



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

<https://doi.org/10.18597/rcog.4510>

Costo-efectividad de la inclusión de la doble tinción p16/Ki-67 en detección de lesiones cervicales en Colombia, 2024

Cost-effectiveness of Including p16/Ki-67 Dual Staining in the Detection of Cervical Lesions in Colombia, 2024

Andrés Álvarez¹, Simón Díaz¹, Rafael Alberto Niño² , Yudely Asmith Medina² , Andrea Chacón², Andrea Franco²

Recibido: 7 julio 2025 Aceptado: 27 marzo 2026

RESUMEN

Objetivos: evaluar la costo-efectividad de incorporar la prueba de doble tinción p16/Ki-67 en los esquemas de tamizaje para cáncer de cuello uterino en Colombia, comparada con la ruta diagnóstica estándar.

Materiales y métodos: se desarrolló un modelo de árbol de decisiones desde la perspectiva del prestador, utilizando datos del mundo real y evidencia científica. El desenlace principal fue el número de procedimientos invasivos evitados. Se realizaron análisis determinísticos y probabilísticos para explorar la incertidumbre.

Resultados: la inclusión de la prueba de doble tinción p16/Ki-67 resultó ser una estrategia dominante, al reducir significativamente colposcopias y biopsias innecesarias, y generar ahorros sanitarios (-\$80 millones COP en mujeres de 25 a 29 años y -\$54 millones COP en mujeres de 30 a 65 años). El análisis de sensibilidad confirmó la robustez del modelo.

Conclusiones: la evaluación de costo-efectividad realizada sugiere la conveniencia de incorporar la

prueba de doble tinción p16/Ki-67 en los protocolos de tamizaje para cáncer de cuello uterino ya que esta optimiza la detección temprana de lesiones precancerosas y mejora la asignación de recursos. Se requieren estudios que evalúen el desempeño de las pruebas de tamización en el contexto local y que incorporen desenlaces de morbilidad, con el fin de estimar resultados clínicos mayores en un horizonte temporal más amplio.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino; Análisis de costo-efectividad; Citología; Biomarcadores; Virus del papiloma humano.

ABSTRACT

Objectives: To assess the cost-effectiveness of incorporating p16/Ki-67 dual-stain cytology into cervical cancer screening protocols compared to the standard diagnostic pathway in Colombia.

Material and methods: A decision-tree model was developed from the healthcare provider perspective, using real-world data and scientific evidence. The primary outcome was the number of invasive procedures avoided. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed to address uncertainty.

Results: Incorporating p16/Ki-67 dual-stain cytology proved to be a dominant strategy, significantly reducing unnecessary colposcopies and biopsies and

* **Correspondencia:** Invalue Health Solutions S.A.S., Calle 23 # 68-50, 8-604. Bogotá, Colombia. yudely.medina@invaluehs.com

1. Viva 1A. Medellín, Colombia.
2. Invalue Health Solutions S.A.S. Bogotá, Colombia.

Cómo citar este artículo: Álvarez A, Díaz S, Niño RA, Medina YA, Chacón A, Franco A. Costo-efectividad de la inclusión de la doble tinción p16/Ki-67 en detección de lesiones cervicales en Colombia, 2024. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2026;77:4510. <https://doi.org/10.18597/rcog.4510>

generating cost savings (–COP \$80 million for women aged 25 to 29 and –COP \$54 million for women aged 30 to 65). Sensitivity analyses confirmed model robustness.

Conclusions: The cost-effectiveness analysis suggests the advisability of incorporating the p16/Ki-67 dual-staining test into cervical cancer screening protocols, as it reduces unnecessary examinations and improves resource allocation. Studies are needed that evaluate the performance of screening tests in the local context and that incorporate morbidity and mortality outcomes to assess hard outcomes over a longer time horizon.

Keywords: Uterine cervical neoplasms; Cost-benefit analysis; Cytology; Biomarkers; Papillomavirus infections.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino se origina por el crecimiento incontrolado de las células epiteliales que revisten el cuello del útero (1). Para Colombia, en 2022, Globocan hizo una estimación de alrededor de 4.570 casos nuevos, con una tasa ajustada de 13,7 por cada 100.000 mujeres (2). El cáncer de cuello invasor está precedido por lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG), también llamadas neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) grado 1, y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) comprenden las lesiones NIC 2 y NIC 3 (3).

La historia natural de esta condición inicia con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), que en la citología se puede manifestar con lesiones típicas de la infección o con LEIBG. Se ha descrito que el 90 % de estas lesiones se resuelven espontáneamente en tres años (4). Una revisión sistemática (RS) de la historia natural de la NIC (5) informa que el 2 % de la NIC 1 progresa a NIC 3 y un 0,03 % progresa a lesión invasora. Respecto a la NIC 2, la RS informa que presenta regresión en un 55 % y evoluciona NIC 3 en un 19 %, con una ligera variación según el tiempo de seguimiento de 12 o 24 meses. En cuanto a la NIC 3, esta RS reporta

que regresa en el 28 %, y un 6 % progresa a lesión invasora. Dado que las LEIHG presentan un mayor riesgo de progresión a cáncer invasor (5), es muy importante su identificación oportuna, clasificación y manejo adecuado, según el nivel de riesgo, ya que se ha demostrado que esta aproximación reduce la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino (6).

En la vía diagnóstica clásica, la citología constituye el primer paso, seguida por la colposcopia en pacientes con resultado anormal y, finalmente, la biopsia para su confirmación histológica (7). Sin embargo, algunas guías han incluido la prueba para detección del VPH como prueba de elección para iniciar el estudio de las lesiones precursoras (8). La citología es una prueba altamente específica (94 %), sin embargo, su sensibilidad es limitada (59 %) (9), por lo que tiene un alto riesgo de resultados falsos negativos. Por su parte, la prueba de ADN-VPH tiene una sensibilidad que varía entre el 95 y el 100 % según si la lesión es NIC 2 o NIC 3 y el tipo de prueba, y una especificidad que varía entre el 84 y 90 % (10). En escenarios latinoamericanos como el nuestro, se ha descrito que la citología podría tener una sensibilidad del 48,5 % y una especificidad del 96 %, y la prueba del VPH una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 89 % (11). Esta especificidad reportada conlleva una cifra cercana al 11 % de resultados VPH falsos positivos, lo que incrementaría el número de colposcopias y biopsias innecesarias.

En Colombia coexisten dos rutas diferenciadas para la detección temprana del cáncer de cérvix: la primera, para mujeres de 25 a 29 años, incluye citología convencional como prueba primaria, y, la segunda, incluye prueba de ADN-VPH en mujeres entre 30 y 65 años (12). La primera ruta tiene limitaciones en términos del riesgo de falsos negativos, y la segunda para los falsos positivos. De esta manera, se requiere un método que mejore la sensibilidad en el grupo de mujeres de 25 a 29 años y que incremente la especificidad en el grupo de 30 o más años.

Frente a ello, en estas pacientes con prueba de VPH (+) la vía incluye la realización de una citología, y en las menores de 25 años indica la colposcopia.

Surge como alternativa la citología de doble tinción p16/Ki-67 (CINtec® PLUS Cytology-Roche), la cual detecta de forma simultánea p16^{INK4a}, marcador de transformación oncogénica inducida por VPH-AR, y Ki-67, un marcador de proliferación celular. La coexpresión en una misma célula indica actividad transformante anormal y alto riesgo de progresión (13). Su interpretación se basa en identificar células epiteliales con doble positividad, permitiendo una clasificación más precisa en mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US - atypical squamous cells of undetermined significance), LEIBG (LSIL - low-grade squamous intraepithelial lesión) o VPH positivo (14). La implementación requiere personal entrenado, estandarización del procesamiento, sistemas automatizados y validación en laboratorio acreditado (15). Si bien la implementación de esta técnica implica costos adicionales relacionados con el uso de reactivos especializados y con procedimientos técnicos de mayor complejidad (16), su mayor precisión diagnóstica podría contribuir a disminuir los resultados falsos positivos y, en consecuencia, a reducir la indicación de procedimientos invasivos y pruebas innecesarias (17).

