCC	Carcinoma Escamo celular
SGSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SMLV	Salario Mínimo Legal Vigente
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPH-AR	Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo

Resumen

Introducción: En Colombia, las regiones con Índice de Desarrollo Humano (IDH) bajo, son las que presentan tasas más altas de mortalidad por cáncer cervical. Se ha reportado además que, la pérdida de seguimiento de mujeres con una citología anormal es lo que mayor impacto tiene en la mortalidad por este cáncer. Por tanto, la falta de acceso a los servicios de salud podría ser la explicación a las diferencias observadas en las tasas de mortalidad. El objetivo de este estudio fue identificar los factores que modifican el tiempo para recibir confirmación diagnóstica y tratamiento en mujeres con anomalías citológicas tipo ASC-US,

Métodos: La base de datos del estudio “Evaluación de estrategias para el manejo clínico óptimo de mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS-COL)”(1), se usó para realizar el presente estudio. El estudio ASCUS-COL comparó mediante un ensayo clínico pragmático de tres brazos: 1) la efectividad para detectar NIC2+, que se midió mediante la sensibilidad para detectar NIC2+ de cada estrategia durante el periodo de seguimiento, y 2) la eficacia para reducir NIC2+, que se midió con la utilización de la atención médica (número de citologías, colposcopias e histologías) y la revisión de NIC2+ detectada ciegamente en la visita de salida (24 meses después del reclutamiento); entre tres estrategias de manejo clínico: colposcopia inmediata (CI), citología a los 6/12 meses (CR) y prueba de hrHPV (VPH), después de 2 años de seguimiento de mujeres con citología ASC-US. Este estudio fue financiado por COLCIENCIAS en el 2008 (grant 1115-459-21657). Para realizar el presente estudio, se analizó, en primer lugar, el tiempo para recibir confirmación diagnóstica, considerando que a cada una de las mujeres incluidas se les haya recuperado o no reporte de citología (posterior a la citología ASC-US), colposcopia, o biopsia; y, en segundo lugar, el tiempo para recibir tratamiento, considerando sólo las mujeres que tuvieron diagnóstico histológico. Como variables independientes se evaluaron la edad, el resultado de la citología, el resultado de la prueba de VPH, el régimen de afiliación en salud, y nivel educativo. El modelo de regresión de Cox fue usado para realizar el análisis estadístico.

Resultados: Un total de 2661 mujeres fueron incluidas. La edad, el resultado de VPH, así como el régimen de afiliación al sistema de salud, fueron los factores que más influenciaron el tiempo para recibir colposcopia y diagnóstico histológico. Entre las mujeres que tuvieron un diagnóstico histológico, el principal factor que influencia el tiempo para recibir tratamiento es el resultado de VPH, siendo las mujeres VPH positivas quienes tienen una mayor probabilidad de recibir tratamiento en un menor tiempo (HR 8,27; IC95%: 4,02-17,1).

Conclusiones: El tiempo para recibir un diagnóstico confirmatorio luego del tamizaje está siendo influenciado por disparidades socioeconómicas. La implementación de la prueba de VPH como prueba de tamizaje facilitaría que todas las mujeres con riesgo de lesiones preneoplásicas accedan a los servicios de diagnóstico y tratamiento, independiente del estrato socioeconómico y el régimen de afiliación al sistema de seguridad social

Abstract

Introduction: Low Human Development Index (HDI) regions from Colombia present the highest cervical cancer mortality rates. It has been reported that lost to follow-up after abnormal cytology has an impact in mortality in Colombia. The lack of access to health care services might explain the differences observed in cervical cancer mortality. The aim of this study was to identify factors that modify the time to confirmatory diagnostic and treatment in women with ASC-US cytology.

Methods: Data from 2661 women from the ASCUS-COL Cohort were used to carry out the present study. The ASC-COL study compared, through a pragmatic three-arm clinical trial, the effectiveness of detecting NIC2+, the effectiveness of reducing NIC2+, and the use of health services between three clinical management strategies: immediate colposcopy (IC), cytology at 6/12 months (RC), and hrHPV test (HPV), after 2 years of follow-up of women with ASC-US cytology. To conduct the present study, the data collected during the follow-up under the clinical routine of the ASCUS-COL were used to analyze: 1) the time to receive confirmatory diagnostic which includes having a report of cytology (after ASC-US cytology), colposcopy and/or a biopsy; and, 2) the time to receive treatment, taking in account only women who have had histological diagnosis. As independent variables, age, cytology result, HPV test result, health affiliation regime, and educational level were evaluated.

Results: A total of 2661 women were included. Age, HPV result, and the affiliation to the social security system were the factors that modify the time to receive colposcopy and histological diagnosis. Among women who had a histological diagnosis, the main factor that modify the time to receive treatment is the HPV result, HPV positive women are more likely to receive treatment and in a shorter time (HR 8.27; 95% CI: 4.02-17.1).

Conclusions: The time to receive a confirmatory diagnosis after the screening is being influenced by socioeconomic disparities. The implementation of the HPV test as a screening test would improve the access to diagnostic and treatment services, independent of socioeconomic status and the affiliation to the social security system

1. Introducción

A pesar de que el cáncer de cuello uterino es una enfermedad totalmente prevenible, continúa siendo un problema de salud pública en el mundo. Si bien las tasas de incidencia y mortalidad por este cáncer han ido disminuyendo en las últimas décadas, especialmente en países con un alto Índice de Desarrollo Humano (IDH), es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en países con bajo IDH (2). Esta disparidad, se ha atribuido además de otros factores sociales y económicos, a la falta de acceso a los servicios de salud (3). El seguimiento con diagnóstico y tratamiento en el sistema de salud de las mujeres identificadas con riesgo durante el tamizaje, es fundamental para que una estrategia de prevención de cáncer cervical como la que se usa en Colombia sea efectiva (tamizaje, colposcopia – biopsia, y tratamiento), puesto que, determina la probabilidad de referir las mujeres con lesiones precancerosas a tratamiento oportuno y de esta forma evitar las muertes por este cáncer (4).

El proyecto que se presentará a continuación se encuentra anidado en el ensayo clínico pragmático “Evaluación de estrategias para el manejo clínico óptimo de mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)”, el cual estuvo embebido en el sistema de seguridad social en salud de mujeres del área metropolitana del Valle de Aburrá, y tenía como objetivo comparar, bajo condiciones de rutina clínica en un programa de tamización oportunista, la efectividad para detectar NIC2+, la eficacia para reducir NIC2+ y la utilización de servicios de salud entre tres estrategias de manejo: la colposcopia inmediata (CI), la citología a los 6/12 meses (CR) y la prueba de hrHPV (VPH), después de 2 años de seguimiento de mujeres con citología ASC-US. Este proyecto fue ejecutado entre el 2011 y el 2014, en tres EPSs del área metropolitana del Valle de Aburrá y se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02067468) (1).

En el actual proyecto se estimó el tiempo para recibir cada uno de los procedimientos clínicos mandatorios del programa de tamización de cáncer cervical en Colombia y bajo condiciones de rutina clínica para mujeres con citología ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado, por sus siglas en inglés) por primera vez. Para llevar a cabo este proyecto, se usaron los datos de todas las mujeres incluidas en el estudio ASCUS-COL, quienes fueron seguidas por

el sistema de salud por dos años sin ninguna intervención de los investigadores. Teniendo en cuenta las actividades de prevención y las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con citología ASC-US en Colombia del 2007, se estimó el tiempo para recibir confirmación diagnóstica y tratamiento.

Para la confirmación diagnóstica se consideró: 1) el tiempo para recibir la primera citología, 2) el tiempo para recibir la primera colposcopia, y 3) el tiempo para recibir biopsia. Se tomó como fecha de inicio, la fecha de reclutamiento en el Proyecto ASCUS-COL y como fecha de finalización, la fecha en que los procedimientos fueron realizados o reportados. El tiempo para recibir citología y colposcopia fueron considerados en este proyecto, debido a que, realizar cualquiera de estos 2 procedimientos luego de presentar una citología ASC-US, eran manejos clínicos estipulados en las recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con este reporte del Ministerio de Protección Social y el Instituto Nacional de Cancerología (5). El tiempo para recibir una biopsia fue considerado debido a que el diagnóstico histológico -de una biopsia- es el procedimiento confirmatorio para la identificación de lesiones de alto grado de cérvix y determina la referencia a tratamiento.

El tiempo para recibir tratamiento debido a es el procedimiento terapéutico con el que se hace la remoción de lesiones de alto grado que evita el progreso a cáncer. Para este desenlace, se incluyeron todas las mujeres que habían recibido biopsia, ya que son ellas quienes tienen el mínimo chance de ser referidas a tratamiento. Por tanto, se tuvo en cuenta como fecha de inicio, la fecha de la primera biopsia y como fecha de finalización, la fecha en la cual le realizaron el tratamiento a la mujer.

Para cada desenlace analizado en este trabajo, la fecha de censura se estableció como 24 meses luego de la fecha de reclutamiento. Cada uno de estos desenlaces fueron explicados de acuerdo con variables socioeconómicas y biológicas, como el régimen de afiliación al sistema de salud, el nivel de educación, la edad, el resultado de la prueba de y estatus de VPH, y el resultado de la citología, entre otras, fueron consideradas variables explicativas.

El actual proyecto se alinea al plan decenal de salud pública (PDSP) y el plan nacional para el control de cáncer de Colombia, que tienen como objetivo alcanzar la equidad y el desarrollo humano sostenible fortaleciendo la prevención y atención integral del cáncer(6,7). Para esto, se recomienda reorientar los servicios de salud para mejorar la cobertura del programa de prevención

y el acceso a los servicios de salud. Específicamente, una de las líneas estratégicas es mejorar la detección temprana de la enfermedad, y promover la integración de la detección temprana de cáncer con el diagnóstico y el tratamiento (6,7). El resultado de este proyecto podría ser el primer paso, para iniciar la búsqueda de soluciones equitativas que permitan mejorar sistemáticamente la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino.

2. Planteamiento del problema

Las estrategias enfocadas a la prevención del cáncer de cuello uterino han sido de las más exitosas en el mundo, ya que, se ha reportado una disminución progresiva de las tasas de incidencia y mortalidad debidas a este cáncer en los últimos cuarenta años (2). Esto ha sido posible gracias al conocimiento que se tiene de la historia natural de la enfermedad, que ha permitido, no sólo el reconocimiento del Virus del Papiloma Humano (VPH) como agente causal de este cáncer, sino también, la posibilidad de diagnosticar los estadios tempranos y tratarlos oportunamente (8–10). A pesar de estos avances, el cáncer de cérvix continúa siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo, siendo los países con bajo Índice de Desarrollo Humano (IDH), los que aportan cerca del 90% de las muertes a estas estimaciones(2). Al igual que las cifras reportadas a nivel mundial, en Colombia, las regiones con un IDH más bajo, son aquellas que presentan las tasas de mortalidad más altas(11,12). Algunos estudios muestran que la falta de acceso a los servicios de salud podría ser la explicación a las diferencias observadas en las tasas de mortalidad (3). Sin embargo, teniendo en cuenta que el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) debe garantizar mediante aseguramiento en régimen subsidiado, los servicios de salud a las personas que no tienen capacidad de pago, esta situación no debería presentarse (13).

El éxito de la prevención del cáncer de cuello uterino se basa en la efectividad de un proceso integral, que empieza con la vacunación en niñas a entre los 9 y 18 años y continúa con la tamización de mujeres en riesgo de lesiones de alto grado de cérvix (entre los 25 y 70 años) con citología o prueba de VPH, manejo clínico de las mujeres positivas en estas pruebas, con biopsia dirigida por colposcopia y el tratamiento de las que se les diagnostica lesiones de alto grado o NIC2+ (Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2 o más severo) (4). Lo anterior hace que el seguimiento de las mujeres positivas en la tamización sea esencial para el programa de tamizaje, ya que conlleva al diagnóstico final, y a su vez permite definir el manejo clínico certero de las mujeres, ya sea tratamiento o continuar con la tamización de rutina (14,15). Dado que el riesgo de progresar a cáncer esta entre el 10% y el 40% en mujeres con NIC2, en Colombia, al igual que en Estados Unidos y Europa, un diagnóstico NIC2+ es el punto de corte clínico para referir a una mujer a tratamiento (6,16).

De acuerdo con la American Cancer Society, probabilidad de sobrevivir a cinco años es del 92% si el diagnóstico se hace en etapa localizada (FIGO 0: Neoplasia Intraepitelial Grado 3 o carcinoma in situ), mientras que, si el diagnóstico se da en etapa distante (FIGO IV), la probabilidad de sobrevivir es del 17%, lo que hace que las actividades dirigidas a la detección temprana del cáncer cervical sean de vital importancia (17).

En Colombia, el conjunto de actividades dirigidas al control y detección precoz del cáncer de cuello uterino está a cargo de las aseguradoras, específicamente, de las Entidades Promotoras de Salud (EPSs), que generan redes de servicio con Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS), las cuales finalmente son las que ofrecen las pruebas y procedimientos en cada una de las etapas de prevención (18,19). Sin embargo, la desarticulación en la oferta de servicios por parte de las IPSs hace que el seguimiento de las mujeres positivas en el tamizaje se dificulte, ya que, una institución puede ofrecer la citología, otra la colposcopia y otra el diagnóstico histológico, y en consecuencia, las actividades de detección resulten ineficientes (12,20).

Sin embargo, dado al amplio conocimiento que se tiene de la etiología del cáncer cervical, la identificación de poblaciones en riesgo puede ser claramente definidas mediante variables biológicas tales como la edad y el estatus de VPH, que podrían direccionar el acceso a las actividades de prevención que se tienen disponibles (21).

Adicionalmente, dado el papel que cumplen los factores socioeconómicos en el control de enfermedades, es imperativo conocer cuales factores están influyendo en el proceso de prevención de cáncer cervical y que evitan el acceso a un diagnóstico correcto y por ende a un tratamiento oportuno.

Dado lo anterior, la pregunta que se quiere resolver con este estudio es: ¿Cuáles son los factores socioeconómicos y biológicos que modifican el tiempo para recibir un diagnóstico confirmatorio y tratamiento en mujeres con citología ASC-US? Nuestra principal hipótesis fue que factores biológicos como: la edad y el estatus de VPH; y factores socioeconómicos como: el régimen de afiliación al sistema de seguridad social, nivel educativo, nivel socioeconómico y nivel de ingresos; modifican el tiempo para recibir confirmación diagnóstica y tratamiento.

El presente estudio se encuentra anidado en el proyecto “Evaluación de estrategias para el manejo clínico óptimo de mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS-

COL)”. El estudio ASCUS-COL fue un ensayo clínico pragmático de tres brazos (Colposcopia, citología, y prueba de VPH) que tuvo como objetivo comparar bajo condiciones de rutina clínica en un programa de tamización oportunista la efectividad para detectar NIC2+, la eficacia para reducir NIC2+ y la utilización de servicios de salud entre tres estrategias de manejo: la colposcopia inmediata (CI), la citología a los 6/12 meses (CR) y la prueba de hrHPV (VPH) después de 2 años de seguimiento de mujeres con citología ASC-US. En este estudio, 2661 mujeres entre 20 y 69 años con citología ASC-US, fueron asignadas a cada estrategia (882 en CI, 890 en CR, 889 en VPH). Las participantes pertenecían a tres Entidades Promotoras de Salud (EPS) del área metropolitana del Valle de Aburrá que tenían una cobertura del 43% de la población asegurada en el régimen contributivo (aseguramiento privado) y 97% del régimen subsidiado. Este estudio fue ejecutado entre el 2011 y el 2014. (1).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Identificar los factores que modifican el tiempo para recibir confirmación diagnóstica y tratamiento en mujeres con anormalidades citológicas tipo ASC-US del área metropolitana del Valle de Aburrá, 2011-2014.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar los factores biológicos (estatus de VPH y edad) y socioeconómicos (régimen de afiliación al sistema de seguridad social, nivel educativo, nivel socioeconómico y nivel de ingresos) que modifican el tiempo para obtener un diagnóstico confirmatorio.
- Determinar los factores biológicos y socioeconómicos que modifican el tiempo para recibir tratamiento.

4. Marco teórico

4.1. Cáncer cervical

4.1.1. Incidencia y mortalidad

El cáncer cervical o de cuello uterino es el cuarto más común en mujeres y el octavo más común en la población general. En el 2018, se estimó un aproximado de 570.000 casos nuevos y 311.000 muertes, en el mundo. No obstante, existe una marcada diferencia geográfica en las tasas de incidencia y mortalidad por este cáncer (22). África, y América latina y del Caribe presentan las tasas de incidencia estandarizada por edad más altas (27,6 y 14,6 por cada 100.000 mujeres respectivamente), mientras que, América del norte, Oceanía y Europa presentan tasas de incidencia que no superan los 11 casos por cada 100.000 mujeres. En cuanto a las tasas de mortalidad estandarizadas por edad, la relación es un poco más dramática, en África, la tasa de mortalidad es de 20 por cada 100.000 mujeres, mientras que en América del norte, no se logra reportar ni 2 muertes por cada 100.000 mujeres(2). Pese a lo anterior, la incidencia de cáncer cervical, en las últimas décadas muestra una clara tendencia a disminuir, especialmente en países de Europa, América del sur, América del norte y Oceanía (23).

En concordancia con lo mencionado anteriormente, el cáncer de cérvix es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en los países con un Índice de Desarrollo Humano bajo. Cerca de 9 de cada 10 muertes por cáncer de cérvix ocurren en regiones en vía de desarrollo(24). En América Latina y del Caribe, es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, después de cáncer de seno. Presenta una tasa de incidencia y de mortalidad de 14 y 6,4 por cada 100.000 mujeres, respectivamente. Bolivia, la Guyana y Paraguay, son los países más afectados de esta región, con tasas incidencia y de mortalidad por encima de 29 y 14 por cada 100.000 mujeres, respectivamente(2).

En Colombia es el octavo cáncer más común en la población y el cuarto más frecuente en mujeres, con aproximadamente 3.900 casos nuevos y 1.800 muertes reportados en el 2018 (2). De acuerdo

con el atlas de mortalidad por cáncer en Colombia del 2017, las regiones del centro como Antioquia, Boyacá, y Santander, presentan una mortalidad menor con respecto al resto del país, mientras que Arauca, Meta y Caquetá presentan las tasas de mortalidad más altas (25). Con los datos del registro de cáncer de Cali, se ha visto una disminución progresiva de la tasa de incidencia ajustada por edad pasando de 70 por cada 100.000, en 1960, a 20.1 en el periodo comprendido entre 2003 y 2007. Se estima que la disminución anual fue del 2,9%, entre 1962 y 2007 (12). Específicamente, para el Departamento de Antioquia y la ciudad de Medellín, se estimó una tasa de mortalidad de 9,1 y 7 por cada 100.00 mujeres respectivamente, entre el 2000 y el 2007(11).

En los últimos 10 años, se han descrito algunas variables que pueden explicar las diferencias geográficas observadas en las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer cervical. Entre ellas, se destaca particularmente, el acceso los programas de tamización, que permiten la detección temprana y el tratamiento oportuno de las lesiones preneoplásicas; la prevalencia del VPH, ya que es más prevalente en África y América latina; la prevención efectiva con la vacuna contra el VPH, y las tasas de fecundidad (12,23). Las diferencias socioeconómicas de los países, juegan también un papel importante en esta situación, ya que los recursos económicos determinan en gran medida la organización de los programas de tamización, y esto impacta directamente en la cobertura y acceso a los servicios de salud (23).

