



**Salud**  
Secretaría de Salud



**CENETEC**  
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA  
TECNOLÓGICA EN SALUD

## **DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

### **EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA CON ANÁLISIS CRÍTICO Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA**

**Evaluación clínica y económica de las estrategias de  
tamizaje (con o sin triage) para el cáncer del cuello uterino  
en México.**

Enero, 2025

Evaluación clínica y económica de las estrategias de tamizaje (con o sin triage) para el cáncer del cuello uterino en México: Evaluación de tecnologías para la salud. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2025.  
<https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud>

Recurso electrónico

Evaluación clínica y económica de las estrategias de tamizaje (con o sin triage) para el cáncer del cuello uterino en México.

**Sugerencia de cita:**

Evaluación clínica y económica de las estrategias de tamizaje (con o sin triage) para el cáncer del cuello uterino en México. Evaluación de tecnologías para la salud. [Recurso electrónico] México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud>

Enero, 2025

D.R. Secretaría de Salud

Av. Marina Nacional número 60,

Col. Tacuba, Demarcación Territorial Miguel Hidalgo,

C. P. 11410, Ciudad de México

México. Secretaría de Salud, CENETEC.

Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

## **Evaluación clínica y económica con análisis crítico y síntesis de la evidencia**

De acuerdo a la OPS/OMS la Evaluación de Tecnologías Sanitarias es el proceso sistemático de valorización de las propiedades, los efectos y/o los impactos de la tecnología sanitaria; debe contemplar las dimensiones médicas, sociales, éticas y económicas y tiene como principal objetivo aportar información para que sea aplicada a la toma de decisiones en el ámbito de la salud.

Las evaluaciones que incluyen todas las dimensiones se conocen como completas y tienen un proceso de elaboración prolongado; sin embargo, las agencias de evaluación de tecnologías para la salud (ETES) con frecuencia reciben, por parte de instancias de toma de decisiones, solicitudes de evaluaciones donde el interés principal es conocer las consecuencias clínicas (seguridad, eficacia o efectividad) y económicas (eficiencia, habitualmente en términos de costo-efectividad) de la incorporación y uso de tecnologías, sin abordar necesariamente los aspectos sociales, éticos y organizacionales.

La evaluación clínica y económica con análisis crítico y síntesis de la evidencia, permite realizar reportes en un tiempo menos prolongado, manteniendo los procesos y la rigurosidad metodológica de las evaluaciones completas.

El CENETEC no se responsabiliza de las interpretaciones, opiniones, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente documento, mismo que puede utilizarse solo con fines académicos y de investigación otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

**Este programa es público, ajeno a cualquier partido político. Queda prohibido el uso para fines distintos a los establecidos en el programa.**

# CONTENIDO

---

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>1</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>2</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>3</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>5</b>
<b>Pregunta PICO.....</b>	<b>6</b>
<b>Métodos .....</b>	<b>6</b>
Criterios para selección de estudios.....	6
Protocolo de búsqueda para la identificación de estudios.....	8
Recolección y análisis de datos .....	8
<b>Resultados .....</b>	<b>10</b>
Protocolo de búsqueda .....	10
Calidad metodológica de los estudios incluidos.....	12
Hallazgos .....	13
<i>Algoritmo sin triage.....</i>	<i>14</i>
<i>Algoritmo de triage con IVAA.....</i>	<i>14</i>
<i>Algoritmo de triage con citología (CBL y CC) .....</i>	<i>14</i>
<i>Algoritmo de triage con genotipificación del VPH 16/18 .....</i>	<i>15</i>
<i>Algoritmo de triage con colposcopia .....</i>	<i>21</i>
<b>Discusión.....</b>	<b>22</b>
<b>Conclusión de autores .....</b>	<b>24</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>24</b>
<b>Características de los estudios y evaluación detallada de la calidad con la herramienta QUADAS-2.....</b>	<b>28</b>
<b>Apéndices.....</b>	<b>68</b>
Apéndice 1. Protocolo de búsqueda y resultados de la revisión de revisiones sistemáticas. ....	68
Apéndice 2. Estrategias de búsqueda de estudios primarios. ....	72
Apéndice 3. Descripción de los motivos de exclusión de los estudios revisados a texto completo....	75
Apéndice 4. Protocolo de búsqueda y resumen de guías de práctica clínica de prevención secundaria de cáncer del cuello uterino. ....	76
Apéndice 5. Revisión sistemática de la evidencia económica.....	80

## ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ASCUS</b>	Atypical Squamous Cell of undetermined significance Células escamosas atípicas de significado indeterminado
<b>AIS</b>	Adenocarcinoma in situ
<b>ASC-H</b>	Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade lesion Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado
<b>CBL</b>	Citología de base líquida
<b>CC</b>	Citología convencional
<b>CCU</b>	Cáncer del cuello uterino
<b>DeCS</b>	Descriptores en Ciencias de la Salud
<b>ECA</b>	Ensayos clínicos aleatorizados
<b>IVAA</b>	Inspección visual con ácido acético
<b>IVYL</b>	Inspección visual con yodo Lugol
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>HSIL</b>	High-grade squamous intraepithelial lesion. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado
<b>LSIL</b>	Low-grade squamous intraepithelial lesion. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
<b>LLETZ</b>	Escisión en asa grande de la zona de transformación
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings Términos de temas médicos
<b>NIC</b>	Neoplasia intraepitelial cervical
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>Pap</b>	Papanicolaou
<b>QUADAS-2</b>	Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies 2 Herramienta para la evaluación de la calidad de los estudios de precisión diagnóstica 2
<b>RS</b>	Revisión sistemática
<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano
<b>VPH-AR</b>	Virus del papiloma humano de alto riesgo
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo
<b>WNL</b>	Within normal limits Dentro de los límites normales

## RESUMEN

---

### *Antecedentes*

El cáncer del cuello uterino (CCU) es la segunda causa de muerte en México. La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó la “Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del CCU”, que propone alcanzar una cobertura de tamizaje del 70 % en mujeres mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años, y una vez más antes de los 45 años para el año 2030.