A pesar de su potencial, es poca la información disponible respecto a su impacto económico en contextos reales de implementación, especialmente en Colombia, donde existen rutas de tamización diferenciadas. Para los tomadores de decisiones es importante contar con evaluaciones económicas a fin de definir si su incorporación optimiza recursos, mejora la precisión diagnóstica y reduce intervenciones innecesarias. En este contexto, el presente estudio evalúa la costo-efectividad de incorporar la doble tinción p16/Ki-67 en los esquemas de tamizaje para cáncer de cuello uterino en Colombia, desde la perspectiva del prestador de servicios de salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población. Se realizó una evaluación económica de costo-efectividad del uso de la doble tinción p16/Ki-67 dentro del tamizaje de cáncer

de cuello uterino en Colombia, en comparación con la ruta diagnóstica estándar. El estudio siguió los lineamientos metodológicos del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (18).

La población base para esta evaluación correspondió a mujeres de 25 a 65 años, que asistieron a programas rutinarios de tamización para cáncer de cuello uterino de la institución prestadora de servicios de salud VIVA 1A entre 2023 y 2024. Se excluyeron mujeres sometidas a histerectomía o con diagnóstico previo de cáncer de cérvix. La institución VIVA 1A IPS es un centro privado, que ofrece servicios de salud, atención ambulatoria de ginecología, laboratorio clínico y diagnóstico, incluyendo actividades de promoción y prevención relacionadas con la detección temprana del cáncer de cuello uterino, con cobertura en varios departamentos de Colombia, para pacientes del régimen contributivo y subsidiado en el Sistema General de Seguridad Social en salud (SGSSS) en Colombia.

Procedimiento

Estrategia comparadora 1: ruta usual. Descrita en la Guía de Práctica Clínica del año 2014, para la detección y el manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino (19) y la Ruta Integral de Atención (RIA) para la detección y el manejo de lesiones precancerosas (12) que define (*Anexo 01. Material suplementario. Esquema de tamización de cáncer de cuello uterino*):

1. La citología como prueba inicial en mujeres de 25 a 29 años, seguida de colposcopia y, según criterio clínico, la biopsia para los casos positivos; para resultados negativos a la citología un re test a los 3 años.
2. En mujeres de 30 a 65 años, la prueba ADN-VPH como prueba primaria. En los resultados positivos para ADN-VPH se indica la toma de una citología refleja; posteriormente, colposcopia para los resultados anormales de la citología, y, según criterio clínico, la biopsia. Para resultados negativos para ADN-VPH un re test a los 5 años.

Estrategia comparadora 2: ruta nueva (con citología doble tinción p16/Ki-67). En esta ruta se incorpora la citología de doble tinción p16/Ki-67 como prueba

posterior a una citología anormal en mujeres de 25 a 29 años (Figura 1), o como prueba posterior a un resultado positivo de VPH en mujeres de 30 a 65

años (Figura 2). La colposcopia se realiza únicamente cuando p16/Ki-67 es positiva, y la biopsia según criterio clínico (sospecha histológica).

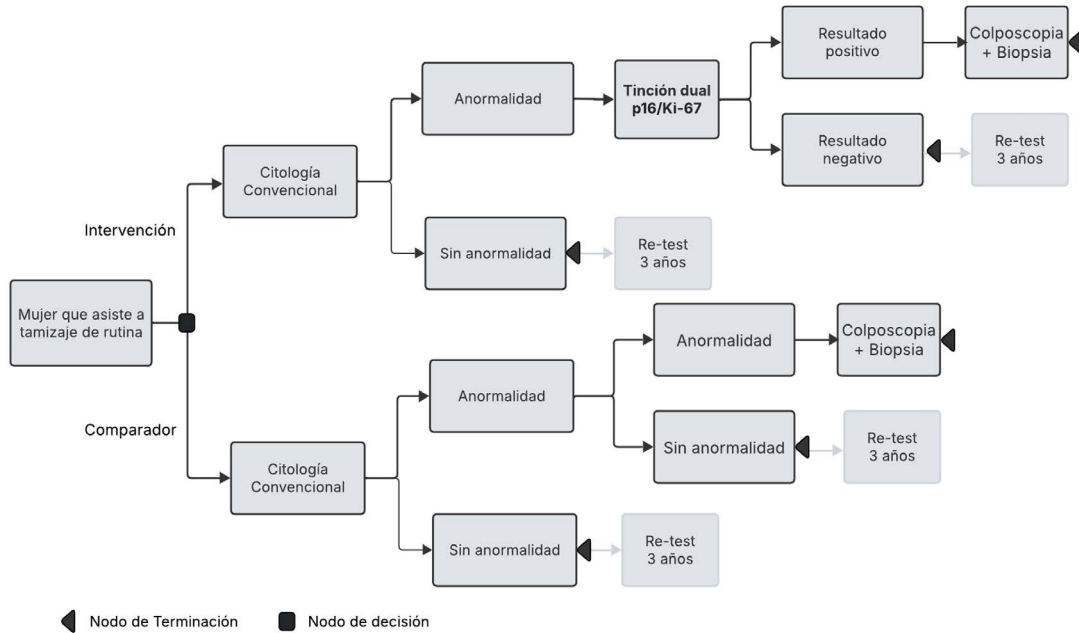


Figura 1. Modelo de árbol de decisión para mujeres de 25 a 29 años.
Fuente: Autores.

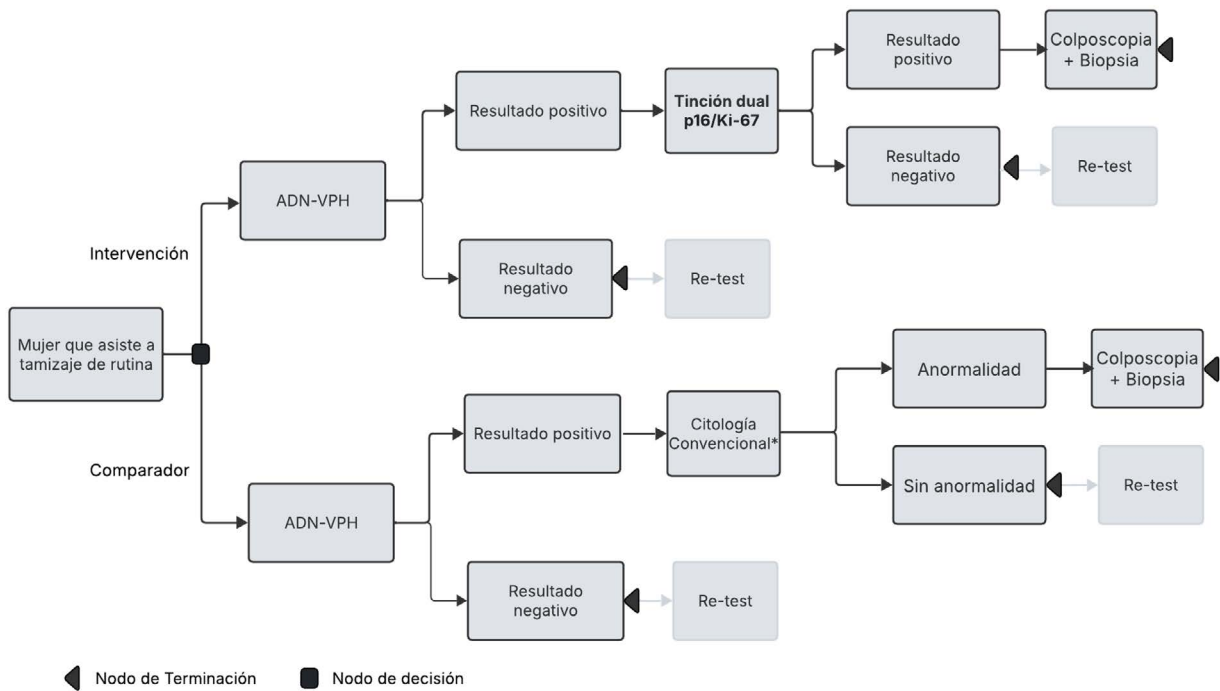


Figura 2. Modelo de árbol de decisión para mujeres de 30 a 65 años.