4.1.2. Etiología

En cáncer cervical, la relación de causalidad está bien descrita desde la evidencia epidemiológica: El Virus del Papiloma Humano es la causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer cervical. Esta relación etiológica se demuestra mediante los criterios de causalidad de Bradford-Hill de 1965, a continuación explicados(26):

- ✓ La asociación entre el VPH y el cáncer cervical es una de las más fuertes jamás encontradas para un cáncer humano, con estimados de OR que son iguales o superiores a 50, en estudios multicéntricos de casos y controles (fuerza de asociación) (26).
- ✓ Esta asociación ha sido consistente a lo largo de numerosas investigaciones en diferentes partes del mundo y con diferentes poblaciones. No existe evidencia que contradiga estos resultados (consistencia)(26).

- ✓ Debido a que: 1) Cerca de 14 tipos de VPH están asociados con más del 95% de los casos de cáncer de cérvix; 2) Los tipos 16 y 18 de VPH son los más frecuentes en los casos de cáncer cervical; 3) el genotipo 16 es más frecuentemente encontrado en cáncer escamo celular y el genotipo 18 en adenocarcinoma; y 4) el VPH se ha asociado con otros tipos de cáncer que se producen en epitelios similares como vulva, vagina, cavidad oral y piel; se sugiere un alto grado de especificidad, ya que existe un patrón sistemático entre los tipos de VPH y la histología de cáncer cervical (especificidad)(26)
- ✓ La infección por el VPH precede las lesiones cervicales y cáncer de cervical (temporalidad) (26).
- ✓ Sin bien la dosis respuesta ha sido difícil de evaluar en este modelo, está bien definido que la persistencia del VPH en el epitelio cervical es el principal factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer. También, algunos estudios han demostrado que la carga viral, especialmente en el genotipo 16 de VPH, podría estar relacionada con la progresión a cáncer cervical (gradiente biológico) (26).
- ✓ Se ha demostrado la capacidad transformante de los oncogenes E6 y E7 del VPH, dada la interacción con las proteínas reguladoras del ciclo celular, P53 y Retinoblastoma, evitando que cumplan su función de regulación durante el ciclo celular. Este proceso transformante ha sido coherente en modelos *IN VITRO*, en animales y en estudios observacionales en humanos (Plausibilidad biológica y coherencia) (26).
- ✓ Dado que el proceso de carcinogénesis ocasionado por VPH es complejo, porque necesita la estratificación del epitelio, este no se ha logrado replicar en un modelo in vitro, sin embargo, se espera que, con los estudios de intervención dirigidos a la vacunación contra el VPH, se reduzca la incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix, debido a la reducción de la incidencia de la infección por VPH (evidencia experimental) (26).
- ✓ Dado que otros virus pueden inducir cáncer en humanos (como el virus de la hepatitis B) y en modelos animales; y, además se ha demostrado la inducción de la degradación de p53 en otros modelos virales; el criterio de analogía se cumple para este caso (26).

4.1.3. Virus del Papiloma Humano

Este virus tiene un genoma ADN circular de doble cadena, no posee envoltura, y tiene tropismo por células epiteliales. El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae*, la cual contiene 16 géneros designados con una letra griega (α -papillomavirus, β -papillomavirus, γ -papillomavirus, entre otros). El género α -papillomavirus a su vez está conformado por 14 especies que se enumeran con la letra α seguido del número (α -1, α -2, α -1, etc.), dentro de los cuales los α -7 y α -9 contienen los genotipos de alto riesgo (que pueden generar cáncer), donde VPH16, que pertenece a los α -9, y VPH18 que pertenece a los α -7, están involucrados en el 60 y 10 % de los casos de cáncer respectivamente. Existen aproximadamente 200 tipos de VPH descritos molecularmente, de estos 40 pueden infectar en tracto genital. Sin embargo, no todos tienen la capacidad de generar cáncer de cuello uterino. Generalmente una infección por VPH de bajo riesgo genera verrugas y/o condilomas, o simplemente puede ser asintomática. Sin embargo, existen unos genotipos de alto riesgo, entre los que se encuentran el genotipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66,68, que son oncogénicos y puede inducir transformación maligna en las células infectadas (9).

El genoma del VPH se divide en tres regiones funcionales: la región larga de control (LCR), en donde se encuentran secuencias blancos de proteínas de la célula hospedera y virales que se unen a los promotores que regulan la expresión de los genes de la región temprana del virus y el sitio de origen de la replicación del ADN viral ; la región temprana que codifica las proteínas E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 y E8 cuya principal función es garantizar a replicación completa del virus; siendo las oncoproteínas E6 y E7 las que participan mayormente en el proceso oncogénico, puesto que, desregulan el ciclo celular. En el caso de E6 inhibiendo p53 mediante su degradación en el proteosoma y en el caso E7 uniéndose a la proteína del Retinoblastoma para así desencadenar una serie de procesos que resultan en la activación de los factores de transcripción necesarios para la replicación celular; y la región tardía, la cual contiene los genes L1 y L2 que codifican las proteínas de la cápside viral (9).

La alta expresión de genes E6 y E7 de los genotipos 16 y 18 del VPH facilitan la integración de ADN viral en el cromosoma de la célula huésped, lo cual, puede ser una consecuencia del aumento del nivel de inestabilidad genómico en las células infectadas. Las proteínas E6 y E7 de estos dos genotipos tienen una mayor afinidad por sus blancos celulares. E7 de VPH16/18 tiene una mayor capacidad de estimular la proliferación celular, ya que se une más eficientemente con la proteína

del retinoblastoma; y de igual manera la proteína E6 de estos dos genotipos tiene una mayor capacidad de formar el complejo tripartito con p53 y la ligasa de ubiquitina E6AP celular que conduce a p53 hacia el proteosoma para su degradación. Es así como la infección con estos genotipos y la expresión de sus oncogenes puede predisponer y aumentar el desarrollo de cáncer (9).

4.1.4. Epitelio Cervical

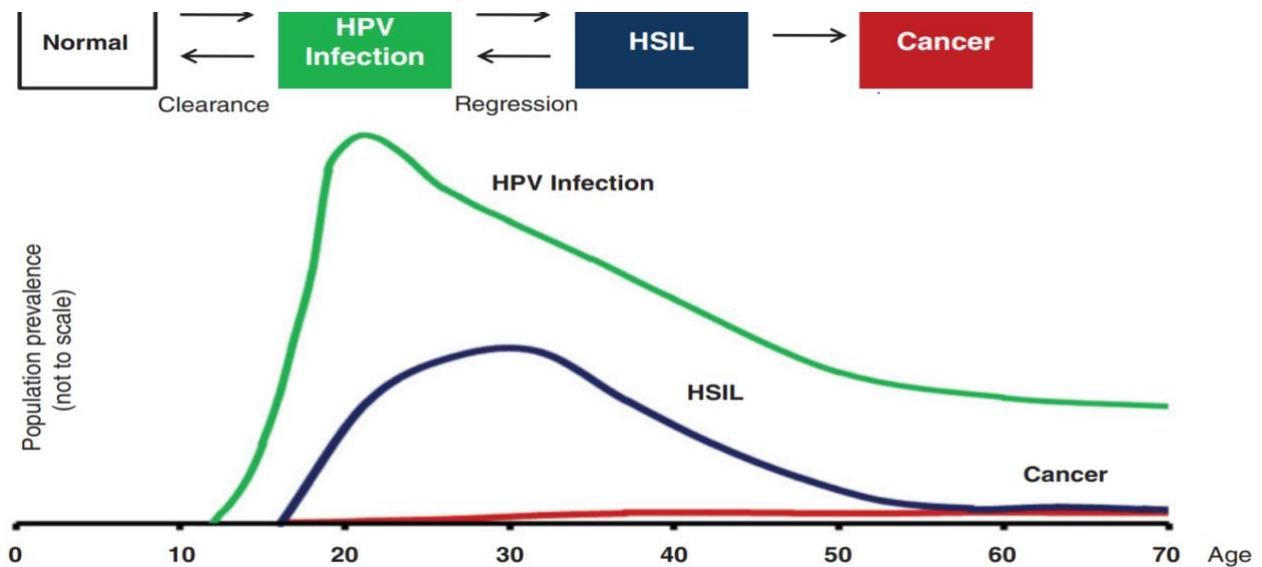
El cáncer cervical se origina en el tracto genital femenino, específicamente, en las células que revisten el cuello del útero. Este tejido está compuesto por un epitelio escamoso plano, ubicado en la parte próxima a la vagina, llamado exocérvix (o ectocérvix); y un epitelio cilíndrico mucosecretor (células glandulares), ubicado en la parte más cercana al cuerpo del útero, llamado endocérvix. Estos dos tipos de epitelios se unen en un lugar llamado Zona de Transformación, es allí, donde se originan la mayoría de los casos de cáncer cervical (17). Los tres tipos de cánceres cervicales más frecuentes son: el Carcinoma de células escamosas, que se originan en las células del exocérvix y es el más común; seguido por el Adenocarcinoma, que se origina en las células glandulares; y finalmente, los carcinomas mixtos o adenoescamosos, que tiene características tanto de células escamosas como glandulares(17).

El cáncer es una transformación gradual en las células, que con el tiempo generan estadios precancerosos en los tejidos y finalmente cáncer. Estos cambios histológicos en patología cervical se conocen como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), haciendo referencia a que es un precursor de cáncer. Una displasia leve es denominada NIC1, una displasia moderada NIC2 y una displasia severa NIC3, también considerado un carcinoma *in situ*. Recientemente, ante la falta evidencia que soporte la división de un NIC2 y un NIC3, se ha propuesto usar una nueva terminología que identifica a los NIC1 como Lesión Intraepitelial de Bajo de Grado , y a los NIC2 y NIC3 como Lesión Intraepitelial de Alto Grado (10)

4.1.5. Historia natural

Una infección persistente por los tipos de alto riesgo de VPH es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical. La infección por el VPH se adquiere en un corto tiempo después del inicio de las relaciones sexuales, por lo que, en mujeres jóvenes la infección por el VPH es muy frecuente. El 90% de las infecciones se resuelven espontáneamente en 1 ó 2 años, y sólo una pequeña fracción las infecciones persisten (27). La infección con genotipos de alto riesgo del VPH se manifiesta clínicamente con una Neoplasia Intraepitelial Cervical. La gran mayoría de estas lesiones son producto de infecciones transitorias, benignas o displasias leves (NIC1) y generalmente desaparecen espontáneamente y sin necesidad de ninguna intervención clínica. Las infecciones persistentes van a dar lugar a una progresión gradual de lesiones de alto grado (NIC2 y NIC3), que aparecerán mayormente en mujeres entre 30 y 50 años. Con el tiempo estas lesiones se convertirán en cáncer invasor, el cual es detectado principalmente en mujeres mayores de 50 años (28,29). Se ha observado que un NIC2, en mujeres jóvenes, puede ser aclarado sin ninguna intervención. La progresión hacia un carcinoma invasor puede tardar entre 25 y 30 años, tiempo en el cual puede ser totalmente prevenido, si es detectado a tiempo (10,28,30).

Figura 1. Historia natural del cáncer de cérvix



Historia natural de cáncer cervical y prevalencia de la infección por VPH, lesiones de alto grado (HSIL) y cáncer. Figura tomada de Schiffman M. & Wentzensen N. 2013.

4.1.6. Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino

✓ Infecciones de transmisión sexual

Como se mencionó anteriormente, la infección persistente por VPH de alto riesgo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer cervical(26). Sin embargo, también se han descrito otras dos infecciones de transmisión sexual que se han asociado con cáncer cervical. Una de ellas es *Chlamydia trachomatis* y otra es el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). En cuanto a *C. trachomatis*, en un estudio multicéntrico de casos y controles se detectó ADN de esta bacteria en el 40% de los casos de cáncer escamo celular. Se observó que esta bacteria puede incrementar la susceptibilidad del hospedero para ser infectado con el VPH e incrementar los efectos en el epitelio mediados por VPH (31). Por su parte, el VIH por su papel inmunosupresor aumenta el riesgo de tener una infección persistente por el VPH. En personas VIH positivas, la incidencia de lesiones preneoplásicas y cáncer, es mayor que en la población general (23).

✓ Factores sexuales y reproductivos

El número de parejas sexuales al igual que la edad de inicio de las relaciones sexuales, se han asociado con el riesgo de cáncer cervical, sin embargo, esta asociación se atribuye a que estas conductas aumentan el riesgo de adquirir una infección por VPH (23,32). También, se ha encontrado que el número de partos en la vida de una mujer se asocia con el desarrollo de cáncer cervical, inclusive el hecho de haber tenido un parto se ha evaluado como predictor de Lesiones de Alto Grado (23). Otro factor reproductivo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer cervical, es el uso de píldoras anticonceptivas y el tiempo de consumo de las mismas, estimándose que tomar anticonceptivos orales por más de 5 años aumenta dos veces el riesgo de desarrollar cáncer cervical(33).

✓ Factores comportamentales

Fumar es uno de los principales factores de comportamiento que dan riesgo para este cáncer. El cigarrillo puede inducir carcinogénesis de múltiples formas: induciendo inmunosupresión mediada

por tabaco, causando daños en ADN y generando cambios epigenéticos, mediante sus metabolitos, que favorecen el desarrollo de lesiones en el epitelio cervical. Se estima que, dejar de fumar reduce el riesgo de desarrollar cáncer cervical a 10 años en un 50% si se compara con individuos que continuaron fumando (34). Adicionalmente, otro factor que se ha asociado con cáncer cervical es la obesidad, que se encuentra principalmente asociado con el desarrollo de Adenocarcinoma. Esto se debe, al aumento de hormonas sexuales que se presentan por la disponibilidad de tejido graso y que impactan directamente en la patogénesis de este tipo de cáncer (23).

✓ **Otros factores**

Se han estudiado otros factores que se relacionan con la patogénesis de cáncer cervical, uno de ellos son los factores nutricionales y dietarios. Se ha observado que el consumo de vegetales y frutas verdes y amarillas reduce el riesgo de desarrollar lesiones Intraepiteliales de Alto Grado (23) (35). Estos alimentos tienen altos contenidos de folatos y vitaminas, que pueden jugar un papel importante en el microambiente del epitelio, evitando que se dé la progresión a NIC3 y cáncer(23). Polimorfismos genéticos del hospedero también, también se han estudiado como factor de riesgo. Estudios han encontrado que algunos polimorfismos están asociados con la respuesta inmune celular y el procesamiento antigénico, lo que puede influenciar la persistencia de VPH en el epitelio(23).

4.2. Prevención del cáncer cervical

El principal enfoque para la prevención integral del cáncer cervical es actuar en el curso de la vida, utilizando la historia natural de la enfermedad para identificar oportunidades de intervención efectivas en grupos etarios específicos (36). De acuerdo con esto, el cáncer cervical puede ser prevenido de dos maneras. Primero, previniendo la infección inicial con el VPH mediante la vacunación en niñas, y segundo, tamizando mujeres adultas con riesgo de tener lesiones precancerosas para detectarlas y tratarlas oportunamente, evitando de esta manera la progresión a cáncer (37). En consecuencia, se han definido, tres puntos dentro del curso de la vida, en los que se puede intervenir para evitar la muerte por este cáncer. Estos puntos, también llamados niveles

de prevención son el eje que direcciona los programas o actividades de prevención en el mundo, y se describen a continuación(36):

4.2.1. Prevención primaria

Este nivel se enfoca principalmente en la prevención de cáncer cervical mediante la vacunación contra el VPH. De este nivel, también hace parte la educación en salud y sexualidad para los padres, educadores y líderes comunitarios (37). La vacuna contra el VPH está recomendada para niñas entre los 9 y 14 años que no han comenzado aún una vida sexual activa. Este grupo etario, se escogió porque la mayoría de las niñas a esta edad están escolarizadas y no han estado expuestas al virus, lo que facilita la implementación de esta estrategia mediante los colegios. La vacuna deber ser aplicada en 2 dosis, en un periodo de 6 meses y es completamente segura, inclusive en persona VIH positivas (36).

Hasta el momento la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado tres vacunas: Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix. La primera protege contra los tipos 16 y 18 del VPH de alto riesgo, además de los tipos 6 y 11 que son de bajo riesgo y causan el 90% de verrugas genitales. La segunda, protege contra los mismos tipos de Gardasil y adicionalmente contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 que son de alto riesgo. Cervarix sólo protege contra los tipo 16 y 18 (38).

Todas las vacunas que se tienen hasta el momento usan tecnología de ADN recombinante y contienen proteínas similares a partículas virales (VLP por sus siglas en inglés – Virus Like Particles), que provienen de la proteína de la cápside L1 y es específica de cada tipo de VPH. Estas partículas no son infecciosas (no pueden producir partículas biológicas activas), ya que no tienen el genoma de ADN viral (37).

En Colombia, la implementación de la vacunación contra el VPH inició en agosto del 2012. La población objeto son niñas de cuarto grado de la básica primaria que hayan cumplido nueve años. El esquema se inició con tres dosis (a los 0, 2 y 6 meses), sin embargo, recientemente se aceptó un esquema que contempla sólo dos dosis en un periodo de 6 meses(39). De acuerdo con los lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el VPH del Ministerio de Salud de

Colombia, existen cuatro entes institucionales por los que las estrategias de vacunación pueden ser implementadas (40):

1. Las Gobernaciones, Alcaldías y Direcciones Territoriales de Salud: deben generar espacios de comunicación, socialización y educación que promueva el proceso de vacunación.
2. Instituciones educativas públicas y privadas: además de fortalecer espacios de comunicación y educación con los padres de familia, deben permitir la entrada al equipo vacunador para hacer posible la ejecución de la actividad.
3. Empresas Administradoras de Planes de Beneficios: Deben cumplir con la vacunación de la población asignada por la entidad territorial, también debe verificar y hacer seguimiento al cumplimiento del esquema de vacunación.
4. Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud: Deben vacunar a las niñas que no lograron ser captadas en las instituciones educativas.

4.2.2. Prevención secundaria

Este nivel de prevención hace referencia a las estrategias de tamización y tratamiento de lesiones preneoplásicas del cérvix. A pesar de que se establezca un buen programa de vacunación, existe una pequeña proporción de mujeres que tienen riesgo de desarrollar cáncer, debido a tipos de VPH que no cubren las vacunas, o a población que no se logró vacunar, por eso, se debe intervenir, también, en mujeres adultas (36,41).

La tamización de cáncer cervical consiste en la aplicación sistemática de una prueba que pueda identificar anormalidades en el epitelio cervical, en población asintomática (36). Diferentes tipos de pruebas están actualmente disponibles, entre ellas, la citología convencional o de base líquida (LBC, por sus siglas en inglés – Liquid Based Cytology), Inspección Visual con Ácido acético (IVAA) y la prueba de VPH de Alto riesgo. Existen diferentes estrategias de detección temprana, pero su implementación depende del contexto donde van a ser aplicadas y por ende de los recursos que se tengan disponibles (41).

“Ver y tratar”, es una de las estrategias recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ser implementada en zonas que no tiene suficientes recursos para realizar la tamización con citología o con la prueba de VPH. Esta estrategia utiliza IVAA en mujeres entre

30 y 50 años, como prueba de tamizaje, seguida del tratamiento con crioterapia a mujeres a las que se les detectó lesiones, sin realizar ninguna prueba o seguimiento futuro (36,41).

“Tamizaje y triaje”, en esta estrategia, se realiza una segunda prueba (prueba de triaje) después de que la prueba de tamizaje (prueba de VPH) salga positiva, y si una lesión precancerosa es reconfirmada, se refiere la mujer a tratamiento. Esta estrategia se recomienda en países que tienen suficientes recursos para implementar la prueba de VPH como prueba de tamizaje y brindar una segunda prueba, que generalmente es IVAA o citología (36,41).