### *Objetivo*

El objetivo de este estudio fue comparar la precisión diagnóstica y costo-efectividad de la estrategia de tamizaje sin triage contra las estrategias con triage (citología cervical, inspección visual con ácido acético [IVAA], genotipificación del virus del papiloma humano [VPH] 16/18 y colposcopia) en mujeres sanas con prueba de tamizaje primaria de detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH positiva para la detección de lesiones precancerosas y prevenir el CCU en México.

### *Métodos*

Se elaboró una revisión sistemática de prueba diagnóstica que incluyó un protocolo de búsqueda exhaustivo en diversas bases de datos, utilizando los términos MeSH/DeCS (Medical Subject Headings/Descriptores en Ciencias de la Salud) y términos libres correspondientes. Se seleccionaron los estudios que cumplieron con los criterios de selección preestablecidos. Se llevó a cabo únicamente una síntesis cualitativa que incluyó la evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta QUADAS-2. También se llevó a cabo una revisión sistemática de evidencia económica.

### *Resultados principales*

Se incluyeron 15 estudios en la síntesis cualitativa. La mayoría de los estudios (12 de 15) tuvo sesgo de verificación. Para la detección de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 o superior (+), el rango de sensibilidad más bajo fue de la estrategia de tamizaje con IVAA (30.9 % a 83.5 %) y el más alto para la estrategia con colposcopia (90.4 % a 100 %); en tanto que, el rango de especificidad más bajo lo tuvo la estrategia con genotipificación del VPH 16/18 y el más alto la estrategia sin triage. No se identificaron estudios de evaluación económica para la pregunta de investigación.

### *Conclusión*

Los resultados de la revisión sistemática sugieren que posiblemente no hay diferencias entre las distintas estrategias de tamizaje con o sin triage, evaluadas en este estudio para prevenir el CCU en mujeres sanas, por lo que su elección dependerá de la viabilidad, la capacitación, la garantía de la calidad del programa y los recursos disponibles de nuestro país.

## ANTECEDENTES

---

### *Epidemiología y antecedentes*

El CCU es la cuarta causa de cáncer ginecológico a nivel mundial y puede afectar a las mujeres en su vida reproductiva; con una incidencia estimada de 604,127 nuevos casos y 304,000 muertes en 2020, según la OMS.<sup>1</sup>

En México, el CCU es el segundo cáncer más común en mujeres, después del cáncer de mama y ocupa el tercer lugar entre las mujeres de 15 a 44 años de edad. En 2020, se estimaron 9,439 nuevos casos y 4,335 muertes en mujeres mayores de 20 años, según el Observatorio Global de Cáncer. La incidencia de nuevos casos por cada 100,000 mujeres fue de 12.6 y la tasa de mortalidad fue de 5.7 por cada 100,000 CCU. La proporción de supervivencia a 5 años para todas las edades fue de 38 por cada 100,000 habitantes.<sup>2-3</sup>

Sin embargo, después del descubrimiento de la citología cervical o Papanicolaou (Pap) en la década de 1940, la incidencia y mortalidad por el CCU ha disminuido notablemente en los países desarrollados, ya que esta prueba permitió la identificación oportuna de cambios morfológicos en el epitelio cervical. El uso del Pap en programas nacionales de tamizaje data de las décadas de 1960 y 1970, y continúa siendo la piedra angular en muchos de los programas actuales, demostrando una reducción de hasta el 80 % de la incidencia del CCU invasivo cuando se implementa cada 3 a 5 años en mujeres de 35 a 64 años de edad.<sup>4</sup>

En 1980, el tamizaje del CCU fue revolucionado por el descubrimiento del virus del papiloma humano (VPH) como el único agente causal de la enfermedad. Aproximadamente el 80 % de las mujeres sexualmente activas contraerán la infección por el VPH a lo largo de su vida y, en la mayoría de los casos (>90 %), será una infección transitoria y asintomática que el sistema inmunitario eliminará entre seis meses a dos años. Solo después de una infección persistente, el VPH de tipo oncogénico o de alto riesgo (VPH-AR) puede conducir a una neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de bajo o alto grado, que eventualmente puede evolucionar a CCU (el VPH 16 y 18 causan cerca del 70 % de los casos). Por estos motivos, el enfoque de la prevención y detección del CCU cambió, lo que permitió el desarrollo de nuevas pruebas de detección más sensibles basadas en el VPH para la prevención secundaria del CCU, así como el desarrollo de vacunas contra el VPH, que se utilizan para la prevención primaria.<sup>5</sup>

### *Pruebas de tamizaje*

Las pruebas de tamizaje más utilizadas para la prevención del CCU son las siguientes:

- Citología cervical o Pap: consiste en la toma de una muestra de células de la zona de transformación del cuello del útero por medio de un cepillo o de una espátula de punta extendida lo cual permite identificar células atípicas en el cuello uterino a través de la preparación e interpretación de portaobjetos usando microscopía por un experto capacitado. Puede ser citología convencional (CC) o citología de base líquida (CBL).