*La realización de citología tras un resultado positivo en la prueba de ADN-VPH depende de la disponibilidad de la prueba y no es un paso obligatorio según lo establecido en la RIAS (Ruta Integral de Atención en Salud) colombiana.

Fuente: Autores.

Perspectiva de la evaluación económica. El análisis se realizó desde la perspectiva del prestador. El horizonte temporal abarcó un ciclo completo de la ruta diagnóstica (menor a un año); por tanto, no se aplicó tasa de descuento.

Desenlaces. Efectividad: para cada cohorte se estimó el número de pruebas realizadas (prueba inicial y final de cada algoritmo) y se caracterizó el número de resultados positivos informados; se reporta el número total de biopsias y se informa cuántas obtuvieron resultado negativo (escenario actual), a partir de este dato se simula la incorporación de la prueba de doble tinción luego de ADN-VPH para las mujeres mayores de 30 años, y después de citología en las

mujeres de 25 a 29 años, estimando el nuevo número de biopsias potencialmente realizadas. Dado que la diferencia radica específicamente en la frecuencia de procedimientos invasivos innecesarios, se consideró que el desenlace más relevante es el número de procedimientos invasivos evitados (colposcopias y biopsias) como consecuencia del tamizaje adicional con la doble tinción, restando del escenario actual el escenario simulado. No se tomó en cuenta la frecuencia de las complicaciones derivadas de estos procedimientos no requeridos. En las tablas 1 y 2 se muestran los parámetros de exactitud diagnóstica para cada una de las rutas.

Tabla 1. Exactitud diagnóstica por prueba para la detección de NIC2+ y NIC3+ en mujeres de 25 a 29 años.			
NIC2+			
Parámetro	Prueba	Promedio (%)	IC 95%
Sensibilidad	Citología ASC-US (Prueba inicial)	87,30	78,00 - 93,80
	Citología LSIL (Prueba inicial)	69,30	58,30 - 79,50
	Prueba p16/Ki-67(Citología)	94,90	87,50 - 99,30
Especificidad	Citología ASC-US (Prueba inicial)	51,70	32,50 - 70,60
	Citología LSIL (Prueba inicial)	72,40	52,80 - 87,30
	Prueba p16/Ki-67(Citología)	48,30	29,50 - 67,50
NIC3+			
Sensibilidad	Citología ASC-US (Prueba inicial)	92,50	79,60 - 98,40
	Citología LSIL (Prueba inicial)	80,00	64,40 - 91,00
	Prueba p16/Ki-67 (Citología)	97,50	86,80 - 99,90
Especificidad	Citología ASC-US (Prueba inicial)	51,70	32,50 - 70,60
	Citología LSIL (Prueba inicial)	72,40	52,80 - 87,30
	Prueba p16/Ki-67 (Citología)	48,30	29,50 - 67,50

Fuente: El-Zein, et al. (14).

Nota: parámetros usados como insumo del modelo; no representan desenlaces del estudio.

Modelo económico. Se desarrolló un árbol de decisiones adecuado para procesos diagnósticos alternativos secuenciales y evaluación de los efectos de

corto plazo (20). El modelo incorporó los momentos clave del proceso de tamizaje según el grupo etario en cada una de las rutas antes descritas.

Tabla 2. Exactitud diagnóstica de la prueba ADN-VPH como tamizaje primario para la detección de NIC2+ y NIC3+ en mujeres de 30 a 65 años*.			
CIN2+			
Parámetro	Prueba	Promedio (%)	IC 95 %
Sensibilidad	ADN VPH 16/18 (Prueba inicial)	61,90	52,80 - 70,40
	Prueba p16/Ki-67 (después de ADN-VPH)	96,60	90,50 - 99,30
	Citología refleja (después de ADN-VPH)	61,90	52,80 - 70,40
Especificidad	ADN-VPH 16/18 (Prueba inicial)	72,36	68,90 - 75,60
	Prueba16/Ki-67 (después de ADN-VPH)	85,28	82,50 - 87,80
	Citología (después de ADN-VPH)	80,00	76,90 - 82,90
CIN 3+			
Sensibilidad	ADN-VPH 16/18 (Prueba inicial)	62,93	53,50 - 71,70
	Prueba 16/Ki-67 (después de ADN-VPH)	96,60	90,50 - 99,30
	Citología (después de ADN-VPH)	62,93	53,50 - 66,08
Especificidad	ADN-VPH 16/18 (Prueba inicial)	72,05	68,60 - 75,30
	Prueba p16/Ki-67 (después de ADN-VPH)	84,79	82,00 - 87,30
	Citología (después de ADN-VPH)	79,59	76,50 - 82,50

* Para el análisis del grupo de 30 a 65 años, se utilizó como referencia el estudio de Hu et al., debido a que, pese a incluir una población con un rango etario más amplio (>21 años), contemplaba ruta de análisis de interés para este grupo.

Fuente: Hu et al. (16).

Supuestos: a) se consideró como resultado positivo de biopsia todo diagnóstico confirmado de cáncer o de NIC en la historia clínica, cualquier otro resultado fue considerado negativo; b) se asumió que la totalidad de los casos con citología anormal en el grupo de 25 a 29 años, así como los resultados de citología convencional anormal en mujeres mayores de 30 años, fueron remitidos a colposcopia para evaluación diagnóstica; c) no existen factores externos distintos al desempeño intrínseco de las pruebas diagnósticas que puedan influir en sus resultados; d) en el grupo de mujeres mayores de 30 años, la prueba de doble tinción sustituye la citología refleja como estrategia de triage.

Los parámetros de sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas aplicadas en las dos rutas usuales se extrajeron de los estudios de El-Zein et al. (14), para mujeres 25 a 29 años; de Edgerton (13) y de Hu et al., para mujeres 30 a 65 años (16). Respecto a la cohorte de mujeres atendidas en el periodo de estudio, se

utilizó la base de datos de la institución VIVA 1A. La información fue suministrada en formato anonimizado y consolidada en archivos de Excel correspondientes al seguimiento transversal por demanda inducida durante los años 2023 y 2024. De allí se identificaron las mujeres con los códigos CIE XI (2E66.20) para la neoplasia intraepitelial de alto grado (HSIL - High grade squamous intraepithelial lesion). Posteriormente, se identificaron los códigos únicos de procedimiento (CUP) para las mujeres que habían sido sometidas a histerectomía o conización antes de 2023, y aquellas con diagnóstico de cáncer de cérvix (CIE XI: 2C77, 2C77.1 y 2C77.2), para su exclusión. Luego se identificó el registro de mujeres con CUP correspondientes a: citología cervical, prueba de VPH, colposcopia, biopsia de cérvix o conizaciones realizadas entre 2023 y 2024. De esta manera, se obtuvo la probabilidad de haber sido sometida a biopsia en cada uno de los grupos de interés. La especificidad de las dos pruebas aplicadas de manera secuencial, o “especificidad neta”, se realizó

para la citología combinada con la doble tinción en el grupo de mujeres de 25 a 29 años, y combinada con la prueba de ADN-VPH en mujeres mayores de 30 años. Este cálculo se llevó a cabo mediante la fórmula de especificidad neta descrita por Edgerton, et al. (13). Posteriormente, se estimó el incremento en la especificidad al comparar la prueba inicial de la ruta actual con la especificidad obtenida tras la aplicación secuencial de dicha prueba seguida de la doble tinción.

Costos. En el modelo se incluyeron los costos directos asociados a cada etapa del proceso de tamizaje, consulta médica, toma y procesamiento de citología y ADN-VPH, colposcopia con honorarios de ginecólogo e insumos, toma y procesamiento de biopsia, toma y procesamiento de prueba p16/Ki-67. Tanto la frecuencia como el uso de las tecnologías fueron validados por un experto clínico. El costo asociado a la doble tinción p16/Ki-67 fue suministrado directamente por el fabricante (Roche), para su inclusión en el análisis económico. No se tomaron en cuenta los costos del paciente (gastos de bolsillo) ni los sociales (incapacidades). La moneda base fue la de pesos colombianos (COP) y se actualizó a valores de 2024. La información sobre los costos fue proporcionada por la IPS VIVA 1A (*Anexo 02. Material suplementario. Costos Directos Unitarios por Procedimiento de Tamizaje*).