“Tamizaje seguido por colposcopia y biopsia”, de acuerdo con esta estrategia, las mujeres son tamizadas con citología o prueba de VPH, y quienes resulten positivas son referidas a colposcopia y biopsia. El tratamiento se indica de acuerdo con el resultado de la biopsia. Esta estrategia se recomienda sólo en lugares donde los indicadores de calidad de los programas de tamización, sean muy buenos, puesto que se debe garantizar entrenamiento, cobertura y seguimiento (36,41).

4.2.2.1. Pruebas de tamización

✓ Citología cervical

La citología cervicouterina estudia las células exfoliadas de la unión escamo columnar del cuello uterino y tiene como propósito detectar anomalías morfológicas en ellas. Para su estudio utiliza la tinción de Papanicolaou, el cual es un método de tinción policrómico con el que busca obtener contraste entre el núcleo y el citoplasma de las células. Este método usa 3 soluciones: 1) la hematoxilina, la cual tiñe los núcleos, 2) la solución Orange G, que es un colorante sintético de carácter ácido que revela compuestos básicos como la queratina, y 3) una solución compuesta por Eosina amarillenta, Verde Luz SF amarillento, Pardo Bismark R y Ácido fosfotúngstico, que evidencian principalmente el citoplasma celular (42).

La interpretación y el reporte de resultados se realizan mediante el sistema Bethesda 2011, que en primer lugar evalúa la calidad de la muestra (si es adecuada, adecuada pero limitada o inadecuada para la lectura), y posteriormente da una interpretación de los hallazgos encontrados en la morfología celular, que se mencionan a continuación (43):

- ✓ Negativo para lesión intraepitelial o malignidad: cuando no se encuentra anormalidades en las células epiteliales.
- ✓ Anormalidades en células epiteliales: se incluye la categoría “células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US, por sus siglas en ingles) y “células escamosas atípicas que no pueden excluir una lesión de alto grado” (ASC-H, por sus siglas en ingles).
- ✓ Lesiones intraepiteliales escamosas: contiene las categorías de “lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE-BG)”, “lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG)” y “sugestivo de cáncer escamocolumnar”.
- ✓ Células glandulares atípicas: se incluyen 2 categorías que son AGC (Células Glandulares Atípicas) y AIS (Adenocarcinoma In situ). Los AGC se pueden dividir también en: AGC sin especificar (AGC-NOS) y AGC a favor de neoplasia.

La citología es la prueba de tamización actualmente en Colombia. Esta prueba tiene una alta especificidad, y se ha demostrado consistentemente que posee sensibilidad (sensibilidad del 53% en escenarios muy buenos) y reproducibilidad muy bajas, ya que su desempeño se ve afectado por múltiples factores como la calidad de la toma de muestra, extendido y coloración, asimismo, la precisión de la lectura por cito-tecnólogo o patólogo (44). Dado su baja sensibilidad, la prueba debe repetirse anualmente, y a esto se suma la carencia de organización de los programas de tamización, especialmente en los países en desarrollo, conduciendo a un mal uso de los recursos en el ofrecimiento de la citología y procesos de mayor complejidad como la colposcopia, a mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino y la pérdida de aquellas con un mayor riesgo (44).

✓ **Prueba de VPH**

El conocimiento de que el agente necesario para el desarrollo de cáncer de cérvix es la infección persistente con los genotipos del Virus Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) permitió el desarrollo y validación clínica de pruebas moleculares que detectan el ADN de este virus para la detección de lesiones preneoplásicas del cérvix. La detección del ADN del VPH presenta una mayor sensibilidad que la citología cervicouterina (sensibilidad superior al 95%), sin embargo su especificidad es limitada, dado que la infección por VPH es muy común en la población, y la mayoría de las infecciones son aclaradas espontáneamente al cabo de 1-2 años (9).

En el momento existen varias pruebas que detectan de manera directa o indirecta el genoma del VPH.

Para el estudio ASCUS-COL se usó específicamente la prueba conocida como Captura de híbridos 2 (CH2). Esta prueba ha sido validada clínicamente en múltiples estudios, y cuenta con la aprobación de la FDA desde el año 2000. La detección se realiza mediante un coctel de sondas de ARN (Ácido ribonucleico) específicas para 13 genotipos de alto riesgo (VPH-AR 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). La lectura final da una señal de quimio-luminiscencia que permite reportar la prueba como positiva o negativa, es decir que, cuando el resultado es positivo no se logra conocer cuál de los 13 tipos es el que está presente (46).

✓ **Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA)**

Consiste en la observación del cuello uterino a simple vista con la ayuda de una fuente de luz, luego de aplicar ácido acético al 5% . En condiciones contraladas, IVAA puede ser igual o más sensible que la citología. Sin embargo, por factibilidad, la OMS recomienda hacer tamización con IVAA en vez de con citología en zonas con pocos recursos, puesto que, se puede tratar inmediatamente la mujer y no se incurriría en problemas de seguimiento (41,47).

4.2.2.2. Colposcopia y diagnóstico histológico

La colposcopia es un procedimiento visual que usa un instrumento de aumento y luz (Colposcopio) para examinar el cuello del útero. Durante este procedimiento se aplica ácido acético para poder observar las lesiones cervicales que se tornan blancas en presencia de esta solución, y tomar las biopsias correspondientes con mayor precisión. Las biopsias se toman con una pinza (sacabocados), que permiten la extracción de pequeñas porciones de tejido (1 a 3 mm de ancho), que posteriormente es enviado al laboratorio de patología para realizar el diagnóstico histológico (19)

La prueba confirmatoria para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y cáncer de cérvix es la histología. Un diagnóstico de NIC se basa en características histológicas como: la diferenciación, la maduración, anomalías nucleares y la proporción del espesor del epitelio comprometido. En

NIC1, las células indiferenciadas se limitan a la capa inferior del epitelio y las anomalías nucleares son mínimas. En NIC2, los cambios celulares solo aparecen en la mitad inferior del epitelio y los cambios nucleares tienden a ser más marcados y se pueden observar células en mitosis. En NIC3, la diferenciación y la estratificación por lo general no se observan, las anormalidades nucleares se ven por todo el espesor del epitelio, al igual que, células en mitosis. Sin embargo, el diagnóstico de estas lesiones precancerosas, puede dificultarse, ya que, puede haber cambios relacionados con inflamación, atrofia, cambios hormonales o embarazo que pueden confundirse con algunas características de NIC, que en realidad no se asocian con el proceso neoplásico (10,30). De ahí, que la reproducibilidad para los diagnósticos de NIC2, tenga un kappa entre 0,38 y 0,41, Cabe aclarar que la reproducibilidad puede variar de acuerdo al lugar donde se evalúa (48,49).

4.2.2.3. Tratamiento de lesiones preneoplásicas

Las lesiones precancerosas NIC2 y/o *carcinomas in situ* (NIC3) generalmente se tratan con procedimientos ambulatorios de baja complejidad. Dependiendo de la localización de la lesión, la edad, y los recursos que se tienen disponibles en el programa de tamización, se pueden usar tratamientos de escisión o ablativos (17,41).

Los procedimientos de escisión permiten la extracción del tejido para luego ser analizado en el laboratorio de patología. En Colombia se encuentra disponible el Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, LLETZ), que como su nombre lo dice usa un asa caliente para la extracción del tejido. También, está la conización, que usa un bisturí para extraer el tejido en forma de cono; este procedimiento es el menos recomendado, debido a que penetra más el canal endocervical, alterando la arquitectura y funcionalidad del cérvix, lo que disminuye la fertilidad en las mujeres (19,37,41).

Por su parte los procedimientos ablativos destruyen el tejido por completo y no permite extraer muestra para un posterior análisis. La crioterapia es el procedimiento que recomienda la OMS para usar en zonas de bajos recursos, y consiste en congelar el tejido que contiene la lesión con un dispositivo que libera óxido nitroso o dióxido de carbono. En Colombia, también se cuenta con la electrocauterización, que destruye las células con calor (19,41).

En algunos casos, dependiendo de la localización exacta del cáncer en el cuello uterino, el tipo de cáncer (de células escamosas o adenocarcinoma), edad, estado de salud general, y si desea tener hijos, se puede optar por una histerectomía (50).

4.2.3. Prevención terciaria

Este nivel se enfoca en el tratamiento y cuidado paliativo de mujeres que tienen cáncer cervical invasivo. No hay duda que las mejores estrategias de control son la prevención primaria y secundaria, sin embargo, no se puede dejar de lado a las mujeres que ya tienen un cáncer invasivo (36). Los procedimientos que se usan en este nivel dependen de la disponibilidad de personal entrenado y de recursos económicos, ya que, generalmente tienden a ser muy costosos. Sin embargo, el tratamiento se refiere de acuerdo con el estadiaje del tumor. En estadios I, se recomienda una histerectomía simple o parcial, con o sin linfadenectomía, y puede ir o no acompañada de radioterapia. En estadios II, se recomienda quimioterapia o histerectomía acompañada de linfadenectomía y radioterapia. En estadios III, quimioterapia o radioterapia son indicadas, y finalmente en estadio IV, se da radioterapia paliativa o quimioterapia (37).

4.3. Disparidades en cáncer de cérvix

La salud puede verse afectada por múltiples razones, que pueden ir desde tener factores de riesgo para una enfermedad, hasta tener un limitado acceso a los sistemas de salud. Esta última condición, es frecuentemente relacionada con el ámbito social y económico, ya que condiciona la manera como las personas nacen, crecen y viven (51). De hecho, se ha visto que las condiciones socioeconómicas tienen efectos continuos en la salud que son acumulativos a lo largo de la vida, por eso los ingresos económicos, el empleo, la educación, e inclusive los sistemas de salud son considerados determinantes del estado de la salud de las personas (51,52).

Específicamente, en cáncer de cuello uterino se ha reportado que pertenecer a un estado socioeconómico bajo, no solo aumenta el riesgo de cáncer cervical, sino que también disminuye la posibilidad de acceder al tamizaje y su respectivo seguimiento (21). De igual manera, el nivel educativo puede significar una barrera para el acceso al diagnóstico y tratamiento, ya que las

mujeres más educadas tienen una mayor probabilidad de adherirse al seguimiento, debido a que son conscientes de lo que podría significar padecer esta enfermedad (21).

“No se puede desvincular el contexto de justificación del contexto de descubrimiento. Es decir, no se puede atender a la lógica de la ciencia, al funcionamiento conceptual, y prescindir del contexto social político y económico donde se asienta tal ciencia. No es, pues, baladí para el contenido mismo de la ciencia el atender al entorno social que la rodea y la posibilita” (53).

4.3. Sistema de Salud de Colombia

De acuerdo con la Ley 100 de 1993, el eje central de sistema de salud colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSS). La afiliación a este sistema es obligatoria para cada ciudadano que resida en Colombia. El proceso de afiliación es llevado a cabo mediante Entidades Promotoras de Salud (EPS), que pueden ser subsidiadas o no subsidiadas. Los servicios de salud descritos en el Plan Obligatorio de Salud (POS) son ofrecidos a través de Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS), que pueden ser hospitales, laboratorios, centros clínicos, etc., que son los que finalmente atienden a la población (18).

El SGSS se divide en regímenes de aseguramiento que deben dar cobertura a toda la población: el régimen contributivo y el régimen subsidiado. Todas las personas asalariadas o pensionadas, así como los trabajadores independientes que tengan ingresos iguales o superiores al Salario Mínimo Legal Vigente (SMLV), debe afiliarse al régimen contributivo, mientras que todas las personas sin capacidad de pago, son afiliadas al régimen subsidiado (18).

Los trabajadores independientes deben hacer un aporte del 12,5% de su salario, entre tanto, los trabajadores asalariados y pensionados solo deben aportar el 4% de su salario y el 8,5% restante, debe ser pagado por el empleador. Estos aportes son destinados a un fondo común llamado el Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA), que vincula al régimen subsidiado y contributivo, ya que, de este fondo se sacan los recursos para financiar ambos regímenes de salud.

El aseguramiento en salud está a cargo de las EPSs, quienes deben conformar una red de IPS públicas o privadas, para garantizar como mínimo, los servicios de salud que se contemplan en el

POS (18). Acorde con esto, las actividades de prevención del cáncer cervical se realizan bajo este sistema.

4.4. Modelo de riesgos proporcionales de Cox o Regresión de Cox

La regresión de Cox es un modelo matemático usado para analizar desenlaces tipo tiempo al evento. Este tipo de variables están conformados por dos tipos de variables: una variable cuantitativa continua que es el tiempo (horas, días, años) y una variable cualitativa dicotómica, llamada evento, que denota si el evento estudiado ocurre o no. Cuando el evento ocurre luego de un tiempo de seguimiento, se denomina **Falla**, sin embargo, cuando el evento no sucede, o no se tiene conocimiento de que ocurra, se denomina **Censura**. Las censuras ocurren generalmente cuando: 1) la persona no presenta el evento al final del estudio, 2) la persona se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio, y 3) la persona muere o el evento ocurre por razones diferentes a las que están siendo estudiadas (54).

El parámetro de asociación o estimador de riesgo que se obtiene de un modelo de riesgos proporcionales de Cox es el Hazard Ratio (HR). El término "Hazard" (Peligro en español) se refiere a la probabilidad de que un individuo, bajo observación en un estudio en el momento T, tenga un evento en ese momento. Representa la tasa de eventos instantáneos para un individuo que ya ha no ha presentado el evento hasta el momento T. El valor nulo para la HR es el uno, que indica igualdad de probabilidad de producción del suceso en el siguiente intervalo de tiempo. Una HR mayor que 1, indica más riesgo de producción en el grupo de intervención, y una HR menor que 1, indica menor riesgo en el grupo de intervención que en el control (54,55).

4.5. Proyecto ASCUS-COL

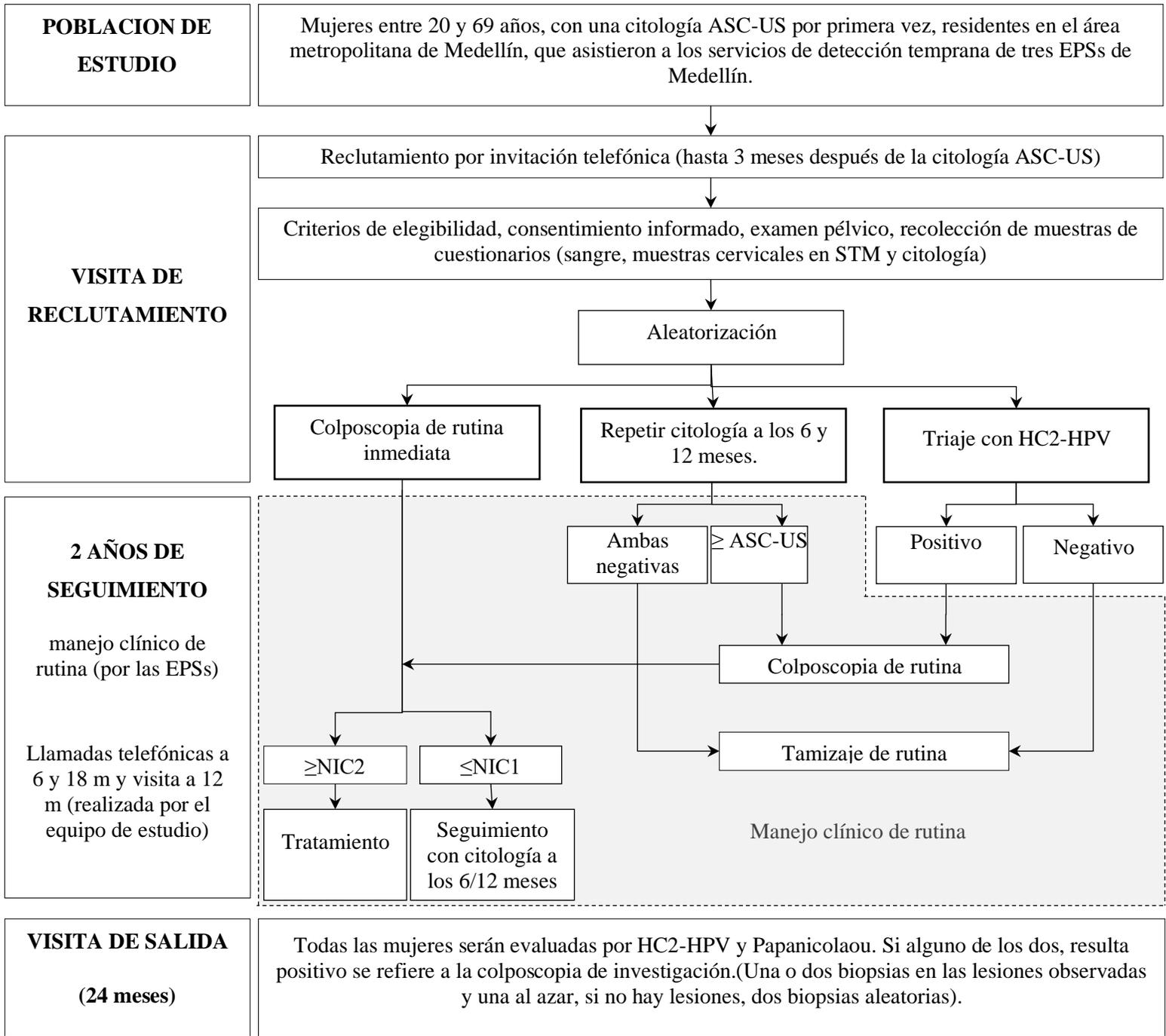
El proyecto “Evaluación de estrategias para el manejo clínico óptimo de mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)” fue un ensayo clínico pragmático de grupos paralelos con asignación aleatoria, embebido en el sistema de seguridad social en salud de mujeres del área metropolitana del Valle de Aburrá, que tenía como objetivo comparar la eficiencia de la estrategia que incluye la prueba de VPH con la eficiencia de las estrategias actualmente disponibles para el manejo clínico óptimo de mujeres con ASCUS que atienden servicios rutinarios

de citología. Mujeres entre 21 y 69 años de edad con un resultado ASC-US en la citología fueron reclutadas a través de 3 aseguradoras de salud del régimen contributivo y subsidiado (1). Estas mujeres recibieron un examen pélvico general y fueron aleatoriamente asignadas a tres brazos. Los brazos correspondían a las estrategias: Brazo 1 (CITO), Citología convencional a los 6 y 12 meses del reclutamiento. Brazo 2 (COLPO), Colposcopia inmediata luego del ingreso al estudio. Brazo 3, (VPH). Prueba molecular VPH CH2 inmediatamente haya ingresado al estudio; si el resultado es VPH positivo (2 URL o más) se remitió a colposcopia (1). Dos años más tarde contados a partir de la fecha de la citología ASCUS, las mujeres recibieron prueba de VPH y citología, quienes resultaron positivas en cualquiera de las dos pruebas, se les realizó colposcopia por un grupo de ginecólogos-oncólogos expertos (1).

En este estudio se excluyeron mujeres con historia de citología anormal y/o tratamientos por lesiones relacionadas con anomalías citológicas. También se excluyeron mujeres en embarazo, inmunocomprometidas (VIH+ u otras enfermedades inmunosupresoras) o que presentaban alguna incompetencia mental que les impedía entender los riesgos y beneficios de participación en el estudio. en la Figura 1, se presenta el diseños del estudio del proyecto ASCUS-COL (1).

En el ASCUS-COL se incluyeron 2661 mujeres entre 20 y 69 años con citología ASC-US de tres EPSs del área metropolitana del valle de Aburrá, quienes fueron asignadas a tres brazos aleatoriamente. 882 mujeres quedaron en el brazo de Colposcopia Inmediata, 890 mujeres en el brazo de citología repetida a los 6/12 meses y 889 mujeres en el brazo de VPH. Las participantes pertenecían a tres EPSs que tenían una cobertura del 43% de la población asegurada en el régimen contributivo (aseguramiento privado) y 97% del régimen subsidiado. En resumen, la media de la edad fue 37 (DS11), 1367 (51%) pertenecían al régimen subsidiado y 1294 (49%) pertenecían al régimen contributivo. Se encontró que la prueba de VPH y la citología convencional repetida son estrategias eficientes para el manejo de la citología ASC-US en servicios de salud rutinaria de centros de detección oportunistas del área metropolitana del Valle de Aburrá (1).