- IVAA: utiliza ácido acético diluido (vinagre) en el cuello uterino sin aumento para identificar lesiones acetoblanas que necesitan tratamiento (p. ej., ablación o escisión) o evaluación adicional. No es apropiado para su uso en mujeres cuando la zona de transformación ya no es visible o después de la menopausia.
- Pruebas de detección del ADN del VPH: se toma una muestra de células del cuello del útero con un cepillo o brocha recolectora, para posteriormente colocar la muestra en un envase que contiene una solución conservadora y se remite al laboratorio de biología molecular para ser analizada mediante PCR o por captura de híbridos, las cuales detectan el ADN de los VPH-AR.
- Prueba conjunta primaria del VPH como tamizaje (co-testing en inglés): esta prueba combina la sensibilidad de la prueba del ADN del VPH con la especificidad de la citología cervical a nivel de detección primaria. Aunque algunos estudios reportan una superioridad marginal de la prueba conjunta sobre la detección basada únicamente en el ADN del VPH, no se recomienda su uso, ya que no es sustancialmente más eficaz que ésta última y es considerablemente más costosa. Actualmente, la OMS no la considera como una opción de tamizaje para la detección oportuna del CCU.<sup>1,3</sup>

### ***Estudio de referencia***

- Colposcopia: técnica de visualización que utiliza un dispositivo de aumento con iluminación adicional en el proceso de tamizaje, diagnóstico y manejo, para evaluar el epitelio de la zona de transformación, para determinar su tipo y verificar si hay o no evidencia de anormalidad. Cuando esté indicado, facilita una biopsia o tratamiento. No obstante, una limitación importante de esta técnica es que requiere que el operador posea la capacitación y el entrenamiento adecuados para lograr una interpretación precisa y efectiva de los resultados.
- Histología: el diagnóstico de la NIC se establece por histopatología del tejido que se obtiene a través de la biopsia de punción, legrado endocervical o escisión. La precisión del diagnóstico histológico depende de múltiples factores, entre ellos la calidad de la muestra, sitio de la biopsia, preparación en el laboratorio e interpretación.

Actualmente, la OMS recomienda usar la prueba de detección del ADN del VPH como prueba de tamizaje primario, en lugar de la IVAA o la citología cervical como parte del abordaje de estrategias de tamizaje y tratamiento en las mujeres en general. Si existen programas con garantía de calidad, la citología debe continuar como la prueba de detección primaria hasta que la prueba de ADN del VPH esté operativa. En el caso que existan programas que utilizan IVAA como método de tamizaje se debe hacer una transición rápida debido al desafío inherente para asegurar la calidad.<sup>1,5</sup>

En mayo de 2018, el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS, hizo un llamado a la acción para la eliminación del CCU. En 2020, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la "Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del CCU" como problema de salud pública. Esta estrategia establece que un país ha eliminado el CCU cuando la incidencia es inferior a 4 casos por cada 100,000 mujeres al año. Para lograr ese objetivo, se propusieron las metas "90-70-90" para el año 2030: "el 90 % de las niñas totalmente vacunadas contra los VPH antes de los 15 años; el 70 % de las mujeres



examinadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y una vez más antes de los 45 años; y el 90 % de las mujeres diagnosticadas con CCU reciben tratamiento (el 90 % de las mujeres con lesiones precancerosas reciben tratamiento y el 90 % de las mujeres con cáncer invasivo reciben la atención pertinente)".<sup>6</sup>

### **Enfoques de tamizaje y tratamiento**

Existen dos enfoques de "tamizaje y tratamiento" que se pueden utilizar para dar un adecuado seguimiento a las mujeres que se les realiza una prueba de detección, como parte de la prevención secundaria del CCU<sup>7</sup>:

1. Detecta y trata ("screen and treat", por su término en inglés): la decisión de tratar se basa únicamente en una prueba de detección primaria positiva.

Las mujeres con una prueba de detección del VPH positiva deben ser valoradas para ser elegibles para tratamiento ablativo (destrucción del tejido anormal utilizando ablación térmica o crioterapia); se debe identificar la zona de transformación, localización y tamaño de la lesión del cérvix posterior a la aplicación de ácido acético de 3-5 % a simple vista o magnificado. No es necesario el diagnóstico histológico.

2. Detecta, clasifica y trata ("screen, triage and treat", por su término en inglés): la decisión de tratar se basa en una prueba de detección primaria positiva, seguida de una segunda prueba positiva (una prueba de "triage"), con o sin diagnóstico confirmado histológicamente. La OMS sugiere utilizar como prueba de triage la genotipificación parcial, colposcopia, IVAA o citología cervical para clasificar a las mujeres después de una prueba de ADN del VPH positiva. Los beneficios, daños y costos programáticos de las opciones de triage son similares; por lo tanto, la elección del método dependerá de la viabilidad, la capacitación, la garantía de calidad del programa y los recursos de cada país.

En este sentido, para las mujeres en general, la OMS sugiere usar una prueba de detección primaria del ADN del VPH ya sea con o sin triage para prevenir el CCU. Se recomienda iniciar con la detección a los 30 años con un intervalo de tiempo de 5 a 10 años en la población general. Sin embargo, la evidencia que analizó la OMS para emitir esta recomendación no compara directamente ambos enfoques.<sup>7</sup>

## **OBJETIVOS**

---

El objetivo de este estudio fue comparar la precisión diagnóstica de la estrategia de tamizaje sin triage contra algunas estrategias con triage (citología cervical, IVAA, genotipificación del VPH 16/18 y colposcopia) en mujeres sanas con prueba de tamizaje primaria de detección del ADN del VPH positiva para detectar lesiones precancerosas y prevenir el CCU.

## PREGUNTA PICO

¿Cuál es la estrategia de tamizaje (con o sin triage) más efectiva y segura para prevenir el CCU en México?