Análisis económico. Se realizó el análisis de la razón incremental de costo-efectividad (RICE): razón incremental de costo por procedimientos evitados (colposcopias y biopsias) de la siguiente manera:

RICE: número de procedimientos indicados (colposcopias + biopsias) en la ruta usual - número de procedimientos indicados en la ruta nueva / Costos con la ruta usual - costos con la ruta nueva.

Además, se realizó el análisis de incertidumbre determinístico univariado tipo tornado, empleando variaciones del $\pm 20\%$ en costos y parámetros clínicos, sin intervalos de confianza reportados, y el probabilístico en el cual se realizaron 1.000 iteraciones Monte Carlo para explorar la variabilidad conjunta de todos los parámetros mediante sus distribuciones.

Consideraciones éticas. Se garantizó la confidencialidad de los datos y la privacidad de las mujeres mediante la anonimización de los registros.

RESULTADOS

Procesamiento de datos del mundo real

La cohorte inicial estuvo conformada por 176.937 mujeres. De estas, 23.106 se encontraban en el rango de edad de 25 a 29 años y 153.831 entre 30 y 65 años. En la cohorte de 25 a 29 años, se excluyeron 668 mujeres con antecedente de malignidad cervical y 8 con histerectomía previa, para un total de 22.428 pacientes incluidas en el análisis final. En la cohorte de 30 a 65 años, se excluyeron 1.169 mujeres con antecedente de malignidad y 271 con histerectomía previa, obteniéndose una cohorte final de 152.391 pacientes.

Del grupo de mujeres entre 25 y 29 años, se analizaron 22.428 pacientes que iniciaron con la prueba de tamizaje mediante citología, de estas, 1.129 mujeres (5%) presentaron resultados positivos para lesión intraepitelial o malignidad. Del total de casos positivos, 499 (44%) fueron remitidos a biopsia. El resto no requirió biopsia por presentar lesiones de bajo grado; no obstante, se identificaron algunos registros con pérdida de seguimiento por causas no determinadas (1%). Los resultados de la biopsia se distribuyeron de la siguiente manera: 1 caso (0,20%) correspondió a carcinoma, mientras que 224 casos (45%) fueron diagnosticados como NIC, y un total de 274 colposcopias + biopsias correspondieron a falsos positivos por tener los resultados histopatológicos negativos para NIC. Al estimar un incremento en la especificidad al aplicar las 2 pruebas de manera consecutiva por medio de la “especificidad neta” (74%) en comparación con la especificidad de la citología sola (51%), se identifica una reducción del 23% en la proporción de falsos positivos, lo que nos llevaría a tener un total de 63 colposcopias y biopsias evitadas (*Anexo 03. Material suplementario. Procesamiento base de datos*).

En la cohorte conformada por mujeres entre 30 y 65 años se analizaron 152.391 pacientes que iniciaron con la prueba de tamizaje mediante ADN-VPH; de estas, 4.587 casos (3%) obtuvieron un resultado positivo para presencia del virus. Del total de casos positivos, 2.027 (44%) fueron remitidos a colposcopia y biopsia. El porcentaje restante no fue remitido principalmente

por corresponder a lesiones de bajo grado en la citología complementaria; no obstante, se identificaron algunos registros con pérdida de seguimiento por causas no determinadas (0,5 %). Los resultados mostraron que 17 casos (0,84 %) correspondieron a carcinoma y 832 (41,05 %) fueron diagnosticados como NIC. Así, se tuvieron 1.178 colposcopias + biopsias correspondientes a los resultados negativos. Al estimar el incremento en la especificidad derivado de la aplicación consecutiva de las dos pruebas, mediante el cálculo de la especificidad neta (88 %), en comparación con la especificidad de la prueba de ADN-VPH de alto riesgo utilizada de forma aislada (21 %) (13), se evidencia una reducción del 67 % en la proporción de falsos positivos. Esta disminución se traduciría en un total de 789 colposcopias y biopsias evitadas (*Anexo 03. Material suplementario. Procesamiento base de datos*).

Resultados en efectividad y costos. Los resultados de la comparación entre la estrategia de tamizaje tradicional (escenario base) y la incorporación de la prueba de doble tinción p16/Ki-67 (escenario hipotético) mostraron que la nueva prueba es una alternativa

dominante, ya que generó ahorros y evitó un número significativo de procedimientos invasivos.

En el grupo etario de 25 a 29 años, la simulación de la incorporación de la prueba de doble tinción p16/Ki-67 hubiera evitado 63 (13 %) colposcopias con biopsia (436 con doble tinción p16/Ki-67 vs. 499 con el tamizaje rutinario). (Tabla 3).

- Razón de costo-efectividad incremental (ICER): -\$1.271.059 COP por cada procedimiento evitado.
- Ahorro sanitario total: -\$80.158.615 COP (8,2 %).

La magnitud negativa de la ICER indica que la inclusión de la intervención es más efectiva y menos costosa.

Para el grupo etario de 30 a 65 años, la simulación de la incorporación de la prueba de doble tinción p16/Ki-67 evitó 789 (39 %) colposcopias con biopsia (1.238 con doble tinción p16/Ki-67 vs. 2.027 con tamizaje rutinario) (Tabla 3).

- Razón de costo-efectividad incremental (ICER): -\$71.503 COP por cada procedimiento evitado.
- Ahorro sanitario total: -\$54'360.962 (0,7 %).

Tabla 3.
Resultados de costo-efectividad de la doble tinción p16/Ki-67 vs. ruta estándar.

Alternativa	Costo sanitario	Colposcopias	Efectividad incremental	Costo sanitario incremental	ICER
Mujeres de 25 a 29 años					
Prueba p16/Ki-67	\$ 902.180.951,92	436	63	-\$ 80.158.615	-\$ 1.271.059
Tamizaje rutinario	\$ 982.339.566,43	499			
Mujeres de 30 a 65 años					
Prueba p16/Ki-67	\$ 7.822.361.788	1.285	789	-\$ 54.360.963	-\$ 73.265
Tamizaje rutinario	\$ 7.876.722.750	2027			

Fuente: Autor.

Análisis de incertidumbre

Análisis de sensibilidad determinístico. En las iteraciones del análisis determinístico para el grupo etario de 25 a 29 años, las variables con mayor impacto económico están asociadas a la especificidad en la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC3+), especialmente al utilizar citología convencional o prueba de biomarcadores p16/Ki-67. En este

grupo, la sensibilidad presenta un impacto menor en comparación con la especificidad.

Por otro lado, en el grupo de 30 a 65 años, las variables de mayor influencia económica se relacionan con la especificidad de la prueba de ADN-VPH y de la citología posterior al ADN-VPH para la detección de NIC3+, seguidas por la sensibilidad de estas mismas pruebas.

Es importante señalar que los resultados pueden variar según la fuente utilizada para estimar el desempeño de la prueba y la metodología empleada. En este ejercicio, para la población de mujeres de 25 a 29 años, la diferencia entre los escenarios puede variar desde 63 colposcopias evitadas hasta 33, cuando se consideran los resultados reportados para LSIL. En el caso de las mujeres mayores de 30 años, el escenario pasaría de 789 biopsias evitadas a una diferencia asociada a una especificidad neta del 23 %, lo que equivale a 271 colposcopias y biopsias evitadas.

Las variables asociadas a los costos no generan un impacto significativo en el modelo, dado que los precios de las pruebas de tamizaje son relativamente bajos.

Análisis de sensibilidad probabilístico. Los resultados respaldan la robustez del modelo, ya que el 100 % de las iteraciones se ubican en el cuadrante de dominancia. Se observa un cambio en el número de colposcopias y biopsias que pueden evitarse en cada grupo etario, así como en la magnitud del ahorro que estas podrían generar.