Figura 2. Diseño del estudio ASCUS-COL



Diseño del estudio. El manejo de rutina fue proporcionado por las EPSs y los IPSs de acuerdo con las directrices nacionales para el manejo clínico de las mujeres con citología ASC-US. Según lo publicado en la norma técnica para la detección temprana del cáncer cervical (resolución 412 del Ministerio de Salud de Colombia), a las mujeres con CIN1 se les debe hacer una prueba de Papanicolaou a los 6 y 12 meses y una colposcopia si corresponde \geq ASC-US. Las mujeres con CIN2/3 deben recibir crioterapia, procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa (LEEP) o escisión de asa grande de la zona de transformación (LLETZ). Las mujeres con lesiones muy avanzadas reciben histerectomía, radiación, braquiterapia y quimioterapia.

5. Metodología

5.1. Diseño del estudio

Este es un estudio de cohorte retrospectiva que evalúa dentro del sistema de salud, el tiempo de acceso a cada una de las etapas de seguimiento enmarcadas en las actividades de prevención de cáncer de cuello uterino. Para desarrollar este proyecto se tomaron datos de las 2661 mujeres incluidas en el ensayo clínico pragmático “ASCUS-COL”. Este, incluía mujeres que tuvieron una citología ASC-US (células escamosas de significado indeterminado) por primera vez, y las cuales fueron seguidas durante dos años en los servicios clínicos de rutina. Consideramos como principal desenlace tiempo para recibir tratamiento, debido a que, en esta etapa, al remover las lesiones preneoplásicas, se evita el progreso a cáncer o la muerte por el mismo. Sin embargo, para poder acceder a tratamiento, en regiones urbanas como el área metropolitana, es necesario, de acuerdo con la “Norma Técnica para la Detección Temprana del Cáncer de Cuello Uterino y Guía de Atención de Lesiones Preneoplásicas de Cuello Uterino” y la “Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino”(19,56), pasar por etapas anteriores como el seguimiento con citología, colposcopia y biopsia, por lo que el tiempo para recibir cada uno de estos eventos fueron evaluados como desenlaces intermedios.

En las 2661 mujeres incluidas en este análisis, el tiempo para recibir citología (posterior a la citología ASC-US), colposcopia y biopsia, fueron evaluados como desenlaces intermedios para recibir tratamiento. Dado que, sólo aquellas mujeres con un diagnóstico de NIC2+ pueden ser referidas a tratamiento, el desenlace tiempo para recibir tratamiento se analizó sólo en mujeres que tenía disponible al menos un diagnóstico histológico durante todo el seguimiento (n=1080).

5.2. Población, criterios de selección, muestra y muestreo

5.2.1. Definición de los sujetos de estudio

Población: Mujeres entre 20 y 69 años con una citología ASC-US por primera vez.

Unidad de observación y de análisis: Reportes de citología, prueba de VPH, colposcopia, histología, y datos sociodemográficos del ensayo clínico ASCUS-COL.

5.2.2. Criterios de selección

Criterios de inclusión: Mujeres entre 20 y 69 años con citología ASCUS por primera vez y residentes del área metropolitana del Valle de Aburrá

Criterios de exclusión: Mujeres con historia de citología anormal y/o tratamientos por lesiones relacionadas con anomalías citológicas, mujeres en embarazo, inmunocomprometidas (VIH+ u otras enfermedades inmunosupresoras) o con alguna incompetencia mental.

Dado que los datos usados para el presente estudio corresponden a la totalidad de las mujeres seguidas en la cohorte del proyecto ASC-US, los criterios de inclusión y exclusión se formularon con base a la investigación realizada entre el 2011 y 2014. El análisis que se presentará a continuación, se realizó con los datos de las mujeres elegibles en este periodo de tiempo.

5.2.3. Muestreo y tamaño de muestra

Debido a la disponibilidad y accesibilidad de datos que ofrecía el proyecto ASC-US, en este estudio se realizó un muestro a conveniencia que abarcaba las 2661 mujeres incluidas en el proyecto antes mencionado. Se estimó, para cada desenlace, el poder de los modelos bivariados para las variables estado de VPH y régimen de afiliación en salud. Para realizar esta estimación se tuvo en cuenta la siguiente formula:

$$\text{poder} = \Phi\left(\sqrt{\frac{k \cdot m}{k \cdot HR + 1}} \cdot |RR - 1| - z_{1-\alpha/2}\right)$$
, donde:

- $z_{1-\alpha/2} = 100(1 - \alpha/2)$ de la distribución normal $N(0,1)$.
- Φ = función de distribución acumulativa de $N(0,1)$.
- k = la razón de los participantes entre el grupo expuesto y no expuesto, es decir número de mujeres VPH positivas / número de mujeres VPH negativas, o número de mujeres en el régimen subsidiado / número de mujeres en el régimen contributivo.

- m = número total de eventos (número total de mujeres que recibieron citología, o número total de mujeres que recibieron colposcopia, o número total de mujeres que recibieron biopsia, o número total de mujeres que recibieron tratamiento)
- HR = El Hazard ratio encontrado en cada desenlace.
- Alpha (error tipo I) = 0,05

El poder para el desenlace 1 (citología) fue de 10%, el del desenlace 2 (colposcopia) fue de 17%, para el desenlace 3 (biopsia) fue del 100%, y para el desenlace 4 (Tratamiento) fue del 10%.

5.3. Selección y operacionalización de variables

Las variables que se usaron en el presente análisis y su operacionalización se encuentran descritas en la Tabla 1.

5.3.1. Variables Independientes

Para ambos objetivos, las variables independientes, corresponden a factores biológicos y factores socioeconómicos.

- ✓ Como factores biológicos se consideraron:
 - Edad
 - Estatus de VPH
 - Resultado de citología
- ✓ Como factores socioeconómicos se consideraron:
 - Estrategia clínica de seguimiento
 - Régimen de afiliación al sistema de seguridad social
 - Nivel educativo
 - Nivel socioeconómico
 - Nivel de ingresos económicos (Salario Mínimo Mensual – SMM)

5.3.2. Desenlaces

✓ Para el objetivo 1:

1. Tiempo desde el reclutamiento hasta la primera citología (después de la citología ASC-US con la que ingresó al estudio).
2. Tiempo desde el reclutamiento hasta una colposcopia.
3. Tiempo desde el reclutamiento hasta una biopsia.

✓ Para el objetivo 2:

4. Tiempo desde una biopsia hasta tratamiento.

Tabla 1. Definición y operacionalización de variables

Variable	Nivel de medición	Categorías originales	Descripción y medición	Categorías para los análisis
Estatus de VPH	Nominal	1.Negativo	Resultado de la prueba de CH2 al momento del reclutamiento	<i>0. Negativo</i>
		2.Positivo		<i>1. Positivo</i>
Edad	Razón	Número en años	Edad calculada a partir de la fecha de nacimiento de la CC	<i>< 30 años</i>
				<i>30 - 49 años</i>
				<i>≥ 50 años</i>
Resultado de citología	Ordinal	1. Negativo	Reportes de citología recuperados del sistema de salud – Proyecto ASCUS	<i>0. Negativo</i>
		2. ASC-US		<i>1. Positivo: ASC-US, LIE-BG, LIE-AG, SSC/ADC.</i>
		3. LIE-BG		
		4. LIE-AG		
		5. SCC*/ADC**		
Resultado histológico	Ordinal	0.Negativo	Reportes histopatológicos recuperados y releídos	<i>0. Negativo: ≤NIC1</i>
		1.NIC1		
		2.NIC2		<i>1. Positivo: NIC2+</i>
		3.NIC3		
		4. SCC*		
		5. ADC**		
Estrategia clínica de seguimiento	Nominal	1. Colposcopia	Base de datos del proyecto ASCUS	<i>1. Colposcopia</i>
		2. Citología		<i>2. Citología</i>
		3. Prueba de VPH		<i>3. Prueba de VPH</i>
	Nominal	1.Subsidiado		<i>1.Subsidiado</i>

Régimen de afiliación al SGSSS***		2.Contributivo	Tomado de la encuesta Datos personales del P. ASCUS	2.Contributivo	
Estrato socioeconómico	Ordinal	1	Tomado de la encuesta DP del P. ASCUS (De acuerdo con el registrado en los servicios públicos)	1. Bajo (1-2)	
		2		Tomado de la encuesta Datos personales del P. ASCUS	2. Medio (3-4)
		3			3. Alto (5-6)
		4			4. No sabe/No responde
		5			
		6			
		7 (No sabe/No responde)			
Ingresos mensuales	Ordinal	0. < 1 SMMLV	Tomado de la encuesta Datos personales del P. ASCUS	1. Hasta 1 SMMLV	
		1. 1 SMMLV		2. Más de 1 y máximo 2 SMMLV	
		2. > 1 SMMLV y Máximo 2 SMMLV		3. Más de 4 SMMLV	
		3. > 2 SMMLV y Máximo 4 SMMLV		4. No sabe/No responde	
		4. > 4 SMMLV y Máximo 6 SMMLV			
		5. > 6 SMMLV y Máximo 8 SMMLV			
		7. No sabe			
		8. No responde			
Nivel de escolaridad	Ordinal	0. Sin educación	Tomado de la encuesta Datos personales del P. ASCUS	1. Ninguna o primaria incompleta	
		1. Primaria incompleta		2. Primaria completa	
		2. Primaria completa		3. Secundaria completa	
		3. Secundaria incompleta			
		4. Secundaria completa			

		5. Técnica		4. Técnica y tecnología
		6. Tecnología		
		7. Universidad		
		8. Especialización		5. Profesional o superior
		9. Maestría		
		10. Doctorado		
Tiempo desde citología ASC-US hasta una nueva citología	Razón	Meses desde la citología índice ASCUS hasta la primera citología	Tomado del reporte de citología (Formulario de transcripción de citología-Proyecto ASCUS)	Tiempo en meses
Tiempo desde citología ASC-US hasta una colposcopia	Razón	Meses desde la citología índice ASCUS hasta una colposcopia	Tomado del reporte de colposcopia (Formulario de transcripción de colposcopia-Proyecto ASCUS)	Tiempo en meses
Tiempo desde citología ASCUS hasta una biopsia	Razón	Meses desde la citología índice ASCUS hasta una biopsia	Tomado del reporte de histología (Formulario de transcripción de patología-Proyecto ASCUS)	Tiempo en meses
Tiempo desde una biopsia hasta tratamiento	Razón	Meses desde una biopsia hasta el tratamiento	Tomado del reporte de histología (Formulario de transcripción de patología-Proyecto ASCUS)	Tiempo en meses

* Carcinoma escamo celular, ** Adenocarcinoma, *** Sistema General de Seguridad Social en Salud

5.4.Recolección y sistematización de la información

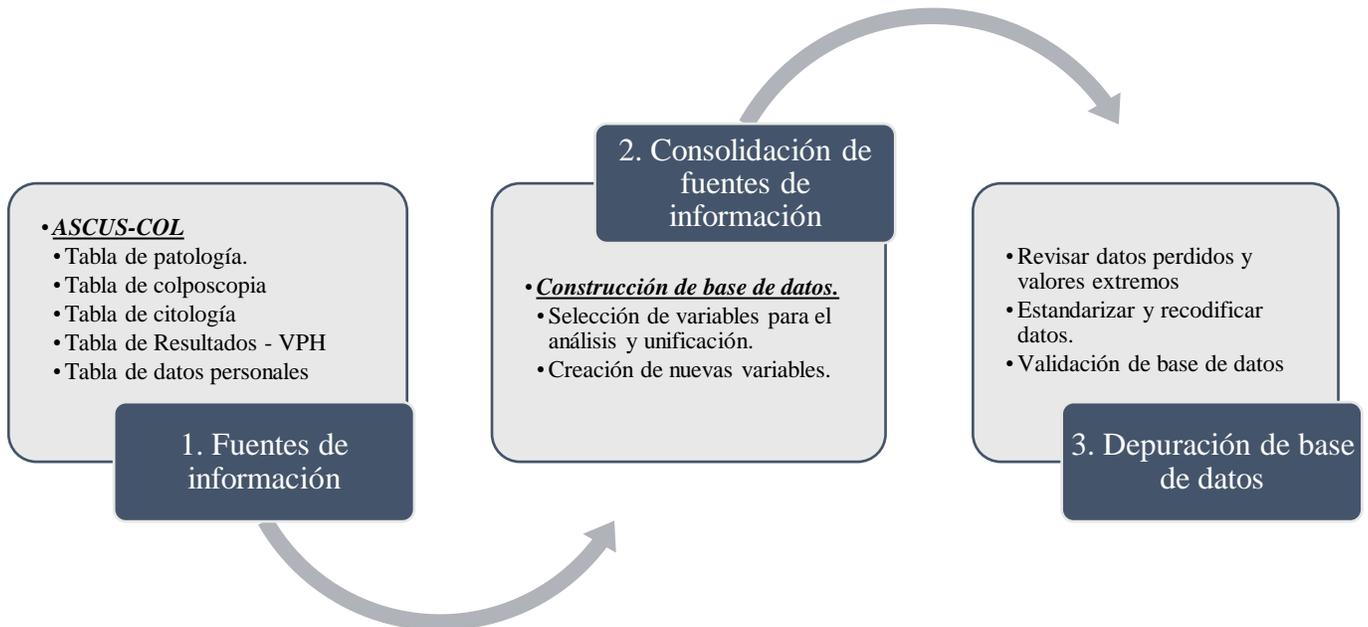


Figura 3. Plan de recolección y sistematización de la información.

Puesto que el presente proyecto se diseñó luego de la finalización del estudio principal, el plan de recolección de datos consistió en la selección y organización de la información para el análisis. Los formularios de transcripción de patología, colposcopia y citología, además del formulario de datos personales y resultados de VPH, del proyecto ASC-US se usaron como fuentes de información. Los datos que se recolectaron con estos formatos fueron digitados en una base de datos de Acces. De allí, se usaron las tablas que correspondían a cada uno de los formularios antes mencionados. Se seleccionaron las variables de la siguiente manera:

- ✓ Tabla de patología: el código de identificación (CEP) de la participante, la fecha de toma de muestra, y el diagnóstico histológico.
- ✓ Tabla de colposcopia se: el código de identificación (CEP) de la participante, la fecha de la colposcopia, y la impresión diagnóstica.
- ✓ Tabla de citología: el código de identificación (CEP) de la participante, la fecha de toma de muestra, y resultado de citología.
- ✓ Tabla de VPH: CEP y resultado de VPH de visita de reclutamiento.

- ✓ Tabla de datos personales: CEP, Fecha de nacimiento, régimen de afiliación al sistema de seguridad social, nivel educativo, nivel socioeconómico, nivel de ingresos económicos.

Dado que las mujeres pudieron haber recibido cada procedimiento (citología o colposcopia o biopsia) más de una vez durante su seguimiento, se tomó, de cada mujer, sólo el primer procedimiento luego de la citología ASC-US con la que ingresó al estudio.

Se consolidó en Excel, una base de datos que contenía los 2661 códigos de identificación de las participantes incluidas en el proyecto ASC-US y las variables antes mencionadas. Los datos se vincularon mediante la variable CEP.

El periodo de tiempo de cada desenlace fue estimado en Excel usando la fecha de reclutamiento y la fecha en la que se realizó cada procedimiento (resta en meses). A las participantes a las que no se les recuperó algún procedimiento, la variable correspondiente fue completada como censura y la fecha de censura se estimó sumando 24 meses a la fecha de reclutamiento. La recategorización de las variables para el análisis se realizó en R versión 3.6.1.

Finalmente, Se verificaron los datos atípicos, y se realizó una validación de la base de datos, tomando aleatoriamente 50 expedientes en físico de las participantes y contrastando con la información contenida en la base de datos construida.

5.5. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos incluyeron la estimación de la frecuencia absoluta y relativa de las variables sociodemográficas (Tabla 2). Se presenta el porcentaje de mujeres que recibieron citología, colposcopia, biopsia y tratamiento, al igual que, la mediana en meses del tiempo de espera para recibir cada procedimiento (Tabla 3).

Debido a que las variables: nivel educativo, nivel de ingresos y estrato socioeconómico, pueden estar estrechamente relacionadas y ser indicadoras del nivel socioeconómico, se realizó un matriz de asociación con todas las variables y se corrió un análisis de correspondencia múltiple para verificar que las categorías de estas variables estaban relacionadas, y de esta manera, seleccionar solo una de ellas (figura suplementaria 1 y 2)

Para cada desenlace, se estimó un HR por cada variable explicativa (edad, estatus de VPH, régimen de afiliación al SGSSS, y nivel de educación) usando el modelo de Regresión de Cox (Tablas:4,5,6, y 7). El HR se estimó también en un modelo multivariado incluyendo todas las variables antes mencionadas (Figuras: 2,3,4 y 5).

Los análisis estadísticos se realizaron en R: The R Project for Statistical Computing (Versión 3.6.1)

5.6.Consideraciones éticas

Como se ha mencionado anteriormente, el presente trabajo se encuentra anidado al ensayo clínico “Evaluación de estrategias para el manejo clínico óptimo de mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)” que actualmente se encuentra finalizado y cerrado, por lo que sólo se emplearan bases de datos secundarias. Sin embargo, cabe aclarar que este proyecto fue un ensayo clínico pragmático, por lo que todos los riesgos a los que estuvieron expuestas las participantes fueron llevados a cabo en su manejo rutinario en los servicios de salud. Además, se contó con consentimiento informado, en cual se describía que los datos iban a ser usado para análisis posteriores.

Siguiendo los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki, este proyecto se desarrolló bajo condiciones que direccionan a la seguridad y el bienestar de quienes participan en el estudio, que deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en la que se tiene en cuenta la protección de los individuos, las comunidades, los animales y los ecosistemas, ésta investigación se consideró sin riesgo, ya que se emplearán fuentes de datos secundarias (57).

El proyecto ASC-US tuvo aval del comité de Bioética (Acta de aprobación 11-36-338) para la investigación en humanos de la Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, durante toda su ejecución.

6. Resultados

En este análisis se incluyeron un total de 2661 mujeres que tenían entre 20 y 69 años. Durante los dos años de seguimiento, se logró recuperar citología a 1860 mujeres, de estas 457 (25%) tuvieron, en este tiempo, al menos 1 citología positiva (ASC-US, LIE-BG, LIE,AG, SSC o ADC), 73% tuvieron citologías negativas, y en el 2% de las mujeres, la muestra fue inadecuada para evaluación, por lo que no se puede definir un resultado. El 42% de la población de estudio fue positiva para el VPH. En cuanto a las variables socioeconómicas, la población estuvo distribuida equitativamente por régimen de afiliación en salud, el 74% de las mujeres tenía un nivel de educación igual o inferior a la secundaria. La mayoría de las mujeres (90%) pertenecían a los estratos socioeconómicos 1,2, y 3. El 37% de la población tenía ingresos superiores a 1 Salario mínimo (Tabla 2).

De acuerdo con la matriz de asociación y el análisis de correspondencia múltiple que se realizó sobre todas las variables independientes (figuras suplementarias), se encontró que las variables nivel de educación, nivel socioeconómico y nivel de ingresos, estaban asociadas entre sí, y que las categorías de cada variable se correspondían. Por lo anterior, y teniendo en cuenta que el nivel educativo puede influir en cómo se accede a los servicios de salud, ya que se puede tener más conocimiento de la enfermedad y además que, anteriormente en Colombia ya se había identificado como un factor de inequidades socioeconómicas en la mortalidad por cáncer (58), se decidió usar sólo la variable nivel de educación para los siguientes análisis.