**Tabla 1. Pregunta PICO de la evidencia clínica**

Variables	
<b>Población</b>	Mujeres sanas de 30 años de edad o más que hayan iniciado vida sexual
<b>Intervención</b>	Prueba de detección del ADN del VPH sin triage de una muestra tomada por personal calificado
<b>Comparador</b>	Prueba de detección del ADN del VPH con triage (IVAA o citología cervical [CC o CBL] o colposcopia o genotipificación del VPH 16/18) de una muestra tomada por personal calificado
<b>Resultados</b>	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Prevención del CCU: detección de lesiones precursoras de CCU (NIC2 o peor [NIC2+], NIC3 o peor [NIC3+]), adenocarcinoma in situ (AIS), cáncer cervical escamoso invasivo y adenocarcinoma del cuello uterino. La presencia de NIC de alto grado o cáncer cervical confirmado histológicamente será el resultado objetivo de la enfermedad</li> <li>• Precisión diagnóstica: verdaderos y falsos positivos, verdaderos y falsos negativos, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), sensibilidad y especificidad</li> </ul>

*Fuente:* Elaboración propia, CENETEC

## MÉTODOS

Debido a que no existen revisiones sistemáticas (RS) que hayan evaluado la precisión diagnóstica o los desenlaces finales importantes de la prueba índice (sin triage) versus alguno o todos los algoritmos con triage propuestos en este estudio para la detección y/o prevención de CCU, verificado por medio de un protocolo de búsqueda riguroso (Apéndice 1), se realizó una RS de estudios primarios para determinar si existen o no diferencias de estas pruebas diagnósticas según los lineamientos propuestos por la Cochrane Collaboration.<sup>8</sup>

### CRITERIOS PARA SELECCIÓN DE ESTUDIOS

#### *Tipo de estudios y participantes*

Se incluyeron estudios con 1) una población de mujeres sanas mayores a 30 años con inicio de vida sexual con una prueba de detección del ADN del VPH positiva, 2) que cuenten con prueba inicial de tamizaje de ADN de VPH realizada por profesionales de la salud o expertos en toma de muestras, 3) las participantes debían contar con prueba de triage (IVAA, citología convencional o de base líquida,

genotipificación o colposcopia) o sin triage y 4) con prueba de referencia estándar por colposcopia y/o histología para verificar el estado de la enfermedad. Los estudios seleccionados comparan los distintos métodos de tamizaje, con y sin triage, y que evaluaron desenlaces: mortalidad, prevención de CCU, detección de lesiones precancerosas y precisión diagnóstica.

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales (transversales o de cohorte), estudios de prueba diagnóstica o de tamizaje publicados hasta septiembre de 2023, que cumplieron con los criterios de selección preestablecidos. Los artículos se restringieron a aquellos en idioma español e inglés.

Se excluyeron estudios que evaluaron a mujeres con antecedentes de CCU o alguna lesión precursora del cáncer y/o con algún estado de inmunosupresión, aquellos estudios que realizaron pruebas por autotoma, pruebas de detección del VPH inicial o de triage que no fueran por ADN (por ejemplo, con marcadores inmunohistoquímicos con tinción dual p16/ki-67 o detección por ARNm de las oncoproteínas E6/E7), y aquellos con desenlaces de pruebas de triage combinadas.

### **Pruebas índice**

Se seleccionó la prueba de detección del ADN del VPH sin triage como prueba índice. Actualmente existen muchas pruebas disponibles en el mercado las cuales son utilizadas en algunos países en sus programas de tamizaje del CCU. Algunas pruebas son: *Hybrid Capture II® (Qiagen)*, *CareHPV® (Qiagen)*, *Cobas® (Roche)*, *Cervista® (Hologic)*, *BD HPV Assay® (BD)* y *Xpert HPV® (Cepheid)*.

Se seleccionaron las siguientes pruebas para triage: citología cervical, ya sea CC o CBL, IVAA, genotipificación del VPH para los subtipos de alto riesgo (16/18) y la colposcopia.

### **Condición diana**

Detección de lesiones precursoras del CCU: NIC2+, NIC3+, AIS, cáncer cervical escamoso invasivo y adenocarcinoma del cuello uterino. La presencia de NIC de alto grado o cáncer cervical confirmado histológicamente será el resultado objetivo de la enfermedad.

### **Estándar de referencia**

Se utilizó como estándar de referencia a la colposcopia y/o histología. La colposcopia se considera una prueba subjetiva con baja sensibilidad para la detección de pequeñas lesiones NIC3.<sup>9</sup> Sin embargo, cuando se asegura su desempeño en centros calificados se considera clínicamente relevante. El estándar de referencia ideal para el tamizaje cervical sería la escisión de toda la zona de transformación con histopatología. El procedimiento no es éticamente justificable en mujeres sanas debido a la alta morbilidad; aun con sus limitaciones, los estudios dependen de la colposcopia con biopsias dirigidas para verificar el estado de la enfermedad.

Los estudios deben aplicar las pruebas de referencia a todas las mujeres. Cuando solo se aplican a mujeres con VPH positivo y a una muestra aleatoria de mujeres con VPH negativo existe un riesgo a sesgo de verificación; el sesgo se limita cuando uno de las pruebas de tamizaje tiene alta sensibilidad.

## PROTOCOLO DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

### *Búsqueda electrónica*

Se consultó de manera sistemática las bases de datos Medline (PubMed), World Health Organization (WHO; Global Index Medicus), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Cochrane Library utilizando los términos controlados MeSH/Decs (Medical Subject Headings/Descriptores en Ciencias de la Salud) y términos libres relacionados con pruebas de tamizaje para la detección y prevención del CCU. Se desglosaron palabras clave utilizando el formato PICO de la siguiente manera.

**P:** Se aplicó como filtro la población de mujeres.

**I:** "Human Papillomavirus DNA Tests" OR "Diagnostic Screening Programs" OR "HPV testing" OR "HPV testing strategy" OR "HPV-based cervical cancer screening" OR "HPV screening" OR "HPV DNA screening" OR "strategy for high-risk human papillomavirus" OR "DNA detection" OR "strategy for HPV DNA detection"

**C:** "Triage" OR "Triage of HPV" OR "HPV screening with triage" OR "HPV-based cervical cancer screening with triage" OR "HPV testing with triage" OR "Colposcopy triage" OR "HPV 16/18 triage" OR "HPV 16/18 genotyping" OR "VIA triage" OR "VIAA triage" OR "visual inspection with acetic acid triage" OR "Cytology triage" OR "Screen, triage and treat approach" OR "reflex triage" OR "reflex LBC" OR "reflex liquid based citology" OR "reflex triage test" OR "reflex testing"

**O:** "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Uterine Cervical Dysplasia" OR "Secondary Prevention" OR "Early Detection of Cancer" OR "Mortality" OR "Data Accuracy" OR "cervical pre-cancer lesions" OR "Accuracy"

Los detalles de la búsqueda se encuentran en el Apéndice 2.

## RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

### *Selección de estudios*

El proceso de selección, evaluación de la calidad y extracción de datos de los estudios se realizó por dos revisores (YOM y MJME); se discutieron las discrepancias llegando a un consenso de las diferencias; no fue necesario consultar a un tercer revisor. Se examinaron por título y resumen; y posteriormente se dio lectura a texto completo para seleccionar los estudios para su síntesis.

### *Extracción y manejo*

Ambos revisores realizaron la extracción de datos por separado de los siguientes datos: muestreo de pacientes, características y situación de los pacientes, prueba índice, condición diana y estándar de referencia, flujo y tiempo, resultados y observaciones. Los resultados principales que se extrajeron fueron la sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos, VPP y VPN definidos en los umbrales considerados de cada estudio.

## Valoración de la calidad metodológica

Dos revisores recopilaron de forma independiente, en un formato pre-diseñado con el formato QUADAS-2 (Evaluación de la Calidad de Estudios de Precisión Diagnóstica) el riesgo de sesgo y preocupación en la aplicabilidad de los dominios.<sup>10</sup> La herramienta fue diseñada para evaluar la calidad metodológica de los estudios primarios de precisión diagnóstica, complementando el proceso de extracción de datos de una revisión sistemática. Incluye preguntas que facilitan la valoración de cuatro dominios clave: 1) selección de pacientes, 2) prueba índice, 3) prueba de referencia y 4) flujo y tiempos, los cuales se resumen a continuación en la tabla 2.

**Tabla 2. Criterios de calidad de estudios de precisión diagnóstica derivados de QUADAS-2**

<b>Dominio</b>	<b>Riesgo de sesgo Señalización de preguntas (si, no o incierto)</b>	<b>Aplicabilidad Riesgo de sesgo (alto, bajo o incierto)</b>
Selección de pacientes	¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes? ¿Se evitó un diseño de casos y controles? ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas? <b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>
Prueba índice	¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar? Sí se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente? <b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>
Prueba de referencia	¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana? ¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice? <b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal, a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>
Flujo y tiempos	¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia? ¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia? ¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis? <b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	

Fuente: Elaboración propia del CENETEC a partir de Ciapponi <sup>11</sup>

### ***Análisis estadístico y síntesis de datos***

Se realizó un análisis cualitativo, debido a que los estudios seleccionados no cumplieron con los criterios pre-establecidos (principalmente no hubo estudios que compararan todas las pruebas con o sin triage, y no todas las mujeres tuvieron resultado del estándar de referencia). No se realizó una síntesis cuantitativa, análisis de heterogeneidad o sensibilidad.