Las curvas de aceptabilidad muestran una probabilidad del 100 % de ser costo-efectivas para ambos grupos etarios, incluso cuando no existe disposición a pagar un valor adicional por la incorporación de la nueva tecnología.

(Anexo 04. Material suplementario. Análisis de sensibilidad).

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio sugieren que la incorporación de la prueba de doble tinción p16/Ki-67 es costo-efectiva al reducir los procedimientos invasivos innecesarios, como la colposcopia y la biopsia, en las rutas de atención de ambos grupos de mujeres, pero en especial en el grupo de menor edad. Esta reducción proviene de una mejora en el rendimiento diagnóstico, dado que la prueba de citología doble tinción disminuye los falsos positivos (entre un 14 y un 23 %, al compararlo con la citología en el grupo de 25 a 29 años y del 23 al 67 % en comparación con la prueba ADN-VPH) derivados del tamizaje tradicional y orienta de forma más adecuada a las pacientes que realmente requieren

evaluación colposcópica (21). Esta estrategia permitiría hacer más eficiente el uso de los recursos del sistema de salud (22).

Se identificaron dos estudios que evaluaron la costo-efectividad de la inclusión de la prueba de doble tinción en algoritmos de tamizaje para lesiones precursoras de cáncer cervical. El primer estudio, realizado por Harper et al. (23), comparó dos algoritmos estándar de tamizaje (citología y ADN-VPH + citología) frente a un algoritmo que incorpora la doble tinción posterior a la prueba inicial en cada ruta. En dicho análisis se estimaron las diferencias en años de vida ajustados por calidad, y se obtuvo un ICER de USD 19.892/QALY para el algoritmo basado en citología y un ICER de USD 25.348/QALY para el algoritmo con ADN-VPH, lo que refleja la costo-efectividad de la incorporación de la prueba de doble tinción.

El segundo estudio, realizado por Termrungruenglert et al. (21), comparó un estándar diagnóstico basado en ADN-VPH y citología en una cohorte de mujeres de 30 a 65 años, frente a un algoritmo que incorpora la prueba de doble tinción. En este caso, se obtuvo un ICER de USD 1.395/QALY.

En conjunto, estos estudios respaldan la ganancia en salud asociada a la incorporación de la prueba de doble tinción. Sin embargo, a diferencia del presente estudio, estos trabajos estimaron las consecuencias en términos de morbimortalidad de la cohorte, razón por la cual no reportan el impacto sobre la reducción en el número de colposcopias y biopsias, ni el ahorro económico asociado a dicha disminución.

Fortalezas: dado que el objetivo del estudio fue analizar la costo-efectividad de incorporar la doble tinción p16/Ki-67 en los esquemas de tamizaje, y considerando que el horizonte temporal es corto, el desenlace de efectividad basado en el número de procedimientos invasivos evitados (colposcopias y biopsias) resulta pertinente y consistente con la estructura del modelo. Este desenlace es apropiado cuando la evaluación se centra en la optimización del tamizaje. La robustez del modelo fue confirmada por el análisis de sensibilidad; en el determinístico se identificó que las variables que más influyen en los resultados son aquellas relacionadas con la

especificidad y, secundariamente, con la sensibilidad de las pruebas diagnósticas, ya que determinan el número de pacientes que requieren confirmación diagnóstica. En contraste, las variables de costo tuvieron un impacto marginal debido a los bajos costos unitarios de las pruebas de tamizaje, mientras que en el análisis probabilístico el 100% de las iteraciones se ubicaron en el cuadrante de dominancia, lo que subraya la solidez de la conclusión sobre su costo-efectividad. Adicionalmente, la reducción de colposcopias y biopsias innecesarias puede disminuir la ansiedad prolongada, la angustia y el potencial sobretratamiento (24). Sin embargo, este aspecto deberá ser evaluado puntualmente en nuestro contexto.

Limitaciones: las prevalencias observadas de anomalías asociadas a la infección por el VPH (3% para mayores de 30 años y 5% para mujeres entre 25 a 29 años) corresponden exclusivamente a las cohortes analizadas durante el periodo de estudio definido. Variaciones en estas prevalencias podrían modificar sustancialmente las estimaciones del modelo, particularmente en relación con los ahorros proyectados, al influir en la estimación de la sensibilidad y la especificidad de las pruebas aplicadas (25). La dependencia de datos extrapolados de estudios externos podría introducir un sesgo de medición, error que se intentó controlar mediante la combinación de datos del mundo real de una cohorte institucional, con información de la literatura científica internacional para simular el flujo de pacientes. Otra limitación deriva del hecho de que la información suministrada por la IPS VIVA 1A no cuenta con el nivel de desagregación requerido para evaluar la positividad de las colposcopias, dado que el contratista únicamente reporta resultados de biopsia, ya que estos registros no discriminan entre los diagnósticos de neoplasia intraepitelial cervical grados 1, 2 o 3 (NIC 1, 2 o 3), lo que limita la estratificación por severidad diagnóstica. Además, la base de datos institucional no incluye variables sociodemográficas como el tipo de aseguramiento (régimen contributivo, subsidiado u otros), ni otros determinantes sociales de la salud que permitan caracterizar con mayor precisión las condiciones basales de las cohortes analizadas. El modelo no incorporó

resultados a largo plazo, como la prevención de casos avanzados de cáncer de cuello uterino, ni la evaluación de posibles complicaciones asociadas al proceso de tamizaje, como tampoco buscó evaluar la progresión de la enfermedad que utiliza los modelos de Markov o microsimulación, hacia recurrencias de lesiones NIC + progresión a cáncer.

CONCLUSIONES

La evaluación de costo-efectividad realizada sugiere la conveniencia de incorporar la prueba de doble tinción p16/Ki-67 en los protocolos de tamizaje para cáncer de cuello uterino, ya que esta optimiza la detección temprana de lesiones precancerosas y mejora la asignación de recursos. Se requieren estudios que evalúen el desempeño de las pruebas de tamización en el contexto local y que incorporen desenlaces de morbimortalidad, con el fin de estimar resultados clínicos mayores en un horizonte temporal más amplio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

AC, AF, AÁ, SD, YM, RN: concepción y diseño, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, aprobación final del manuscrito, responsables de todos los aspectos del trabajo.

AC, AF, AÁ: apoyo administrativo.

AÁ, SD: suministro de materiales de estudio o pacientes.

YM, RN: recopilación de datos.

REFERENCIAS

1. Arrivillaga M, Malfi-Ruiz D, Medina M. Atención en salud de mujeres con lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino: evidencia cualitativa de la fragmentación del sistema de salud en Colombia. *Gerencia y Políticas de Salud*. 2019;18(37):1-20. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps18-37.asml>
2. Global Cancer Observatory. Cancer tomorrow [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/en>
3. Fontham E, Wolf A, Church T, Etzioni R, Flowers C, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321-46. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>