En la tabla 3 se presenta el porcentaje de mujeres que recibieron cada uno de los procedimientos enmarcados en las actividades de prevención. De las 2661 mujeres, 1860 (70%) recibieron al menos una citología durante todo el seguimiento y la mediana del tiempo de espera desde el reclutamiento hasta recibir la primera citología fue de 7 meses aproximadamente. 1618 (61%) mujeres recibieron al menos una colposcopia, con una mediana de tiempo de 1 mes desde el reclutamiento. 1080 mujeres recibieron una biopsia o diagnóstico histológico durante la colposcopia. Y el 90 (3%) mujeres recibieron tratamiento durante el estudio, y la mediana del tiempo desde que le tomaron la primera biopsia hasta el día del tratamiento fue de 9 meses.

Cuando se estratifica por brazo se observa que, 713 (80%) mujeres que pertenecían al brazo de Citología, tenían un resultado de al menos una citología, mientras que 98 (68%) y 549 (62%) mujeres que pertenecían a los brazos de colposcopia y VPH respectivamente, tenían un resultado de citología. En cuanto a la colposcopia, 772 (88%) mujeres que pertenecían al brazo de colposcopia recibieron este procedimiento, en tanto que, solo el 43% (n=381) y 52% (n=465) de las mujeres de los brazos de citología y VPH, recibieron una colposcopia. Del total de mujeres que recibieron colposcopia, el 67% recibieron biopsia (1080/1618), y se distribuyó de acuerdo con el brazo de la siguiente manera: 64% (491/772) para el brazo de colposcopia, 72% (275/381) para el brazo de citología, y 68% (314/465) para el brazo de VPH. Con respecto al número de mujeres que recibieron tratamiento, la distribución fue muy homogénea por brazo, sin embargo, el tiempo desde la biopsia hasta el tratamiento fueron muy diferentes. La mediana de tiempo para el brazo de VPH fue tan solo de 6 meses, mientras que, para los brazos de colposcopia y citología fue de 11,5 y 10 meses respectivamente.

Tabla 2. Características de las participantes del estudio

Características	n (%)
Total	2661
Edad - Mediana (IQR)	37 (18)
Edad	
<30	808 (30)
30-49	1452 (55)
≥50	401 (15)
Citología	
Negativo	1349 (51)
Positivo (>ASC-US)	470 (18)
Sin resultado de citología recuperado	841 (31)
VPH	
Negativo	1534 (58)
Positivo	1122 (42)
Régimen de afiliación en salud	
Subsidiado	1367 (51)
Contributivo	1294 (49)
Estrategia clínica de seguimiento	
Colposcopia	882 (33)
Citología	890 (34)
VPH	889 (33)
Nivel de educación	
Ninguna o Primaria incompleta	325 (12)
Primaria completa	821 (31)
Secundaria completa	830 (31)
Técnica y tecnología	441 (17)
Profesional o superior	244 (9)
Nivel socioeconómico	
1	570 (21)
2	1215 (46)
3	616 (23)
4	133 (5)
5	64 (2)
6	16 (1)

No sabe / No responde	47 (2)
Nivel de ingresos	
Hasta 1 SMMLV	1645 (62)
Más de 1 y hasta 4 SMMLV	906 (34)
Más de 4 SMMLV	82 (3)
No sabe / No responde	28 (1)

a. Positivo= ASC-US, LIE-BG, LIE-AG, SCC/ADC. b. Resultado insatisfactorio o inadecuado para evaluación. c. En 5 mujeres la muestra fue inadecuada para VPH (no se tiene resultado de VPH). d. Nivel de ingresos medido de acuerdo con el Salario Mínimo Mensual Legal Vigente (SMMLV), que para el 2010 fue de 535.600 y para el 2014 fue 616.000 pesos colombianos

Tabla 3. Porcentaje y tiempos de espera de mujeres con al menos una citología, una colposcopia, una biopsia y tratamiento, de acuerdo con el brazo.

Procedimiento	Total	Brazo		
		Colposcopia	Citología	VPH
Total	2661	882	890	889
Primera citología				
n (%)	1860 (70)	598 (68)	713 (80)	549 (62)
*Meses Me [IQR]	7,0 [6,0]	7 [5,0]	6,0 [3,0]	10,0 [8,0]
Primera colposcopia				
n (%)	1618 (61)	772 (88)	381 (43)	465 (52)
*Meses Me [IQR]	1,0 [3,0]	0 [1,0]	3 [6,0]	2 [2,0]
Primera biopsia				
n (%)	1080 (41)	491 (56)	275 (31)	314 (35)
*Meses Me [IQR]	2,0 [5,0]	0 [1,0]	5 [8,0]	3 [3,0]
Tratamiento				
n (%)	90 (3)	30 (3)	27 (3)	33 (4)
**Meses Me [IQR]	9,0 [14,0]	11,5 [24,5]	10 [8,5]	6 (12)

* Desde el reclutamiento hasta el respectivo desenlace.

** Desde la primera Biopsia hasta el tratamiento.

A continuación, se presentan los resultados de acuerdo con los desenlaces definidos.

6.1. Desenlace 1: Tiempo para recibir citología

De las mujeres que tuvieron al menos una citología durante el seguimiento, el 56% tenían entre 30 y 49, el 57% fueron VPH negativas, el 38% pertenecían al brazo de citología (teniendo en cuenta el diseño del proyecto ASC-US), y el 75% tenían un nivel educativo igual o inferior a la secundaria completa. Aproximadamente la mitad pertenecía al régimen contributivo (Tabla 4).

De acuerdo con el modelo bivariado de la regresión de Cox, la única variable que aumenta la probabilidad de recibir una citología es la edad, siendo las mujeres mayores de 30 años quienes tiene mayor posibilidad de recibir la citología. Por otro lado, las mujeres que pertenecían a las estrategias de seguimiento Colposcopia y VPH fueron las que menos oportunidad tuvieron de acceder a una citología comparados con la estrategia de seguimiento de Citología (Tabla 4).

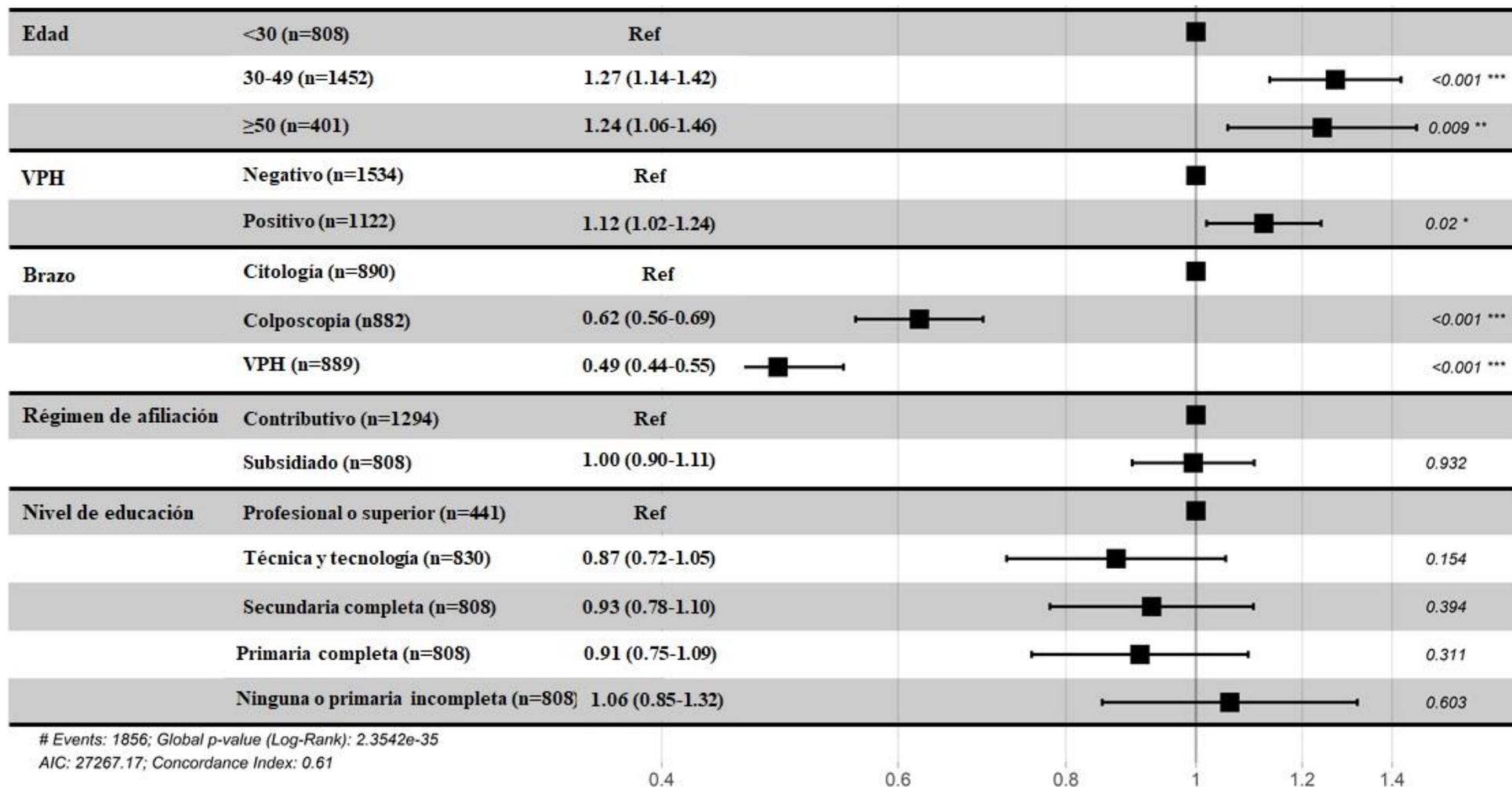
En el modelo multivariado se incluyeron las variables: edad, estatus de VPH, estrategia de seguimiento, régimen de afiliación al sistema de salud y nivel educativo. La edad permanece como un factor que aumenta la probabilidad de recibir citología, y el estado de VPH indica que mujeres VPH positivas tienen mayor probabilidad de recibir una citología. A pesar de que el nivel de educación no fue significativo en los modelos bivariado y multivariado, se logra observar una tendencia, que indica que las mujeres con menos nivel de educación son quienes tienen más oportunidad de acceder a la citología (figura 4).

Tabla 4. HR para recibir una citología. Modelo Bivariado. Regresión de Cox.

Variables Independientes	Mujeres sin citología n(%)	Mujeres con citología n(%)	HR (95% IC)
Total= 2661	801 (30)	1860 (70)	-
Edad			
<30	276 (10)	532 (20)	Ref
30-49	410 (15)	1042 (39)	1,21 (1,09 - 1,35)
≥50	115 (5)	286 (11)	1,17 (1,04 - 1,35)
Citología			
Sin resultado de citología recuperado	0	0 (0)	
Negativo	0	1349 (51)	-
Positivo ^a	0	470 (18)	
Resultado inadecuado	801 (30)	41 (2)	
VPH ^b			
Negativo	480 (18)	1054 (40)	Ref
Positivo	320 (12)	802 (30)	1,08 (0,98 - 1,18)
Brazo			
Citología	177 (7)	713 (27)	Ref
Colposcopia	284 (10)	598 (22)	0,63 (0,56 - 0,69)
VPH	340 (13)	549 (21)	0,49 (0,43 - 0,55)
Régimen de afiliación en salud			
Contributivo	374 (14)	920 (35)	Ref
Subsidiado	427 (16)	940 (35)	0,97 (0,89 - 1,07)
Nivel de educación			
Profesional o superior	68 (3)	176 (7)	Ref
Técnica y tecnología	144 (5)	297 (11)	0,88 (0,73 - 1,07)
Secundaria completa	248 (9)	582 (22)	0,94 (0,80 - 1,12)
Primaria completa	255 (9)	566 (21)	0,94 (0,79 - 1,09)
Ninguna o Primaria incompleta	86 (4)	239 (9)	1,10 (0,91 - 1,34)

a. Positivo= ASC-US, LIE-BG, LIE-AG, SCC/ADC. b. Cinco mujeres sin resultado de VPH.

Figura 4. HR para recibir una citología. Modelo multivariado*. Regresión de Cox



*Cada variable ajustada por demás variables presentadas gráfica

6.2. Desenlace 2: Tiempo para recibir una colposcopia

Un total de 1618 mujeres recibieron al menos una colposcopia durante el seguimiento bajo rutina clínica, de estas el 51% (n=817) fueron VPH positivas, el 47% (n=772) pertenecían a la estrategia de seguimiento de Colposcopia, y el 58% (n=939) tenían un nivel de educación igual o superior a la secundaria completa (Tabla 5).

En el modelo bivariado (Tabla 5), se observa que los factores que aumentan la probabilidad de recibir una colposcopia son: tener una citología positiva si se compara con no haber recibido citología, y tener una prueba de VPH positiva (Tabla 5).

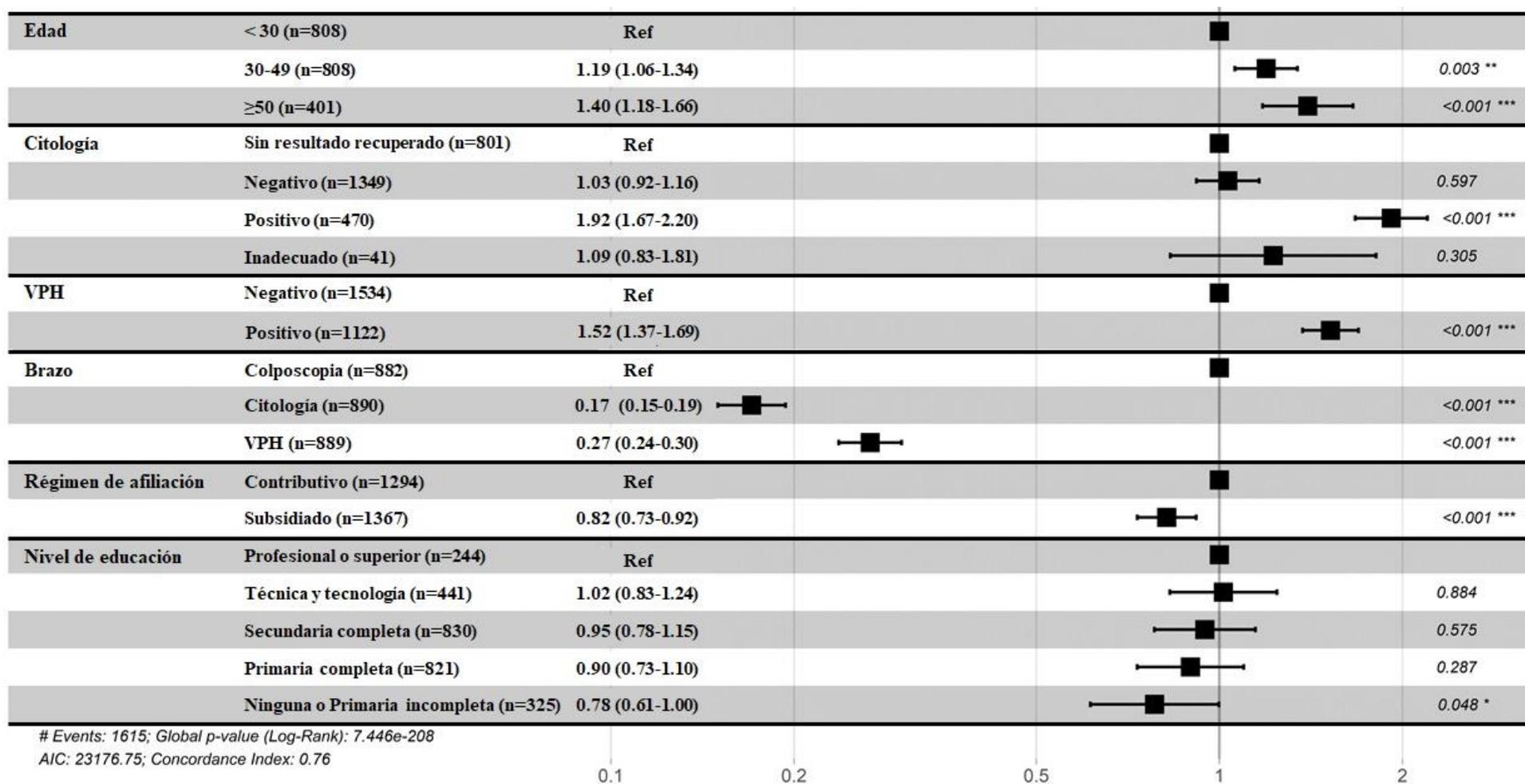
Cuando se incluyen todas las variables independientes en un modelo multivariado (edad, resultado de citología, estatus de VPH, estrategia de seguimiento, régimen y nivel de educación), el resultado de citología, al igual que el estatus de VPH continúan siendo significativas, lo que indica que son reales factores que modifican el tiempo y la probabilidad de recibir una colposcopia. Además, la edad se vuelve significativa en este modelo, mostrando que las mujeres entre 30 y 40 años, y las de 50 años o más, tiene mayor probabilidad de recibir una colposcopia. El régimen de afiliación en salud también resulta significativo en el modelo multivariado, indicando que las mujeres del régimen subsidiado tienen menor probabilidad de recibir a una colposcopia. En cuanto al nivel educativo, se logra observar una clara tendencia en la que las mujeres con un nivel educativo más bajo tienen una menor probabilidad de recibir colposcopia, mientras que, en aquellas con un nivel de educación superior a la secundaria, la probabilidad de recibir este procedimiento es mayor (Figura 5).

Tabla 5. HR para recibir al menos una colposcopia. Modelo Bivariado. Regresión de Cox.

Variables Independientes	Mujeres sin colposcopia n(%)	Mujeres con colposcopia n(%)	HR (95% IC)
Total= 2661	1043 (39)	1618 (61)	-
Edad			
<30	307 (11)	501 (19)	Ref
30-49	579 (22)	873 (33)	0,99 (0,88 - 1,10)
≥50	157 (6)	244 (9)	1,02 (0,88 - 1,19)
Citología			
Sin resultado de citología recuperado	342 (13)	459 (17)	Ref
Negativo	635 (24)	714 (27)	0,91 (0,81 - 1,03)
Positivo ^a	52 (2)	418 (16)	1,67 (1,46 - 1,90)
Resultado inadecuado	14 (0)	27 (1)	1,29 (0,87 - 1,89)
VPH ^b			
Negativo	736 (28)	798 (30)	Ref
Positivo	305 (11)	817 (31)	1,58 (1,43 - 1,74)
Brazo			
Colposcopia	110 (4)	772 (29)	Ref
Citología	509 (19)	381 (14)	0,19 (0,17 - 0,22)
VPH	424 (16)	465 (18)	0,26 (0,23 - 0,29)
Régimen de afiliación en salud			
Contributivo	521 (19)	773 (29)	Ref
Subsidiado	522 (20)	845 (32)	0,95 (0,86 - 1,04)
Nivel de educación			
Profesional o superior	99 (4)	145 (6)	Ref
Técnica y tecnología	164 (6)	277 (10)	1,05 (0,86 - 1,29)
Secundaria completa	313 (12)	517 (19)	1,00 (0,83 - 1,20)
Primaria completa	326 (12)	495 (19)	0,93 (0,77 - 1,12)
Ninguna o Primaria incompleta	141 (5)	184 (7)	0,85 (0,68 - 1,05)

a. Positivo= ASC-US, LIE-BG, LIE-AG, SCC/ADC. b. Cinco mujeres sin resultado de VPH.