## **RESULTADOS**

---

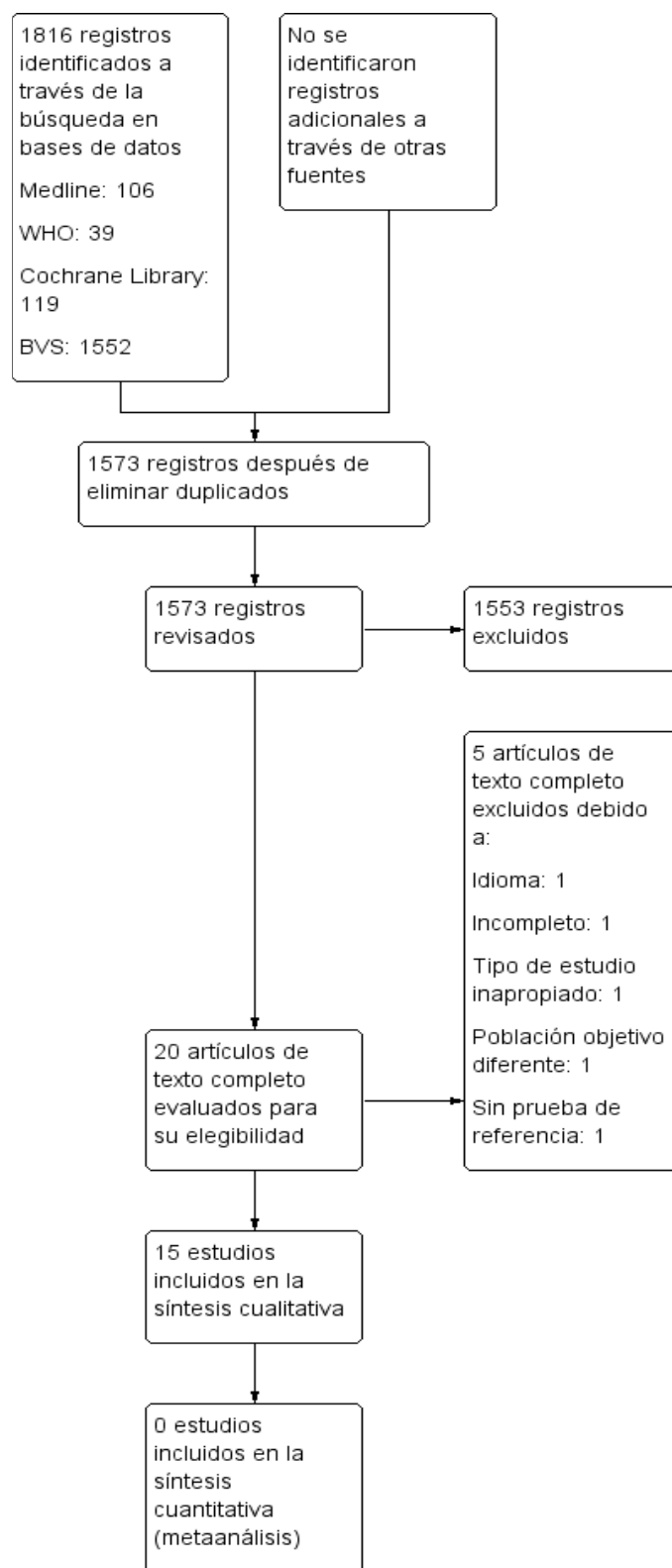
### **PROTOCOLO DE BÚSQUEDA**

Se identificaron un total de 1816 registros en las diferentes bases de datos consultadas, de los cuales se revisaron a título y resumen 1573 estudios después de eliminar los duplicados. Posteriormente, después de excluir 1553 estudios revisados a título y resumen, quedaron 20 artículos que se analizaron a texto completo; al final, se incluyeron 15 estudios para la síntesis cualitativa y ninguno para la síntesis cuantitativa. En la Figura 1 se muestra con detalle el proceso de selección de los estudios y en el Apéndice 3 el detalle de los estudios excluidos a texto completo.

Los 15 estudios incluidos en la revisión sistemática evaluaron las pruebas índice siguientes:

- Citología (incluida la CBL y CC), fue evaluada en 11 estudios
- CBL en 7 estudios
- CC en 4 estudios
- IVAA en 6 estudios
- Genotipificación del VPH 16/18 en 6 estudios
- Colposcopia en 3 estudios
- Sin triage en 3 estudios

En relación a la región o país en donde se llevaron a cabo los estudios, 7 se realizaron en países asiáticos (principalmente China), 5 en países americanos (2 de Latinoamérica y 1 de México), y 3 en países europeos. El estudio más antiguo incluido es de 2011, pero la mayoría (67 %) fueron publicados entre 2019 y 2023.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de PRISMA del proceso de selección de los estudios primarios.

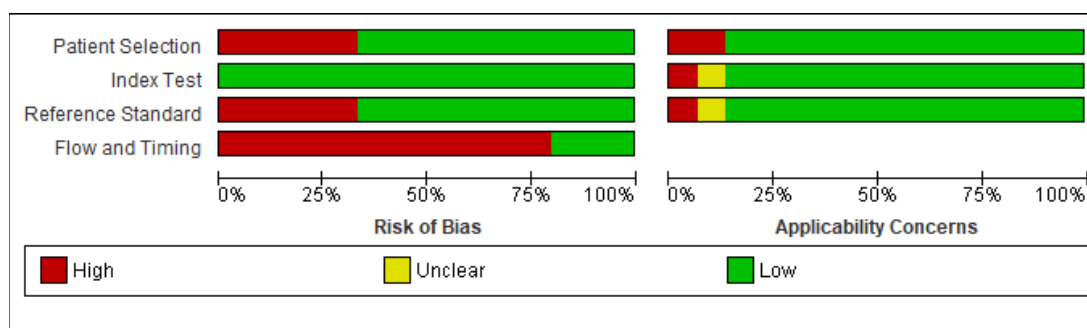
## CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se puede consultar una descripción detallada de cada valoración sobre el riesgo de sesgo y preocupaciones en la aplicabilidad de los dominios del QUADAS-2 en el apartado “Características de los estudios y evaluación detallada de la calidad de los estudios con la herramienta QUADAS-2”.

Respecto del riesgo de sesgo de los 4 dominios del QUADAS-2, el segundo (pruebas índices fueron evaluadas de manera cegada al resultado de la prueba de referencia y se definieron umbrales cuando era necesario) tuvo bajo riesgo en todos los estudios; el primer dominio (la selección de pacientes fue en general de mujeres sanas, mayores de 30 años de edad, sin antecedentes de embarazo, lesiones precancerosas o inmunosupresión) y el tercer dominio (la prueba de referencia o estándar fue adecuada ya que utilizaron colposcopia y/o histología) mostró bajo riesgo en 10 de los 15 estudios. Por último, en el cuarto dominio (generalmente solo se realizaron pruebas de referencia o estándar en las mujeres con pruebas de triage positivas) solo tuvo 3 de los 15 estudios con bajo riesgo.

En relación a las preocupaciones en la aplicabilidad, los 3 dominios evaluados tuvieron baja preocupación en 13 de los 15 estudios, ya que, en general, estos aspectos coincidieron con la pregunta de la revisión sistemática.

El dominio que no fue posible evaluar como bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios fue el cuarto. Hubo 12 de los 15 estudios que presentaron sesgo de verificación, ya que solo una parte de las mujeres (específicamente las que tuvieron una prueba de triage positiva) evaluadas recibieron la confirmación del diagnóstico a través de la prueba de referencia (histología y/o colposcopia). Los estudios que tuvieron alto riesgo de sesgo en la selección de pacientes (Bao<sup>13</sup>, Chatzistamatiou<sup>14</sup>, Rijkaart<sup>20</sup>, Sangrajrang<sup>21</sup> y Zhang<sup>26</sup>) fue principalmente por diseño de estudios retrospectivos o población con factores de riesgo; en tanto, los que tuvieron alto riesgo de sesgo en el tercer dominio (Baena<sup>12</sup>, Bao<sup>13</sup>, Murillo<sup>18</sup>, Sangrajrang<sup>21</sup> y Torres-Ibarra<sup>22</sup>) fue en general, por falta de cegamiento de la prueba de referencia a los resultados de la prueba índice. De forma global, hay una baja calidad de los estudios seleccionados principalmente por el sesgo de verificación, por lo que los resultados reportados se deben tomar con reserva. (ver Figuras 2 y 3).