4. Moscicki A, Shiboski S, Hills N, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364(9446):1678-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17354-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17354-6)
5. Loopik D, Bentley H, Eijgenraam M, Inthout J, Bekkers R, Bentley J. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: A systematic review and meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(3):221-31. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000604>
6. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
7. Guías Clínicas AUGÉ. Cáncer Cérvico Uterino [Internet]. 2015. Disponible en: https://icmer.org/wp-content/uploads/2019/Infecciones_de_transmisi%C3%B3n_sexual/Gu%C3%ADAs-cl%C3%ADnicas-c%C3%A1ncer-cervicouterino-MINSAL-2015.pdf
8. OPS. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud. [Internet]. Washington: OPS; 2016. p. 29-31. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31223>
9. Chen C, Yang Z, Li Z, Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: A meta-analysis [Internet]. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(6):908-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672987/>
10. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer*. 2013;108(4):908. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.22>
11. Ramírez A, Valls J, Baena A, Rojas F, Ramírez K, Álvarez R, et al. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: An analysis within the ESTAMPA study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2023;26. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100593>
12. Sispro. Ruta Integral de Atención en Salud, cáncer de cuello uterino [Internet]. Disponible en: https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncancer/Paginas/ruta_integral_cuellouterino.aspx
13. Edgerton N, Cohen C, Siddiqui M. Evaluation of CINtec PLUS® testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed SurePath® preparations. *Diagn Cytopathol*. 2013;41(1):35-40. <https://doi.org/10.1002/dc.21757>
14. El-Zein M, Gotlieb W, Gilbert L, Hemmings R, Behr M, Franco E. Dual staining for p16/Ki-67 to detect high-grade cervical lesions: Results from the Screening Triage Ascertainig Intraepithelial Neoplasia by Immunostain Testing study. *Int J Cancer*. 2021;148(2):492-501. <https://doi.org/10.1002/ijc.33250>
15. Kloboves V, Jerman T, Nolde N, Repše A, Jezeršek S, Pohar Ž, et al. Interobserver variability and accuracy of p16/Ki-67 dual immunocytochemical staining on conventional cervical smears. *Diagn Pathol*. 2019;14(1). <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0821-5>
16. Hu Y, Hong Z, Gu L, Xie L, Yang B, Dai H, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology in triaging HPV-positive women during cervical cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(6):1246-52. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1180>
17. Wright T, Stoler M, Ranger-Moore J, Fang Q, Volkir P, Safaean M, et al. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT trial. *Int J Cancer*. 2021;150(3):461. <https://doi.org/10.1002/ijc.33812>
18. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual_evaluacion_economica.pdf
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino [Internet]. Bogotá: Minsalud; 2014. p. 1-9. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-lesiones-precancerosas-cuello-uterino-completa.pdf>
20. Brennan A, Chick S, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. 2006;15(12):1295-310. <https://doi.org/10.1002/hec.1148>
21. Termrungruanglert W, Khemapech N, Tantitamit T, Havanond P. Cost effectiveness analysis of HPV primary screening and dual stain cytology triage compared with cervical cytology. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(2). <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e17>

22. Amézquita M, Silva G, Restrepo D, Ibata L, Niño R, Bustacara M, et al. Budget impact analysis of primary screening with the HPV test and genotyping against conventional cytology in Colombia. *Biomédica*. 2022;42(2):290. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6016>
23. Harper D, Anderson R, Baker E, Yu T. Cost-effectiveness of p16/Ki-67 dual-stained cytology reflex following co-testing with hrHPV genotyping for cervical cancer screening. *Cancer Prev Res*. 2023;16(7):393-404. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-22-0455>
24. Heinonen A, Tapper A, Leminen A, Sintonen H, Roine R. Health-related quality of life and perception of anxiety in women with abnormal cervical cytology referred for colposcopy: An observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013;169(2):387-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.033>
25. Murad M, Lin L, Chu H, Hasan B, Alsibai R, Abbas A, et al. The association of sensitivity and specificity with disease prevalence: Analysis of 6909 studies of diagnostic test accuracy. *CJMA*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.221802/tab-related-content>

FINANCIACIÓN

Esta investigación fue financiada por Roche Colombia. La recolección, el procesamiento y análisis de los datos fueron llevados a cabo exclusivamente por la consultora independiente Invalue Health Solutions S.A.S en colaboración con la IPS Viva 1A, a fin de garantizar que los resultados presentados reflejen únicamente la evidencia técnica disponible y las condiciones locales evaluadas, bajo criterios metodológicos autónomos. Roche Colombia no participó en el análisis ni la interpretación de resultados, ni en la redacción y aprobación del manuscrito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses en el desarrollo de este estudio. Los autores no tienen relaciones laborales ni financieras con Roche fuera del patrocinio del estudio.

Material suplementario

Anexo 01

Esquema de tamización de cáncer de cuello uterino en mujeres de 25 a 29 años y 30 a 65 años.

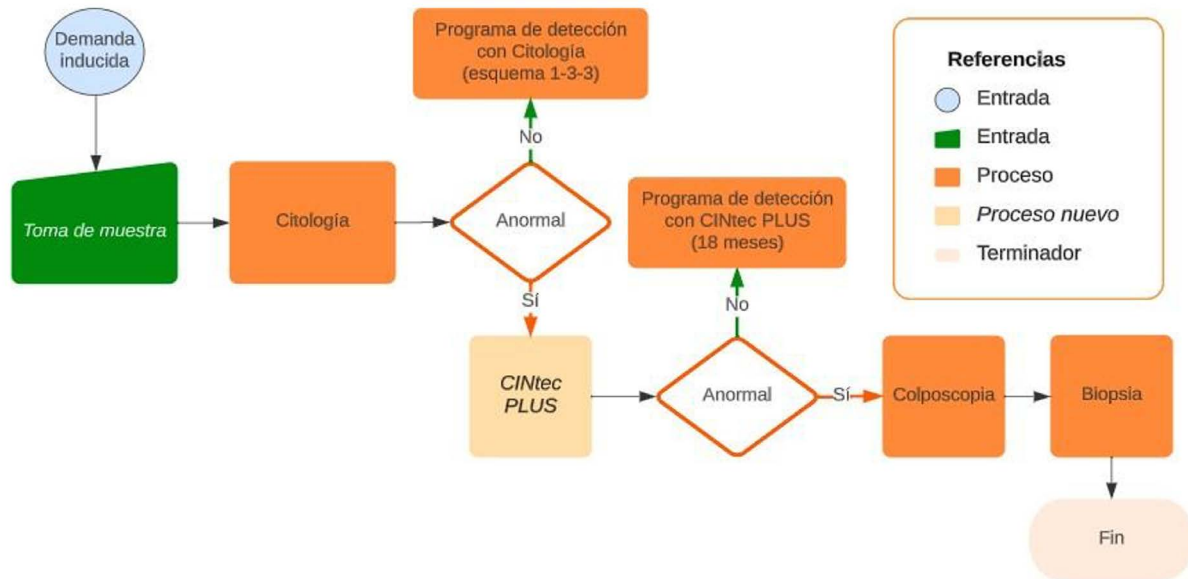


Figura 1. Esquema de tamización: mujeres 25 a 29 años incluyendo prueba CINtec PLUS® – Intervención
Fuente: Autores, basados en la Ruta Integral de Atención en Salud (RIAS).

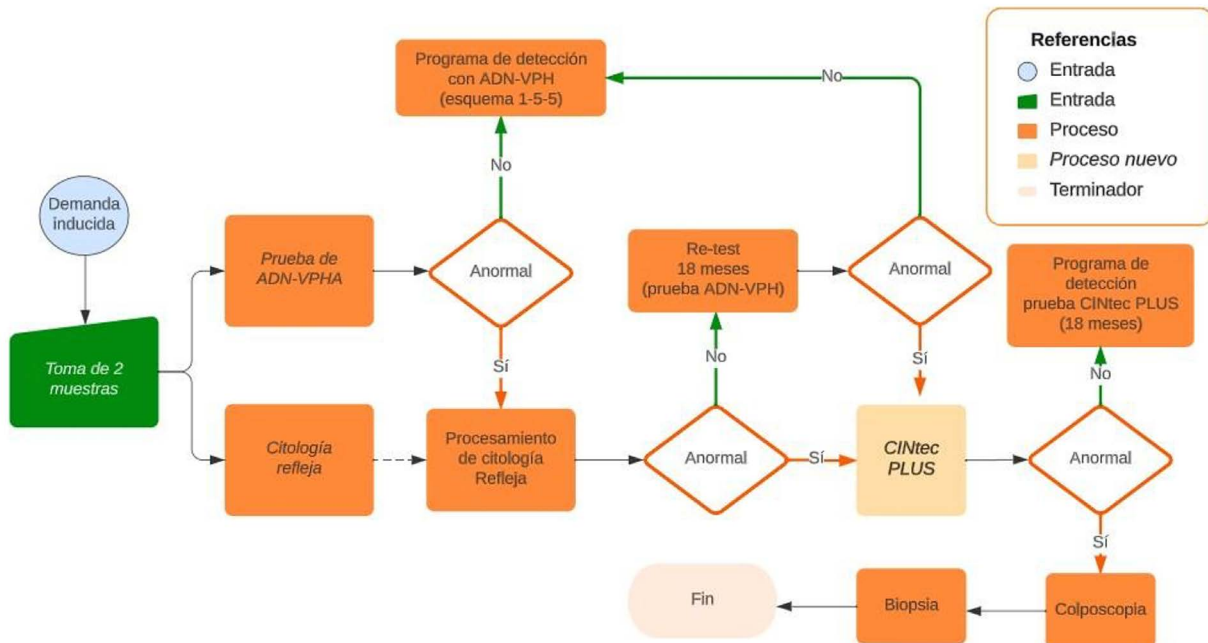


Figura 2. Esquema de tamización: mujeres 30 a 65 años incluyendo prueba. CINtec PLUS® – Intervención
Fuente: Autores, basados en la Ruta Integral de atención en Salud (RIAS).