Figura 5. HR para recibir al menos una colposcopia. Modelo multivariado*. Regresión de Cox.



*Cada variable ajustada por demás variables presentadas gráfica

6.3.Desenlace 3: Tiempo para recibir biopsia

El 41% de las 2661 mujeres recibieron al menos una biopsia durante los dos años de seguimiento. De las mujeres que recibieron biopsia, 604 (56%) mujeres tenían entre 30 y 49 años, el 45% (n=491) pertenecían al brazo de colposcopia, y el 68% (n=733) eran del régimen contributivo (Tabla 6).

En el modelo bivariado de la regresión de Cox , tener una citología positiva o inadecuada aumenta la probabilidad de recibir una biopsia cuando se compara con no haber recibido citología. También, las mujeres VPH positivo tienen mayor probabilidad de recibir biopsia en comparación con las mujeres VPH negativas. Las mujeres del régimen subsidiado, así como las mujeres con un nivel de educación bajo tiene una menor probabilidad de recibir biopsia en comparación con mujeres del régimen contributivo y mujeres con un nivel de educación alto (tabla 6).

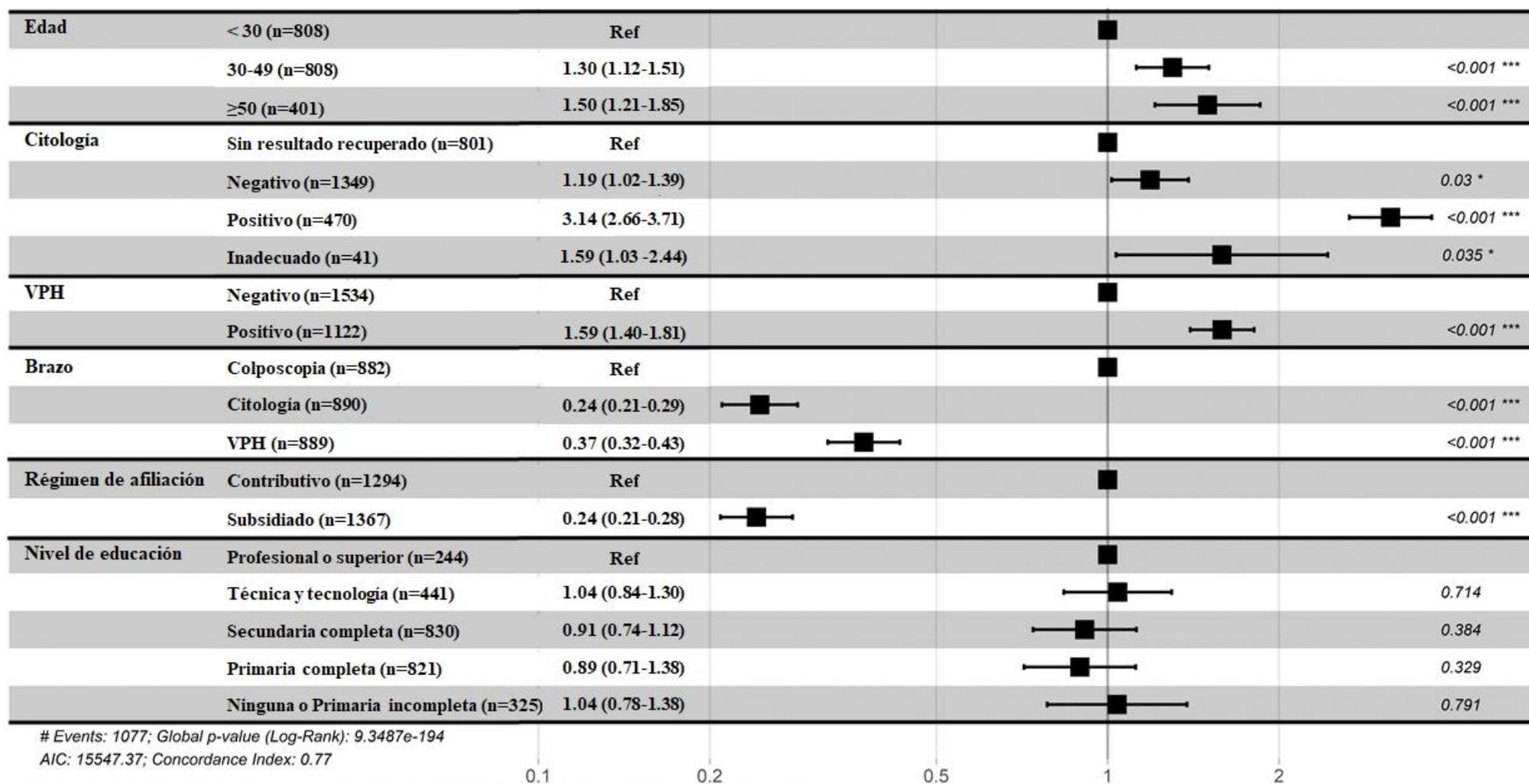
En la gráfica 6, se presenta el modelo multivariado que incluye las variables: edad, resultado de citología, estatus de VPH, estrategia de seguimiento, régimen y nivel de educación. Las mujeres mayores entre 30 y 49 años, y las mayores de 50 años tienen mayor probabilidad de recibir una biopsia en comparación con mujeres menores de 30 de años. De igual manera, las mujeres que tuvieron una citología negativa, positiva o insatisfactoria tuvieron mayor probabilidad de recibir una biopsia en comparación con las mujeres que no tuvieron citologías. También, las mujeres VPH positivo tuvieron mayor probabilidad de recibir una biopsia. Por el contrario, en las mujeres que pertenecen al régimen subsidiado, la probabilidad de recibir biopsia es baja en comparación con las mujeres del régimen contributivo.

Tabla 6. HR para recibir al menos a una biopsia. Modelo Bivariado. Regresión de Cox.

Variables Independientes	Mujeres sin biopsia n(%)	Mujeres con biopsia n(%)	HR (95% IC)
Total= 2661	1581 (59)	1080 (41)	-
Edad			
<30	497 (18)	311 (12)	Ref
30-49	848 (32)	604 (23)	1,11 (0,97 - 1,28)
≥50	236 (9)	165 (6)	1,12 (0,93 - 1,35)
Citología			
Sin resultado de citología recuperado	550 (21)	251 (9)	Ref
Negativo	890 (33)	459 (18)	1,13 (0,97 - 1,32)
Positivo a	123 (4)	347 (13)	2,61 (2,21 - 3,07)
Resultado inadecuado	18 (1)	23 (1)	2,25 (1,47 - 3,45)
VPH b			
Negativo	1021 (38)	513 (19)	Ref
Positivo	558 (21)	564 (22)	1,63 (1,44 - 1,84)
Brazo			
Colposcopia	391 (15)	491 (19)	Ref
Citología	615 (23)	275 (10)	0,39 (0,33 - 0,44)
VPH	575 (21)	314 (11)	0,46 (0,39 - 0,53)
Régimen de afiliación en salud			
Contributivo	561 (21)	733 (28)	Ref
Subsidiado	1020 (38)	347 (13)	0,32 (0,28 - 0,36)
Nivel de educación			
Profesional o superior	115 (4)	129 (5)	Ref
Técnica y tecnología	217 (8)	224 (8)	0,92 (0,74 - 1,14)
Secundaria completa	496 (19)	334 (13)	0,64 (0,52 - 0,79)
Primaria completa	540 (20)	281 (11)	0,52 (0,42 - 0,64)
Ninguna o Primaria incompleta	213 (8)	112 (4)	0,51 (0,39 - 0,66)

a. Positivo= ASC-US, LIE-BG, LIE-AG, SCC/ADC. b. Cinco mujeres sin resultado de VPH.

Figura 6. HR para recibir al menos a una biopsia. Modelo multivariado. Regresión de Cox.



*Cada variable ajustada por demás variables presentadas gráfica

6.4. Desenlace 4: Tiempo para recibir tratamiento

En la tabla 7 se presenta la frecuencia de la edad, el resultado de citología, el estatus de VPH, el brazo, el régimen de afiliación y el nivel de educación, de acuerdo con las mujeres que recibieron tratamiento. Este análisis se restringió a mujeres que habían recibido biopsia (n=1080), porque sólo las mujeres con un diagnóstico histológico pueden ser referidas o no a tratamiento, según el resultado que esté presente. Las frecuencias fueron muy similares entre las categorías de cada variable, sin embargo, se destaca el resultado de la citología, en donde 40 de las 90 mujeres con tratamiento tuvieron un resultado de citología positivo; y el resultado de VPH puesto que más del 90% de las mujeres con tratamiento fueron positivas para el virus. En esta misma se tabla, se presentan los HR de cada variable, y se logra observar que la variable que acelera la oportunidad de acceder a tratamiento es la prueba de VPH, ya que las mujeres VPH positivas tiene casi 7 veces más oportunidad, durante cualquier punto en el seguimiento, de recibir tratamiento en comparación con las mujeres VPH negativas. El nivel educativo, también parece estar influenciando la oportunidad de acceder a tratamiento, mostrando que las mujeres sin ningún nivel de educación o con la primaria incompleta son quienes tienen menos oportunidad de acceder a tratamiento si se compara con mujeres con pregrado o un posgrado.

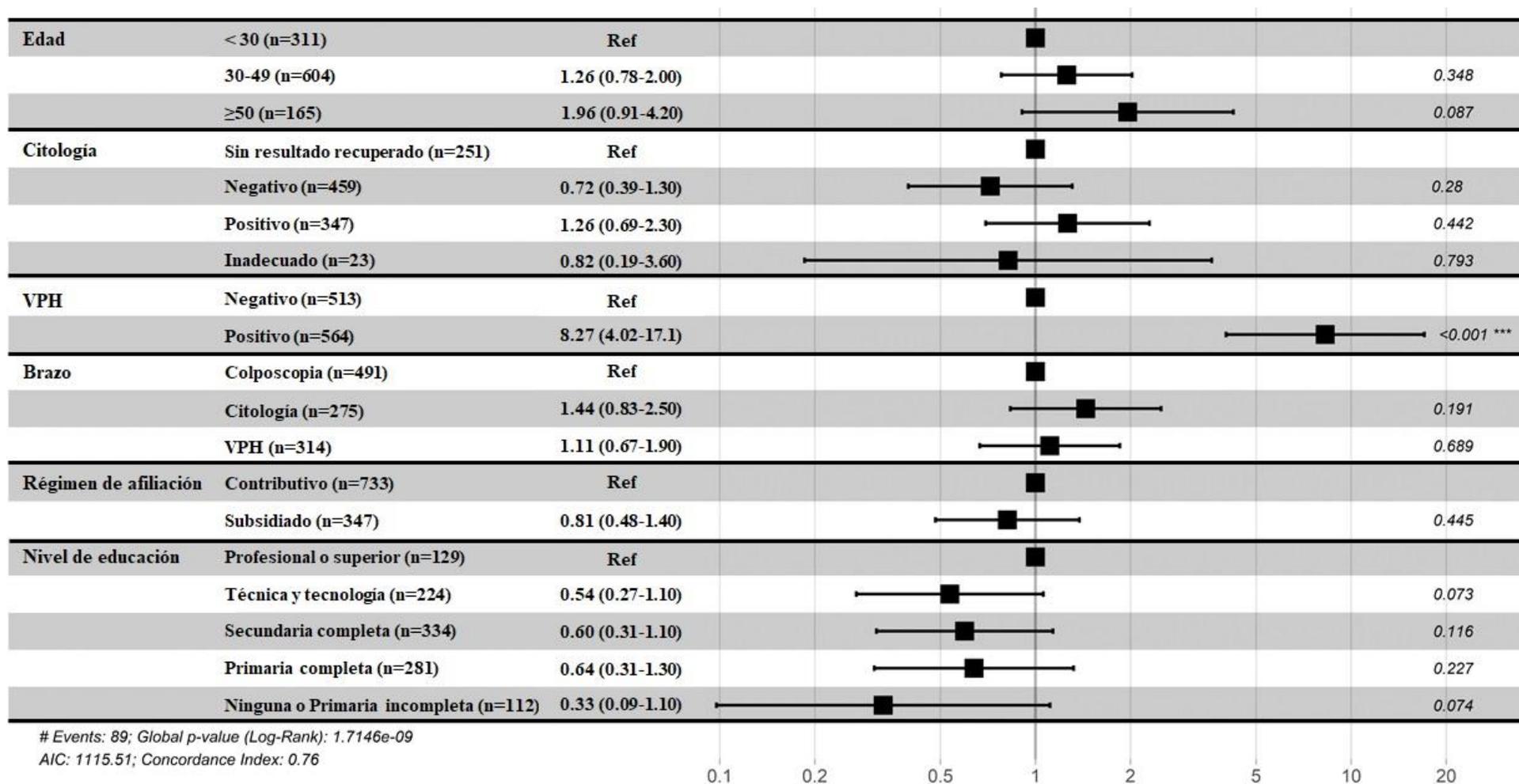
En el modelo multivariado que incluye todas las variables anteriormente presentadas, se puede observar que la única variable que tiene un HR significativo es el estatus de VPH, indicando que las mujeres VPH positivas tienen 7 veces más posibilidad de recibir tratamiento, en cualquier punto en el seguimiento, en comparación con mujeres VPH negativas; confirmando que la prueba de VPH puede acelerar el acceso al tratamiento. Si bien, las demás variables no dieron estadísticamente significativas, se observa una tendencia a que las mujeres más adultas y mujeres con citología positiva tienen una mayor probabilidad de recibir tratamiento. De igual forma, se observa una tendencia a que las mujeres del régimen subsidiado y mujeres con un nivel de educación muy bajo tienen menor probabilidad de recibir tratamiento.

Tabla 7. HR para recibir tratamiento. Modelo Bivariado. Regresión de Cox.

Variables Independientes	Mujeres sin tratamiento n(%)	Mujeres con tratamiento n(%)	HR (95% IC)
Total= 1080	990 (92)	90 (8)	-
Edad			
<30	280 (26)	31 (3)	Ref
30-49	556 (52)	48 (4)	0,88 (0,56 - 1,39)
≥50	154 (14)	11 (1)	0,77 (0,38 - 1,54)
Citología			
Sin resultado de citología recuperado	233 (22)	18 (1)	Ref
Negativo	429 (40)	30 (3)	0,92 (0,51 - 1,65)
Positivo a	307 (28)	40 (4)	1,53 (0,88 - 2,67)
Resultado inadecuado	21 (2)	2 (0)	0,91 (0,21 - 3,96)
VPH b			
Negativo	504 (47)	9 (1)	Ref
Positivo	484 (45)	80 (7)	7,64 (3,82 - 15,25)
Brazo			
Colposcopia	461 (43)	30 (3)	Ref
Citología	248 (23)	27 (2)	1,54 (0,91 - 2,59)
VPH	281 (26)	33 (3)	1,69 (1,03 - 2,78)
Régimen de afiliación en salud			
Contributivo	671 (62)	62 (6)	Ref
Subsidiado	319 (30)	28 (3)	0,86 (0,55 - 1,35)
Nivel de educación			
Profesional o superior	113 (11)	16 (2)	Ref
Técnica y tecnología	205 (19)	19 (2)	0,59 (0,30 - 1,16)
Secundaria completa	305 (28)	29 (2)	0,67 (0,36 - 1,23)
Primaria completa	259 (24)	22 (2)	0,64 (0,34 - 1,22)
Ninguna o Primaria incompleta	108 (10)	4 (0)	0,28 (0,09 - 0,85)

a. Positivo= ASC-US, LIE-BG, LIE-AG, SCC/ADC. b. Tres mujeres sin resultado de VPH.

Figura 7. HR para recibir tratamiento. Modelo multivariado. Regresión de Cox.



*Cada variable ajustada por demás variables presentadas gráfica

7. Discusión

La finalidad de este análisis fue determinar los factores que modifican el tiempo para recibir diagnóstico confirmatorio y tratamiento en los servicios de rutina clínica. Los resultados obtenidos soportan la hipótesis planteada al inicio de este proyecto. En la población estudiada, la edad, la prueba de VPH y el régimen de afiliación al sistema de seguridad social, fueron los principales factores que influenciaron el tiempo y la probabilidad de recibir los procedimientos confirmatorios contemplados en las actividades de prevención temprana del cáncer cervical. Si bien factores clínicos como un resultado positivo de la prueba de VPH o de la citología, al igual que tener más edad, aumentaron la probabilidad de recibir los procedimientos confirmatorios ofrecidos por los servicios de salud, factores socioeconómicos, indicadores de pobreza o escasos recursos económicos, como la baja educación y pertenecer al régimen subsidiado, disminuyeron la probabilidad de recibir los mismos. En Colombia, estudios previos reportaron resultados similares, especialmente relacionados con los factores socioeconómicos. Bermedo-Carrasco y colaboradores, reportaron en el 2016, que factores sociodemográficos como la educación y el tipo de afiliación al sistema de seguridad social, afectaban la mortalidad por cáncer cervical en Colombia (58). De igual manera, Murillo y colaboradores, evidenciaron en 4 departamentos de Colombia que el tipo de seguridad social en salud, al igual que barreras económicas afectaban el acceso a los programas de tamización, principalmente a los servicios de colposcopia-biopsia(20). Nuestros resultados son congruentes con la evidencia presentada, sin embargo, este estudio es el primero, según nuestro conocimiento, que logra evaluar el acceso a las etapas de seguimiento del programa de tamización, en una cohorte de mujeres con citología ASC-US, con una búsqueda exhaustiva de los reportes de citología, colposcopia y biopsia en las EPS y IPS de cada una de las mujeres incluidas, lo que permitió una mejor definición y fiabilidad de los desenlaces.

En cáncer cervical, con el extenso conocimiento que se tiene de la historia natural de la enfermedad, se ha logrado identificar diferentes variables que permiten definir la población en riesgo. Entre ellas, se encuentra la edad, que actualmente limita la población objeto de tamizaje (29). En nuestro estudio se observa que mujeres mayores 30 años tiene mayor probabilidad de recibir citología, colposcopia y biopsia, en comparación con las mujeres más jóvenes. Un estudio previo, que evaluó el acceso a citología en Medellín durante el 2006, encontró resultados muy similares, mujeres entre

35 y 49 años tuvieron mayor probabilidad de haberse realizado una citología recientemente (59). Si bien en Colombia, la edad no ha sido estudiada como un posible cofactor de acceso a los servicios de colposcopia, biopsia y tratamiento, es bien sabido que la edad juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades crónicas como el cáncer, ya que la prevalencia de estas enfermedades aumenta a medida que la edad también lo hace (61). Además, se ha demostrado que, en mujeres menores de 30 años, el 68% de las lesiones NIC2 se resuelven en aproximadamente tres años, si necesidad de ninguna intervención (62). Este conocimiento en el ámbito clínico podría focalizar los esfuerzos para ofrecer procedimientos confirmatorios en mujeres mayores de 30 años con mayor riesgo de lesiones preneoplásicas.