**Figura 2. Gráfico de calidad metodológica: juicios de los autores de la revisión sobre cada ítem de calidad metodológica presentados como porcentajes en todos los estudios incluidos.**



	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Baena A, 2022	+	+	-	-	+	+	+
Bao H, 2021	-	+	-	-	+	+	+
Chatzistamatiou K, 2016	-	+	+	-	+	+	+
Dang L, 2022	+	+	+	-	+	+	+
Gustinucci D, 2022	+	+	+	+	+	+	+
Isidean SD, 2021	+	+	+	+	+	+	+
Murillo R, 2021	+	+	-	-	+	+	-
Muwonge R, 2014	+	+	+	-	+	+	+
Rijkaart DC, 2011	-	+	+	-	-	+	+
Sangrajrang S, 2019	-	+	-	-	+	?	?
Torres-Ibarra L, 2019	+	+	-	-	+	+	+
Valls J, 2023	+	+	+	-	+	-	+
Wang M, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Wang MZ, 2019	+	+	+	-	+	+	+
Zhang Q, 2017	-	+	+	-	-	+	+

● High
 ● ? Unclear
 ● + Low

**Figura 3.** Resumen de calidad metodológica: juicios de los revisores sobre cada ítem de calidad metodológica para cada estudio incluido.

## HALLAZGOS

En el apartado “Características de los estudios y evaluación detallada de la calidad de los estudios con la herramienta QUADAS-2” y en la Tabla 3 se encuentra una descripción detallada y un resumen de las características generales y resultados más importantes de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa respectivamente. De igual manera, en la Tabla 4 se muestra el resumen de resultados importantes de precisión diagnóstica para detección de NIC2+ de las pruebas evaluadas.

En relación a la prevalencia del VPH reportada, la más baja fue de Tailandia (3.4 %) <sup>21</sup> y la más alta en China (17.5 %) <sup>25</sup>, mientras que en Latinoamérica <sup>23</sup> fue de 14 % y en México, <sup>22</sup> de 11 %.

### *Algoritmo sin triage*

Hubo 3 estudios transversales (Sangrajrang<sup>21</sup>, Wang<sup>24</sup>, Wang<sup>25</sup>) con 1353 participantes que evaluaron el algoritmo sin triage para la detección de NIC2+. Dos estudios se elaboraron en China y uno en Tailandia. Dos estudios se realizaron en una población estrictamente de 30 años o más, y uno en una población de 18 años o más. Dos estudios se publicaron en el 2019 y uno en 2017. La sensibilidad del algoritmo sin triage varió entre 67.4 % y 97.1 %, y la especificidad osciló entre 83.3 % y 97.1 %.

Respecto del algoritmo sin triage para la detección de NIC3+, solo hubo un estudio transversal (Wang<sup>24</sup>) el cual reportó una sensibilidad que varió entre 87 % a 95.7 % y la especificidad entre 84.4 % y 86.7 %.

### *Algoritmo de triage con IVAA*

Hubo 5 estudios transversales (Wang<sup>25</sup>, Wang<sup>24</sup>, Muwonge<sup>19</sup>, Murillo<sup>18</sup>, Baena<sup>12</sup>) con 9489 participantes que evaluaron el algoritmo de triage con IVAA para la detección de NIC2+. Dos estudios se elaboraron en China, y uno en India, Colombia y Latinoamérica. Tres estudios se realizaron en una población estrictamente mayor o igual a 30 años, uno en mayor o igual a 18 años y otro de mayor o igual a 25 años. El primer estudio se publicó en 2014, y la mayoría se publicó entre 2017 y 2022. La sensibilidad del algoritmo de triage con IVAA varió del 30.9 % a 83.5 % y la especificidad osciló entre 72 % y 99.2 %.

En relación al algoritmo de triage con IVAA para la detección de NIC3+, hubo cuatro estudios transversales (Wang<sup>24</sup>, Muwonge<sup>19</sup>, Murillo<sup>18</sup>, Baena<sup>12</sup>) que reportaron una sensibilidad que varió entre 52.2 % a 84.5 % y la especificidad entre 72 % y 98.8 %.

### *Algoritmo de triage con citología (CBL y CC)*

Hubo 7 estudios transversales (Isidean<sup>17</sup>, Murillo<sup>18</sup>, Muwonge<sup>19</sup>, Chatzistamatiou<sup>14</sup>, Sangrajrang<sup>21</sup>, Torres-Ibarra<sup>22</sup>, Wang<sup>24</sup>) y uno de cohorte (Rijkaart<sup>20</sup>) con 15,749 participantes que evaluaron el algoritmo de triage con citología (incluyendo CBL y CC) para la detección de NIC2+; cuatro evaluaron CBL (Isidean<sup>17</sup>, Murillo<sup>18</sup>, Muwonge<sup>19</sup>, Rijkaart<sup>20</sup>) y cuatro CC (Chatzistamatiou<sup>14</sup>, Sangrajrang<sup>21</sup>, Torres-Ibarra<sup>22</sup>, Wang<sup>24</sup>). Se elaboró un estudio en cada uno de los siguientes países: Grecia, Canadá, Colombia, India, Países Bajos, Tailandia, México y China. Seis estudios se realizaron en una población estrictamente de 30 años o más y dos en una población de 25 años o más. El primer estudio se publicó en 2011, y la mayoría se publicó entre 2017 y 2021. La sensibilidad del algoritmo de triage con citología varió del 42.9 % a 92.6 %, con CBL del 42.9 % a 92.6 % y con CC del 47.8 % a 78.5 %; mientras que la especificidad osciló entre 66 % y 100 %, 74 % y 100 %, y 66 % y 89.1 %, respectivamente.

Referente al algoritmo de triage con citología (CBL y CC) para la detección de NIC3+, hubo cuatro estudios transversales (Wang<sup>24</sup>, Muwonge<sup>19</sup>, Torres-Ibarra<sup>22</sup>, Murillo<sup>18</sup>) y una cohorte (Rijkaart<sup>20</sup>) que reportaron una sensibilidad que varió entre 44 % a 91.3 % y una especificidad entre 65 % y 93.5 %.