Anexo 02

Costos directos unitarios por procedimiento de tamizaje^o.

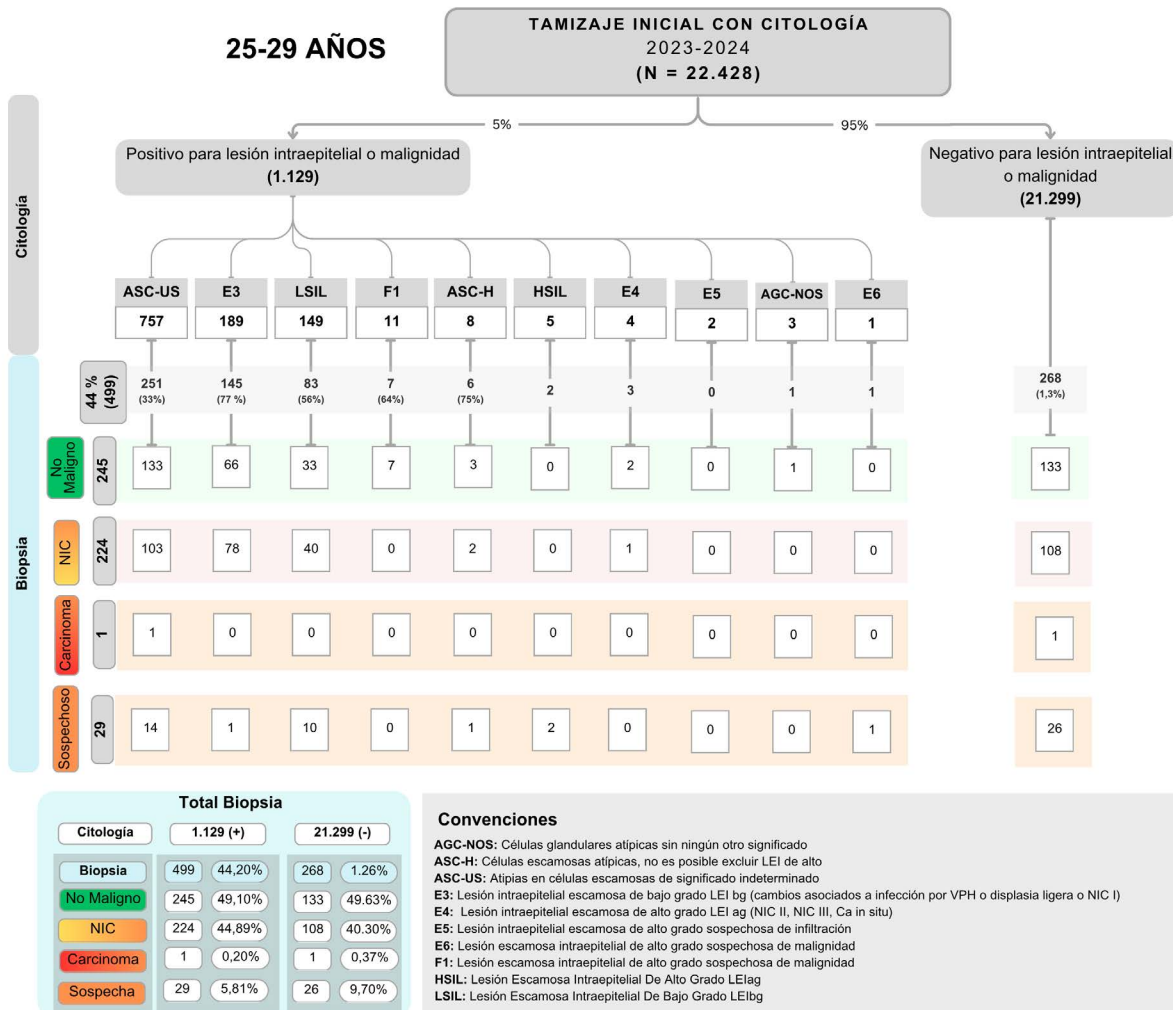
Entrada de costos modelo	Componentes del servicio	Costo (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)
Visita al consultorio*	Consulta medicina general + intermediación	\$ 19.000	\$ 15.000	\$ 21.000
Prueba de citología vaginal*	Toma y procesamiento	\$ 13.000	\$ 13.680	\$ 23.500
Prueba de ADN del VPH*	Toma y procesamiento	\$ 29.566	\$ 51.400	\$ 69.000
Costo Colposcopia*	Colposcopia + honorarios ginecólogo + insumos	\$ 59.155	\$ 55.000	\$ 69.000
Costo biopsia*	Toma y procesamiento	\$ 24.700	\$ 34.000	\$ 49.200
Costo prueba p16/Ki-67†	Toma y procesamiento	\$ 53.068	\$ 50.415	\$ 55.721

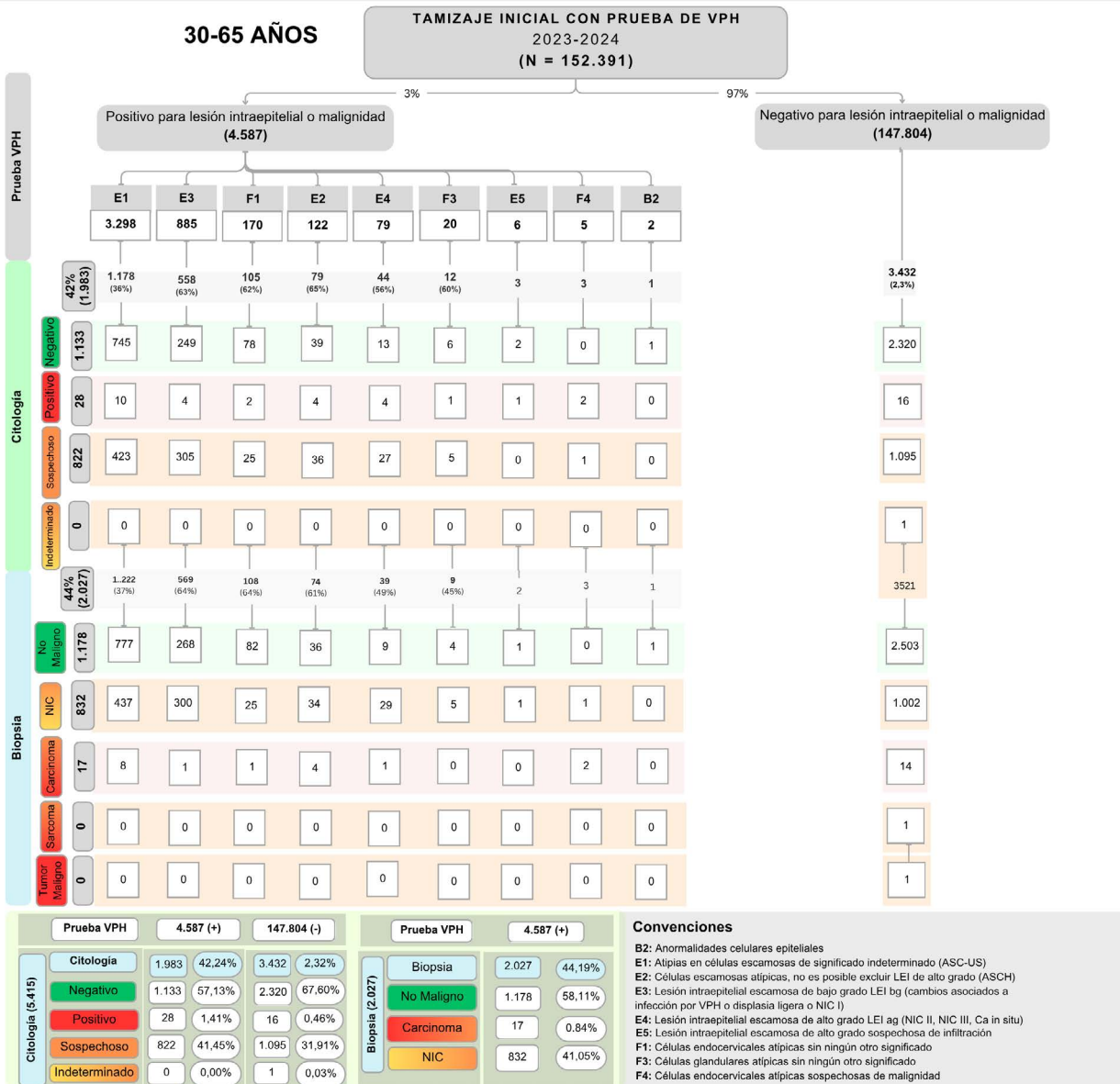
^o Costos directos acumulados, estimados con base en los recursos utilizados en las rutas de atención de mujeres de 25-29 y 30-65 años; el modelo incorporó diferencialmente los recursos requeridos según la ruta de tamizaje.
 * Precio de referencia proporcionado por la IPS VIVA 1A. † Precio proporcionado por Laboratorios Roche. Todos los precios están reportados en pesos colombianos (COP).