Los resultados de la prueba de VPH y la citología también hacen parte de las variables que permiten definir la población en riesgo. Las mujeres positivas en cualquiera de estas dos pruebas pueden ser referidas a colposcopia-biopsia de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino (19). Lo anterior se evidencia en los resultados presentados, ya que el 61% (n=1618) de las mujeres incluidas en este estudio recibieron colposcopia. No obstante, al revisar los datos de los tiempos desde el reclutamiento hasta la colposcopia y la biopsia (Tabla 3), se logra observar que la mediana de tiempo para recibir la primera citología fue de 7 meses y la mediana de tiempo para recibir la primera colposcopia fue de 1 mes, lo que sugiere que las mujeres fueron referidas a colposcopia sin realizarles una citología posterior a la citología ASC-US. De lo anterior, se deduce que, en esta población la citología no es un factor que modifique el tiempo y la probabilidad de recibir colposcopia y biopsia, si no por el contrario, recibir una colposcopia o biopsia aumenta la probabilidad de que la mujer reciba citología, ya que éste parece ser el método de seguimiento de las mujeres que se refieren a colposcopia y tienen una biopsia NIC1 o negativo. De hecho, de las 1159 mujeres que recibieron ambos procedimientos (citología y colposcopia), sólo 203 recibieron la citología antes que la colposcopia. Valencia et al, en un estudio que siguió mujeres con citología positiva (solo considerando los altos grados: AGC-Neoplasia, AGC-NOS, ASC-H, Carcinoma, LIE-AG), evidenció que, de 271 mujeres incluidas, el 7% de ellas no recibieron colposcopia, sino que recibieron una citología posterior y de las que recibieron colposcopia, el 3.2% no recibieron biopsia. En efecto, aproximadamente sólo el 50% de mujeres con este tipo de alteraciones citológicas tuvo tratamiento (59). Lo anterior, indica que inclusive con un precedente de citología de alto grado, que generalmente coincide con lesiones preneoplásicas, el clínico no toma biopsia

en un pequeño porcentaje de mujeres, lo cual sugiere que el resultado de la citología no promueve la búsqueda exhaustiva de lesiones -con biopsia- por parte de los servicios clínicos que fueron evaluados en este estudio. .

Por su parte, las mujeres positivas para la prueba de VPH tuvieron mayor probabilidad de recibir citología, colposcopia y biopsia, y es la única variable que permanece significativa inclusive cuando se analiza el tiempo para recibir tratamiento. Por su desempeño, la prueba de VPH es más confiable, ya que tiene una sensibilidad superior al 95% (60), dado que detecta el agente causal de la enfermedad, lo cual permite definir mejor la población en riesgo. Con los resultados obtenidos, sin embargo, se debe ser cuidadoso al momento de interpretar, ya que, si bien los modelos están ajustados por el brazo del ensayo pragmático, se debe considerar que los únicos que tuvieron conocimiento del resultado de la prueba de VPH fueron las mujeres y los clínicos del brazo de VPH. Por lo anterior, se realizó un análisis estratificado por brazo, en el que se encontró que, para los desenlaces citología, colposcopia y biopsia, la probabilidad de recibir cualquiera de estos procedimientos es mayor en las mujeres VPH positivas del brazo de VPH, pero esta asociación no es estadísticamente significativa para las mujeres de los brazos de Colposcopia y Citología (Ver en figuras suplementarias 3, 4, y 5) . Antes de considerar el diseño del estudio como una desventaja para este análisis, cabe resaltar que, este resultado también demuestra que la prueba de VPH sería una mejor estrategia no sólo de seguimiento, sino de tamización, puesto que, al parecer los servicios de salud y los clínicos tienen mayor confianza en este resultado, ya que la referencia de las mujeres VPH positivas a colposcopia y biopsia fue mucho mayor. Por su parte, para el desenlace tratamiento, las mujeres VPH positivas tuvieron mayor probabilidad de recibir tratamiento, inclusive si se estratifica por brazo, esto debido a que el 75% de las mujeres que fueron referidas a tratamiento tenían un NIC2+ por histología y de estas el 97% eran VPH positivas, lo cual indica nuevamente, que la prueba tienen mayor capacidad de detectar lesiones de alto grado y, por ende, realizar una correcta referencia a los procesos de seguimiento.

Por otra parte, los factores socioeconómicos también influenciaron el acceso a las actividades de prevención de cáncer cervical. Si bien el nivel de educación no fue estadísticamente significativo para ninguno de los desenlaces, llama la atención que haya una tendencia a que las mujeres con menos educación tengan mayor probabilidad de recibir citología, pero menor probabilidad de recibir colposcopia, biopsia y tratamiento. Como se mencionó anteriormente, en Colombia,

diferencias en la mortalidad por cáncer cervical de acuerdo con el nivel educativo ya habían sido estudiadas. De acuerdo con Bermedo-Carrasco, mujeres con bajo nivel educativo presentan mayor mortalidad en comparación con mujeres con un alto nivel educativo. Según ellos, la falta de acceso a la educación es uno de los factores que forman un círculo vicioso que limita el acceso a información crucial para la prevención de las enfermedades (58). Esto probablemente está pasando en nuestra población, sin embargo, el número de mujeres con un nivel educativo alto es muy bajo, haciendo que las estimaciones no sean estadísticamente significativas, de hecho, sólo el 6% de nuestra población tiene estudios universitarios o superiores.

Además, nuestro estudio muestra que el régimen de afiliación al sistema de seguridad social es uno de los principales factores que modifica el tiempo y la probabilidad que tiene una mujer de ser atendidas en las actividades de detección temprana de cáncer cervical, puesto que, mujeres del régimen subsidiado tuvieron menos probabilidad de ser atendidas en los servicios de colposcopia y especialmente menos probabilidad de recibir una biopsia. Resultados similares se han reportado en Colombia, por ejemplo en el 2010, Wiesnier y colaboradores, reportaron que los Departamentos de Magdalena y Tolima que tenían el mayor número de mujeres afiliadas al régimen subsidiado, tenían el menor porcentaje de remisión a colposcopia de mujeres con citología alterada (63). De igual manera, Bermedo-Carrasco mostró que la mortalidad por cáncer cervical en el régimen subsidiado, es dos veces la del régimen contributivo (58). Sumado a esto, en Estados Unidos también se ha visto que mujeres que pertenecen a comunidades con un bajo estrato socioeconómico, tienen menos acceso al programa de tamizaje, tanto así que las mujeres con un estrato socioeconómico bajo son diagnosticadas en etapas más avanzadas de cáncer cervical comparadas con mujeres que viven en comunidades de estrato socioeconómico alto (64). Nosotros para confirmar que el régimen de afiliación al sistema de seguridad social es un factor verdadero que influencia el acceso al diagnóstico histológico, hicimos un subanálisis en mujeres VPH positivas del brazo de VPH para evitar efecto del diseño sobre el desenlace, ya que como todas las mujeres eran VPH+ deberían tener la misma probabilidad de tener la biopsia, puesto que el clínico tenía conocimiento de este resultado, pero inclusive bajo estas condiciones las mujeres del régimen contributivo tuvieron 3 veces más probabilidad de recibir biopsia en comparación de las mujeres del régimen subsidiado (ver en tabla suplementaria 1). Es preocupante que las mujeres con menos recursos no estén siendo referidas a colposcopia, pero lo más preocupante es que las mujeres que van a colposcopia del régimen subsidiado no se les esté tomando biopsia, ya que de ahí sale el

único resultado confirmatorio -Diagnóstico histológico- que permite referir una mujer a tratamiento. Si bien en los resultados, el régimen no fue una variable que modifica el tiempo para recibir tratamiento, en este análisis solo estaban presentes las mujeres con biopsia y de las mujeres que recibieron biopsia sólo el 32% eran del régimen subsidiado, por ende, el poder para analizar el tiempo a tratamiento no permite ver las diferencias.

Los datos del presente estudio provienen de un ensayo clínico pragmático, que permite evaluar las condiciones reales en las cuales se llevan a cabo las actividades de tamización que se realizan en el sistema de salud, sin embargo, la misma naturaleza del estudio pudo ser una desventaja al momento de evaluar la reacción del sistema frente a la prueba de VPH, puesto que en Colombia aún no se realiza de manera rutinaria, y de igual forma, el estudio principal (ASCUS-COL) no fue diseñado con el objetivo de evaluar acceso a los servicios de salud, por lo que variables explicativas como la ocupación de la mujer, el tiempo en los trámites administrativos, razones de inasistencia, conocimiento del clínico de las guías, entre otras, no fueron incluidas en este análisis. Además, cabe resaltar que este análisis solo se hizo en mujeres con una citología ASC-US, y que si bien, hubo un buen tamaño de muestra, estos resultados no podrían ser generalizados a la población general. Sin embargo, estos resultados son muy importantes para evidenciar el problema de inequidad que se está dando en el sistema de salud y nos permite hacer un llamado a hacer una evaluación del sistema y a todos los entes que lo componen, así como a diseñar una guía en donde cada una de las etapas de seguimiento sean obligatorias y evaluables para un control de calidad. Todo esto con el fin de garantizar a las mujeres que entran al programa de tamización, un diagnóstico y tratamiento oportuno sin importar las condiciones socioeconómicas.

8. Conclusión

El régimen de afiliación al sistema de salud, la edad y la prueba de VPH, juegan un papel muy importante en el acceso a las actividades de seguimiento para la prevención de cáncer cervical. El hecho que las mujeres del régimen subsidiado tengan menos acceso al servicio de colposcopia y al diagnóstico histológico es un claro ejemplo de inequidad en los servicios de salud. La implementación de la prueba de VPH en la rutina clínica podría ser una solución para garantizar el acceso a los servicios diagnósticos.

Dada la importancia de los resultados obtenidos en este análisis, este estudio debió incluir otras variables que pudieran explicar las barreras de acceso relacionadas con la distancia, transporte, profesión u oficio de la mujer, sin embargo, específicamente para el diagnóstico histológico, no deja de ser cuestionable la razón por la que las mujeres que son atendidas en colposcopia no hayan recibido un diagnóstico histológico.

Sería muy importante que tomando de base esta evidencia, se pueda implementar un sistema de evaluación de la efectividad del programa de tamización que está a cargo directamente de las EPSs e IPSs, además de crear una guía de seguimiento claro, donde se garantice el acceso al diagnóstico histológico.

9. Resultados suplementarios

Figura suplementaria 1. Matriz de asociación incluyendo todas las variables socioeconómicas

	VPH	Edad	Régimen	EPS	Educación	Estrato SE	Ingreso	Brazo
VPH		0,000	0,324	0,641	0,000	0,110	0,393	0,211
Edad			0,113	0,013	0,000	0,021	0,040	0,951
Régimen				0,000	0,000	0,000	0,000	0,583
EPS					0,000	0,000	0,000	0,390
Educación						0,000	0,000	0,962
Estrato SE							0,000	0,806
Ingresos								0,503
Brazo								

Figura suplementaria 2. Análisis de correspondencia múltiple con todas las variables categóricas incluidas

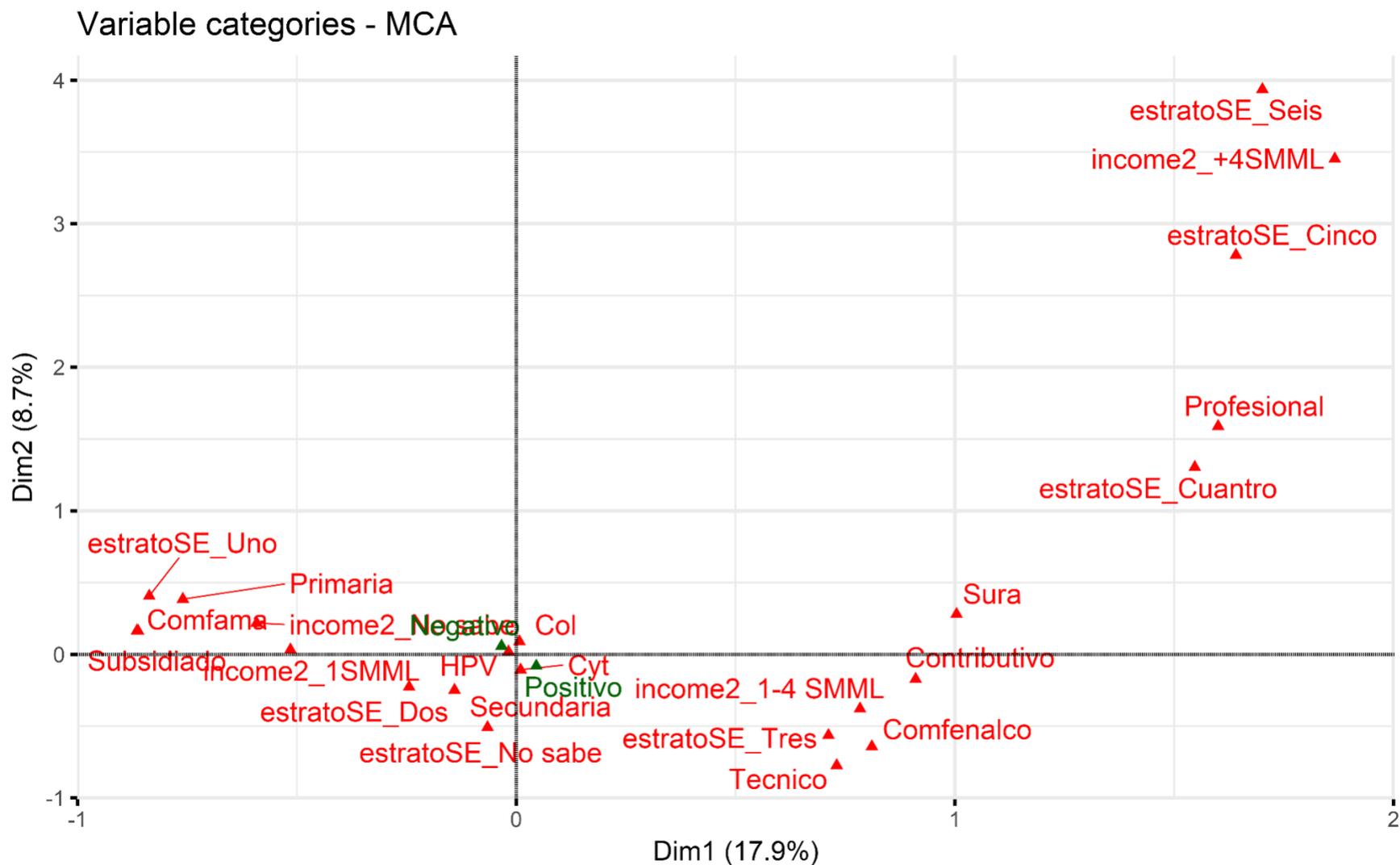
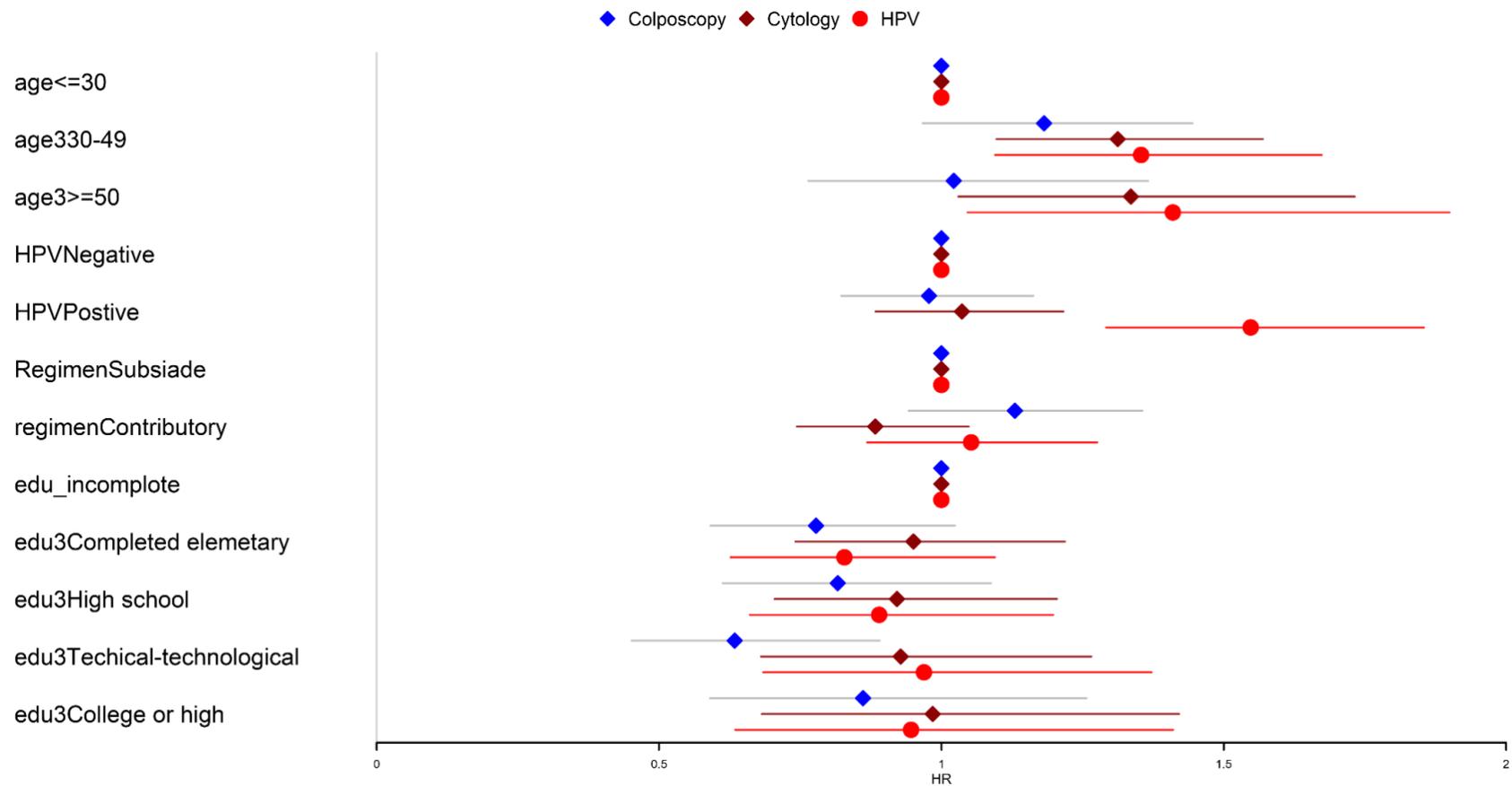
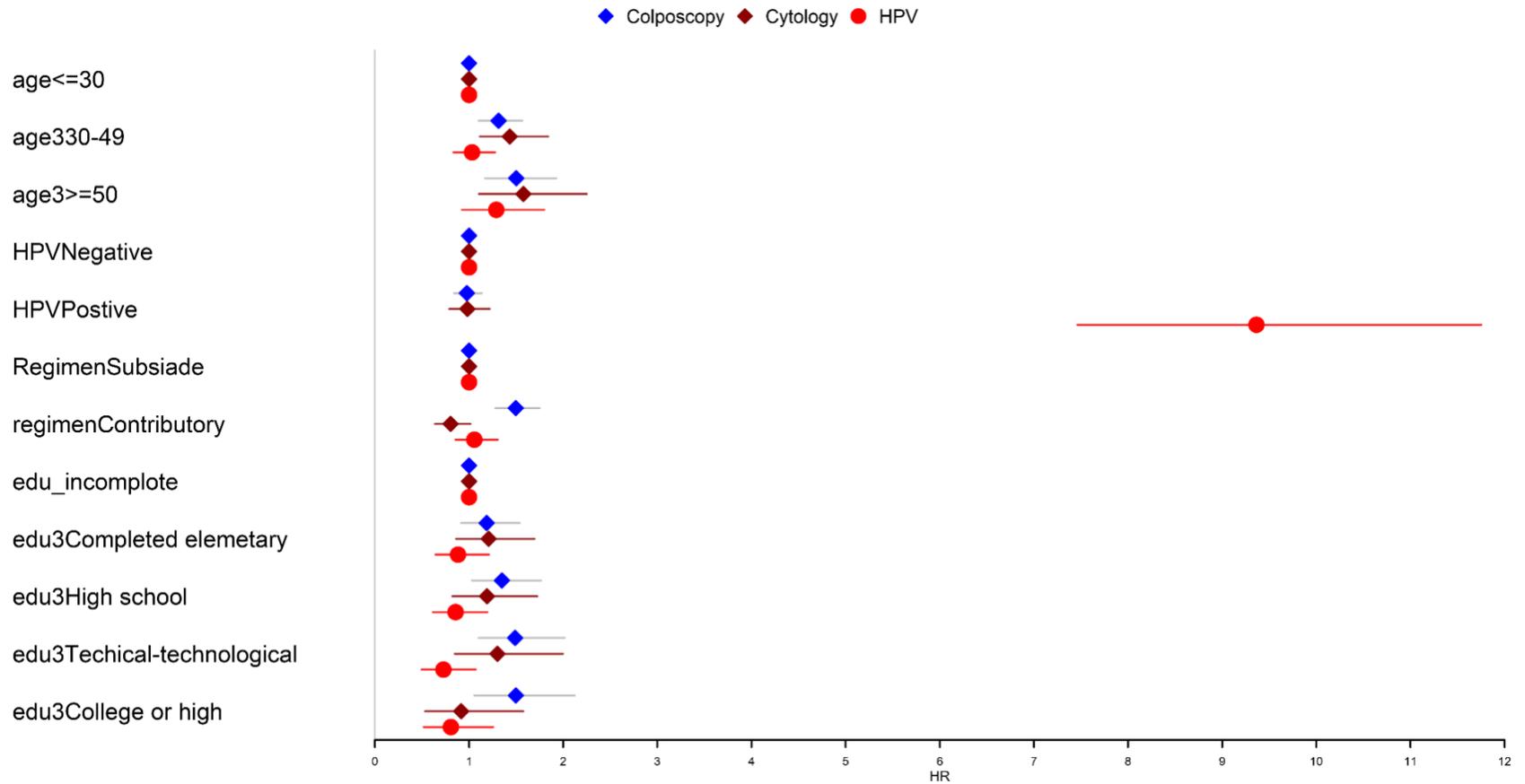


Figura suplementaria 3. HR para recibir citología estratificado por brazo. Modelo multivariado. Regresión de Cox



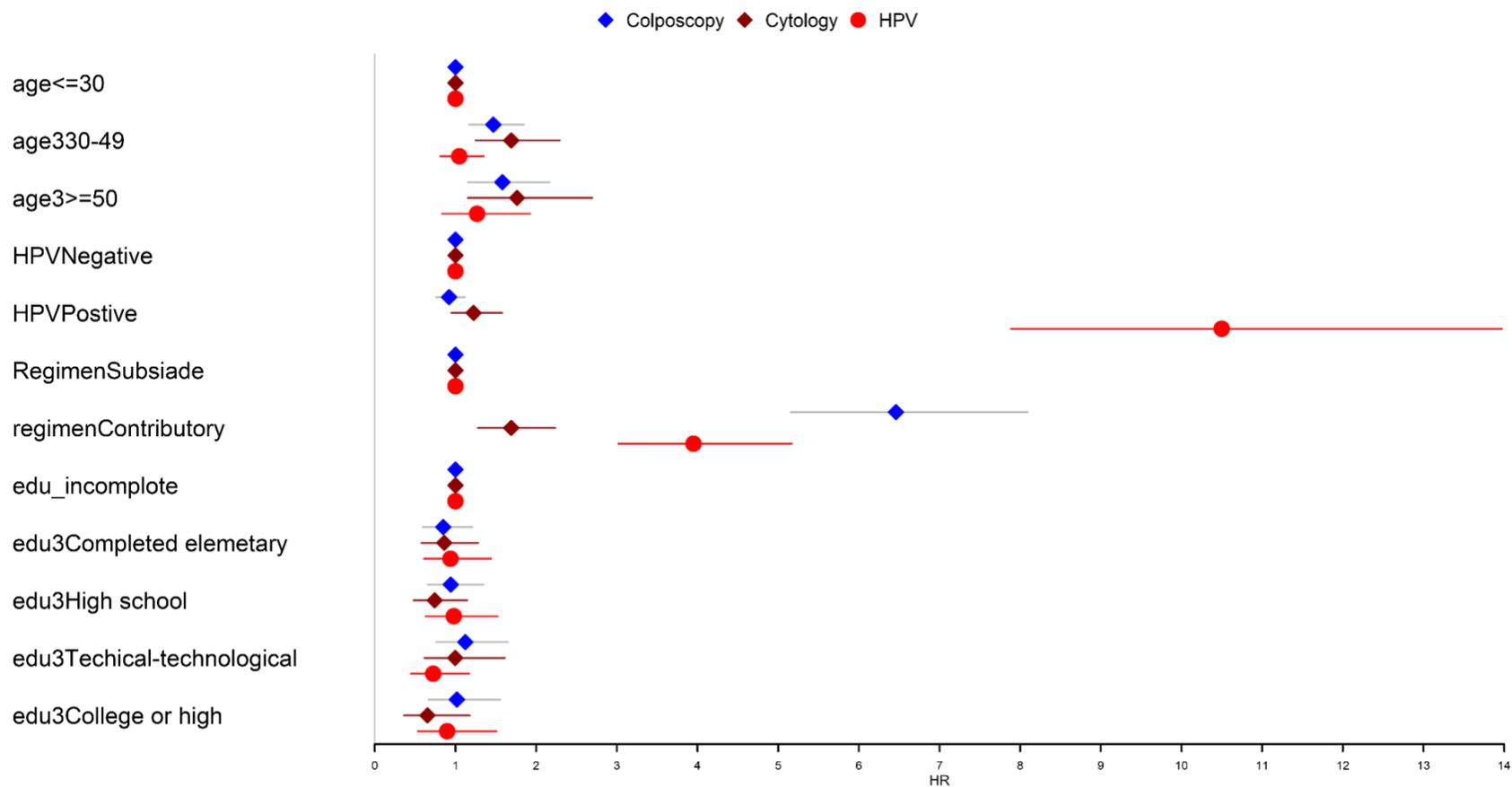
Cada variable ajustada por demás variables presentadas en la grafica

Figura suplementaria 4. HR para recibir colposcopia estratificado por brazo. Modelo multivariado. Regresión de Cox



Cada variable ajustada por demás variables presentadas en la grafica

Figura suplementaria 5. HR para recibir biopsia. Modelo multivariado. Regresión de Cox



Cada variable ajustada por demás variables presentadas en la grafica

Tabla suplementaria 1. HR para recibir biopsia en mujeres VPH positivas del brazo de VPH. Modelo bivariado y multivariado. regresión de Cox

Variables sociodemográficas	Modelo bivariado HR (95% IC)	Modelo multivariado HR (95% IC)
Régimen de afiliación al Sistema de salud		
Subsidiado	1.0	1.0
Contributivo	4.8 (3.6 - 6.4)	5.3 (3.8 - 7.3)
P value	< 0.001	< 0.001
Nivel socioeconómico		
Bajo	1.0	1.0
Medio	1.9 (1.5 - 2.6)	1.1 (0.8 - 1.5)
Alto	1.7 (0.8 - 3.8)	0.8 (0.3 - 2.2)
No sabe/ No responde	0.5 (0.2 - 1.5)	0.7 (0.2 - 2.3)
P value	< 0.001	0.413
Ingresos (Salario mínimo)		
Hasta1	1.0	1.0
Más de 1 y hasta 4	1.7 (1.3 - 2.2)	0.9 (0.7 - 1.3)
Más de 4	1.3 (0.6 - 2.8)	0.6 (0.2 - 1.5)
No sabe/ No responde	0.4 (0.1 - 1.5)	0.4 (0.1 - 1.9)
P value	< 0.001	0.271
Nivel educativo		
<i>Ninguna o Primaria incompleta</i>		
	1.0	1.0
Primaria complete o secundaria incompleta	1.0 (0.7 - 1.5)	1.1 (0.7 - 1.6)
Técnica y tecnología	1.4 (0.9 - 2.1)	0.7 (0.5 - 1.2)
Profesional o superior	2.4 (1.5 - 3.7)	1.1 (0.6 - 1.9)
P value	< 0.001	0.265
Edad		
<30	1.0	1.0
30-49	1.2 (0.9 - 1.6)	0.9 (0.8 - 1.3)
≥50	1.5 (0.9 - 2.2)	1.3 (0.8 - 2.2)
P value	0.2	0.250

10. Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría reconocer el papel de la Profesora Gloria en mi formación académica, no solo por el apoyo y la dedicación que me brindó en cada una de las etapas de elaboración de este proyecto, sino por haberme introducido en el mundo de la investigación, por lo cual le estoy enteramente agradecida, pues más que una obligación académica se ha convertido en mi pasión.

Por enseñarme su pasión por la ciencia y apoyarme incondicionalmente siempre y en cada momento de mi vida, gracias infinitas a Tatiana, quien se ha convertido en mi modelo a seguir. Su naturaleza gentil y de bondad nunca fueron opacados por los sinsabores que la investigación puede traer consigo.

Gracias a todas las personas del Grupo de Infección y cáncer, por siempre estar dispuestos a ayudarme y hacer de ésta mi segunda familia, pero en especial a María Elena Londoño, quien ha sido un bastón de alegría, simpatía y amor, en un mundo donde parece no haber cabida para esos sentimientos.

A cada una de las mujeres que participaron en este estudio, pues sin ellas no hubiese sido posible llevar este proyecto a cabo. De igual forma a las instituciones médicas, a los ginecólogos y patólogos por todo su apoyo y dedicación durante la ejecución del proyecto ASC-US, ya que ellos permitieron la recolección de datos para el actual proyecto. Al Departamento Administrativo de Ciencia, tecnología e innovación (COLCIENCIAS), a la Fundación Pedro Nel Cardona, y a la estrategia de sostenibilidad de la Universidad de Antioquia que financiaron el Proyecto ASC-US.

Finalmente, gracias enormes a María Patricia y Truuske que, con toques de suma paciencia, amor por la educación, e inspiración, llegaron para guiar e iluminar la culminación de este proyecto.

11. Referencias

1. Baena A, Agudelo MC, Posada G, López C, Buitrago CA, Suescún D, et al. Efectividad de tres estrategias para el manejo clínico de la citología ASC-US en servicios rutinarios de salud de Medellín, Colombia: diseño y resultados de dos años de seguimiento del ensayo pragmático aleatorio ASCUS-COL (NCT02067468). *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2018;21(1):49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2017.02.012>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Barber RM, Fullman N, D Sorensen RJ, Bollyky T, McKee M, Nolte E, et al. Healthcare Access and Quality Index based on mortality from causes amenable to personal health care in 195 countries and territories, 1990–2015: a novel analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. 2017 [cited 2019 Jul 20]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
4. OPS/OMS. Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer de cervicouterino. Vol. 232, Organización Mundial de la Salud. 2013. 62 p.
5. Ministerios de Protección Social. Recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con citología reportada con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) en Colombia. 2007.
6. Londoño, Beatriz; Ramirez, Carlos; Urquijo, Lenis, Ospino, Martha; Londoño, Carolina; Ortiz, Luis; Murillo, Raúl; Piñeros, Marion; Acosta, Jesus; Castellanos V. Plan nacional para el control del cáncer en Colombia 2012-2020. *Minist Salud Y Protección Soc.* 2012;21.
7. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan Decenal de Salud Pública, PDSP, 2012 - 2021. *Minist salud* [Internet]. 2012;(32):2012–21. Available from:

- <http://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/Plan Decenal - Documento en consulta para aprobación.pdf>
8. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2019 May 21];11(11):1048–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204510702308?via%3Dihub>
 9. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* [Internet]. 2006;110(5):525–41. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20050369>
 10. Darragh T, Colgan T, Thomas Cox J, Heller D, Henry M, Luff R. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(October):76–115.
 11. Baena A, Almonte M, Valencia ML, Martinez S, Quintero K, Sanchez GI. [Trends and social indicators of both mortality breast cancer and cervical cancer in Antioquia, Colombia, 2000-2007]. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2011;53(6):486–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282141> <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v53n6/a04v53n6.pdf>
 12. Muñoz N, Bravo LE. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. *Salud Publica Mex*. 2014;56(5):431–9.
 13. Organización Panamericana de la Salud. Perfil De Los Sistemas De Salud. Colombia [Internet]. Vol. 3, Biblioteca OPS. 2008. 1–56 p. Available from: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Perfil_Sistema_Salud-Colombia_2009.pdf?ua=1
 14. Dos Santos Silva I. *Epidemiología del Cáncer : Principios y Métodos*. IARC Press. 1999;
 15. Panhpbv B, Sandt M Van De, Arora R, Marel J Van Der. Europe PMC Funders Group Investigating Diagnostic Problems of CIN 1 and 2 Associated with High-Risk HPV by Combining the Novel Molecular. 2016;39(11):1518–28.

16. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360.
17. American Cancer Society. Cervical Cancer [Internet]. [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer.html>
18. Guerrero R, en MC, Isabel Gallego A. Sistema de salud de Colombia [Internet]. [cited 2019 Jun 5]. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53s2/10.pdf>
19. Colombia Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones. Minist Salud y Protección Soc República Colomb. 2014;(44).
20. Murillo R, Wiesner C, Cendales R, Piñeros M, Tovar S. Comprehensive evaluation of cervical cancer screening programs: the case of Colombia. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 28];53:469–77. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/spm/2011.v53n6/469-477>
21. Benites, Vicente; Rodríguez, Yesenia; Mezones E. Determinantes sociales para cáncer de cuello uterino. *Inst Nac Salud Perú* [Internet]. 2013;(14):1–40. Available from: <http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/evidencias/2013/notas/14.Determinantes sociales para cáncer de cuello uterino.pdf>
22. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2019 Jul 29];68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
23. Momenimovahed Z, Salehiniya H, Salehiniya H. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world. *Biomed Res Ther* [Internet]. 2017 Dec 8 [cited 2019 Jul 29];4(12):1795. Available from: <http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/386>
24. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Nov 15 [cited 2019 Jul 29];141(10):1997–2001. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30901>

25. Pardo C, De Vries E, Buitrago L, Gamboa Ó. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Cuarta Edición [Internet]. 2017. 124 p. Available from: https://www.cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf
26. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2019 Jul 31];55(4):244–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919208>
27. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Publica Mex*. 2010;52(6):544–59.
28. Marcela Lizano-Soberón AC-G y AC-P. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2009;4:205–16. Available from: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1272302572.pdf>
29. Schiffman M, Wentzensen N. Human Papillomavirus Infection and the Multistage Carcinogenesis of Cervical Cancer Introduction and Historic Context. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2013 [cited 2019 Aug 7];22(4). Available from: www.aacrjournals.org
30. Martin CM, O’Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;25(5):605–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.04.005>
31. Koskela P, Anttila T, Bjørge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M, et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2019 Aug 3];85(1):35–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0215%2820000101%2985%3A1%3C35%3A%3AAID-IJC6%3E3.0.CO%3B2-A>
32. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer* [Internet]. 1992 Nov 11 [cited 2019 Aug 5];52(5):750–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1330934>

33. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* [Internet]. 2007 Nov 10 [cited 2019 Aug 5];370(9599):1609–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17993361>
34. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2019 Aug 6];135(2):453–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338632>
35. A.P. K. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog* [Internet]. 2012;51(1):14–24. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L363091757>
36. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women WHO GUIDANCE NOTE WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *World Heal Organ* [Internet]. 2013; Available from: www.who.int/about/licensing/
37. Bhatla N, Cain J, Chakhtoura N et al. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control October 2009. *Int Fed Gynecol Obstet*. 2009;(October):76.
38. National Cancer Institute (U.S.). Human Papillomavirus (HPV) Vaccines [Internet]. NIH, National Cancer Institute. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet#r4>
39. MinSalud- Ministerio de Salud y Protección Social. Vacunación contra el Virus Papiloma humano - VPH en Colombia, para la prevención del cáncer de cuello uterino y verrugas genitales [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/1-vacunacion-contra-virus-papiloma-humano-verrugas-genitales.pdf>
40. Instituto Nacional de Salud e Instituto Nacional de Cancerología. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). 2012;

Available from: https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Lineamientos_VPH.pdf

41. Guideline Summary: WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. [World Health Organization]. info@guidelines.gov (NGC) [Internet]. 2015; Available from: <http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&id=49521>
42. Martínez SV. Citología Cervical. *Rev Med Hondur.* 2005; 73:131–6.
43. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama* [Internet]. 2002;287(16):2114–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966386>
44. Marie-Hélène Mayrand, Eliane Duarte-Franco, Isabel Rodrigues, Stephen D. Walter, James Hanley, Alex Ferenczy, Sam Ratnam FC, and Eduardo L. Franco. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. *N Engl J Med.*
45. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Incorporación de la Prueba del Virus del Papiloma Humano en Programas de Prevención de Cáncer Cervicouterino: manual para gerentes de programas de salud. 2016;9–17. Available from: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=36310&lang=es
46. OPS/OMS. Inspección Visual Del Cuello Uterino Con Ácido Acético (Ivaa) Reseña Crítica Y Artículos Seleccionados. 2003;78.
47. Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Ferenczy A, Kurman RJ, Sadow D, et al. Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(12):1854–60.
48. Stoler MH, Ronnett BM, Joste NE, Hunt WC, Cuzick J, Wheeler CM, et al. The interpretive variability of cervical biopsies and its relationship to HPV status. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(6):729–36.

49. American Cancer Society. Opciones de tratamiento para el cáncer de cuello uterino según la etapa [Internet]. [cited 2019 Jul 21]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/tratamiento/por-etapa.html>
50. Centers for Disease Control and Prevention. Health Disparities and Inequalities Report. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62 Suppl 3(3):61–4.
51. Gilson L, Doherty J, Loewenson R, Francis V. Challenging Inequity Through Health Systems. *Final Rep Heal Syst Knowl Netw*. 2007;(June):146.
52. Mardones JM. *Filosofía de las ciencias humanas y sociales*. 1991;424. Available from: <http://books.google.es/books?id=xnAVZsMZg7gC>
53. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis: a self-learning text*. 3rd ed. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. London: Springer; 2013. 1689–1699 p.
54. Arias MM. Hazard ratio: Cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo. *Pediatr Aten Primaria*. 2015;17(66):185–8.
55. Colombia M de salud de. Norma técnica para la detección temprana del cáncer de cuello. *Norma Tec Resoluc 412*. 2000;26.
56. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. *Minist Salud y Protección Soc República Colomb*. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
57. De Vries E, Arroyave I, Pardo C, Wiesner C, Murillo R, Forman D, et al. Trends in inequalities in premature cancer mortality by educational level in Colombia, 1998-2007. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(5):408–15.
58. Bermedo-Carrasco S, Waldner CL. The role of socio-demographic factors in premature cervical cancer mortality in Colombia. *BMC Public Health [Internet]*. 2016;16(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3645-1>
59. Valencia M, Herrera D, Montoya DM, Navales J. Seguimiento a mujeres con resultado citológico positivo en una Empresa Social del Estado - ESE, Medellín, Colombia, 2011-2012. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2017;35(1):27–38.
60. Moss SM, Bailey A, Cubie H, Denton K, Sargent A, Muir P, et al. Comparison of the performance of HPV tests in women with abnormal cytology: Results of a study within the NHS cervical screening programme. *Cytopathology*. 2015;26(6):373–80.

61. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Jane Henley S. Age and cancer risk: A potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med.* 2014;46(3 SUPPL.1):1–16.
62. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1373–80.
63. Wiesner C, Cendales R, Murillo R, Piñeros M, Tovar S. Seguimiento de mujeres con anormalidad citológica de cuello uterino, en Colombia. *Rev Salud Publica.* 2010;12(1):1–13.
64. Gauri A, Messiah SE, Bouzoubaa LA, Moore KJ, Koru-Sengul T. Cervical cancer sociodemographic and diagnostic disparities in Florida: a population-based study (1981–2013) by stage at presentation. *Ethn Heal [Internet].* 2018;0(0):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/13557858.2018.1471669>