Fuente: Autor.

Anexo 03

Procesamiento de base de datos.





Anexo 04
Análisis de sensibilidad.

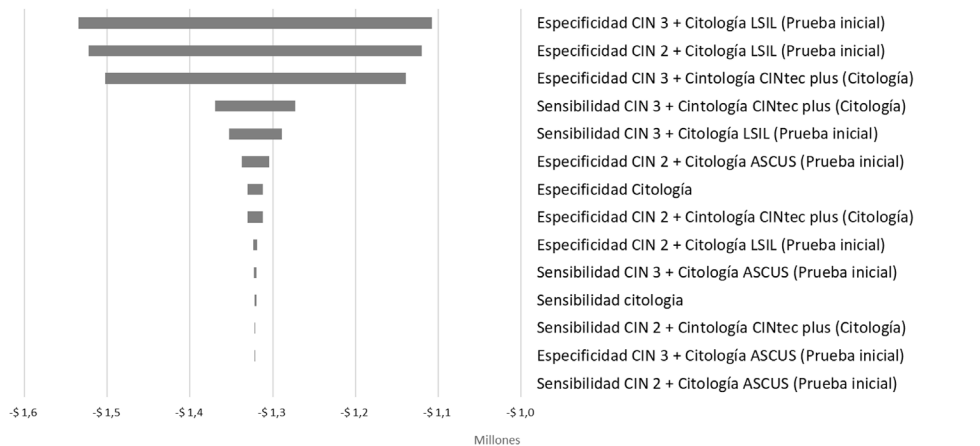


Figura 1. Análisis de sensibilidad determinístico grupo etario de 25 a 29 años.
Fuente: Autores.

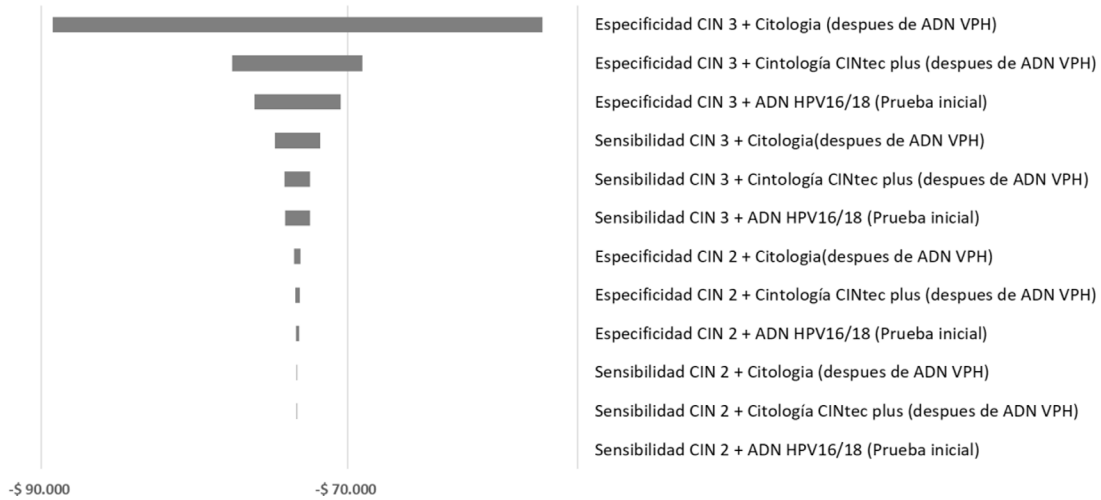


Figura 2. Análisis de sensibilidad determinístico grupo etario de 30 a 65 años
Fuente: Autores.

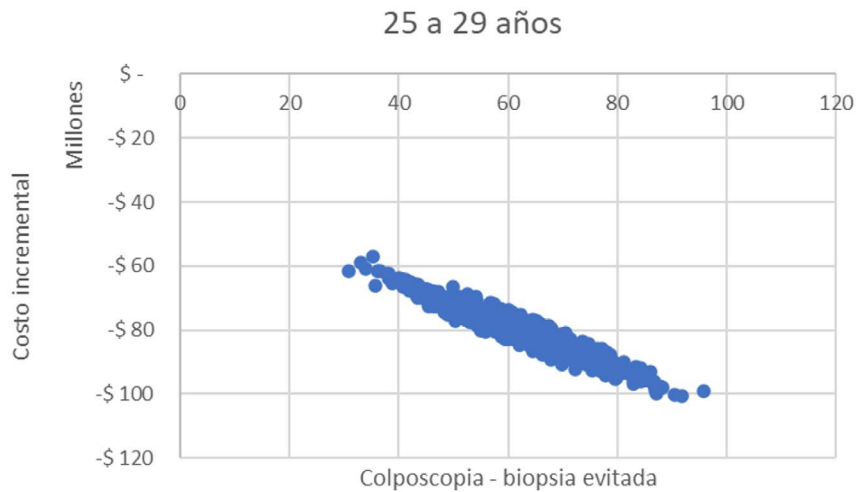


Figura 3. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo etario de 25 a 29 años.
Fuente: Autores.

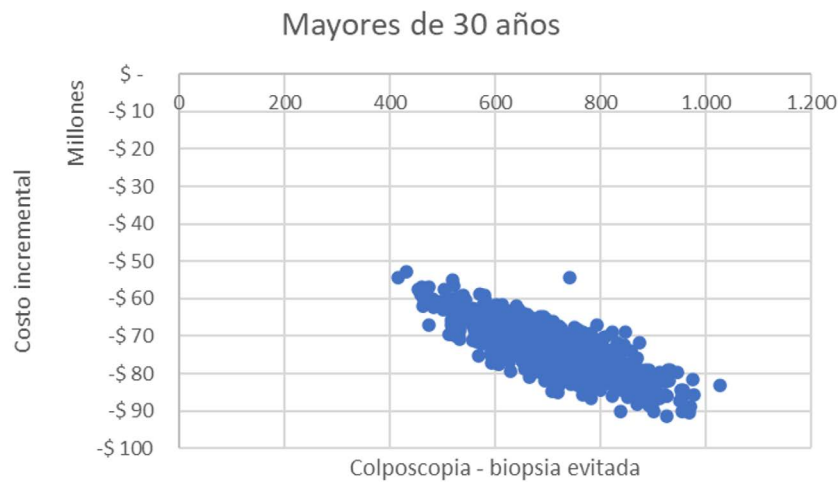


Figura 4. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo etario de 30 a 65 años.
Fuente: Autores.