### *Algoritmo de triage con genotipificación del VPH 16/18*

Hubo 6 estudios (4 transversales [Zhang<sup>26</sup>, Torres-Ibarra<sup>22</sup>, Gustinucci<sup>16</sup>, Chatzistamatiou<sup>14</sup>], un ensayo clínico [Isidean<sup>17</sup>] y una cohorte [Rijkaart<sup>20</sup>]) con 16,716 participantes que evaluaron el algoritmo de triage con genotipificación del VPH 16/18 para la detección de NIC2+. Se elaboró un estudio en cada uno de los siguientes países: Grecia, Italia, Canadá, Países Bajos, México y China. Tres estudios se realizaron en una población estrictamente de 30 años o más, dos en una población de 25 años o más y uno en 35 años o más. El primer estudio se publicó en 2011, y la mayoría se publicaron entre 2016 y 2022. La sensibilidad del algoritmo de triage con genotipificación del VPH 16/18 varió del 48.3 % a 82.6 %, mientras que la especificidad osciló entre 47.8 % y 93 %.

Respecto del algoritmo de triage con genotipificación del VPH 16/18 para la detección de NIC3+, hubo tres estudios transversales (Zhang<sup>26</sup>, Torres-Ibarra<sup>22</sup>, Gustinucci<sup>16</sup>) y una cohorte (Rijkaart<sup>20</sup>) que reportaron una sensibilidad que varió entre 50.8 % a 92.1 % y la especificidad entre 46.1 % y 72.5 %.

**Tabla 3. Síntesis cualitativa: resumen de las características generales y resultados más relevantes de los estudios incluidos.**

Estudio <sup>No. de referencia</sup> (País)	Tipo de estudio	No. Mujeres VPH+	Edad (años)	Pruebas índice	Prueba de referencia	Resultados de interés: reportados con (IC del 95 %) (se reportan otros relevantes cuando no se encuentran los principales)					
						Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Incidencia	Prevalencia
Baena A, 2022 <sup>12</sup> (Latinoamérica)	Transversal	3142	30 a 64	IVAA	Histología	NIC3+: 84.5 (80.1-88.0)  NIC2+: 82.0 (78.6-85.0)	<NIC2: 58.6 (56.7-60.5)	NIC3+: 20.6 (18.5- 22.8, p=.340)  NIC2+: 29.9 (27.7- 4.26, p=.137)	NIC3+: 3.3 (2.49- 4.26, p=.385)  NIC2+: 6.2 (5.12- 7.47, p=.324)	NR	NR
Bao H, 2021 <sup>13</sup> (China)	Retrospectivo	24,251	35 a 64	CBL (umbral ASCUS+)	Histología	Tasa de falsos positivos (%): NIC1+ 1.3 % y NIC2+ 1.5 % Tasa de verdaderos positivos (%): NIC1+ 33.8 y NIC2+ 20.6 Disminuyó el VPN respecto citología sola (RR 0.89 y 0.87)				Se encontró NIC1 (n=623), NIC2+ (n=859) y cáncer (n=103)	NR
Chatzistamatiou K, 2016 <sup>14</sup> (Grecia)	Transversal	4009	25 a 55	Colposcopia: necesarias 10 colposcopias para detectar 1 caso de NIC2+.	Histología	NIC2+: 100 (91.3- 100 %)	NIC2+: 0.93	NR	3.13	NR	NR
				Citología refleja (umbral ASCUS+): necesarias 4.4 colposcopias para detectar 1 caso de NIC2+.		NIC2+: 53.7	NIC2+: 1.01	NR	0.61		
				Genotipificación 16/18: necesarias 5 colposcopias para detectar 1 caso de NIC2+.		NIC2+: 58.5	NIC2+: 1.01	NR	0.81		
Dang L, 2022 <sup>15</sup> (China)	Ensayo clínico aleatorizado	1949	35 a 64	IVAA/IVYL  CBL (umbral ASCUS+)  Colposcopia	Histología	La tasa de detección para NIC2+ fue superior en la colposcopia directa y CBL en comparación con IVAA/IVYL en el acumulado de resultados (medición basal y seguimiento de 24 meses): <ul style="list-style-type: none"><li>IVAA/IVYL versus Colposcopia directa: RR 0.46 (0.28-0.75)</li><li>IVAA/IVYL versus Citología de base líquida: RR 0.50 (0.27-0.94)</li><li>CBL versus colposcopia directa: RR 0.93 (0.56-1.55)</li></ul> La tasa de detección para NIC3+ fue superior en la colposcopia directa y CBL en comparación con IVAA/IVYL en el acumulado de resultados (medición basal y seguimiento de 24 meses): <ul style="list-style-type: none"><li>IVAA/IVYL versus Colposcopia directa: RR 0.21 (IC del 95 %: 0.09-0.49)</li><li>IVAA/IVYL versus Citología de base líquida: RR 0.39 (IC del 95 %: 0.13-1.17)</li><li>CBL versus colposcopia directa: RR 0.55 (IC del 95 %: 0.25-1.23)</li></ul>				VPH: 12.7%	

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TAMIZAJE  
(CON O SIN TRIAGE) PARA EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO EN MÉXICO

<b>Gustinucci D, 2022<sup>16</sup></b> <b>(Italia)</b>	Transversal	4757	35 a 64	CBL (umbral LSIL y ASC-H/HSIL+)	Histología	NIC2+ -LSIL+ 61.5 (57.6-65.4)  -ASC-H /HSIL+ 46.0 (42.0-50.0)  NIC3+ -LSIL+ 67.9 (62.7-72.9)  -ASC-H /HSIL+ 58.4 (53.0-63.8)	NIC2+ -LSIL+ 82.3 (81.0-83.4)  -ASC-H /HSIL+ 97.9 (97.4-98.3)	NIC2+ -LSIL+ 35.1 (32.1-38.2 %)  -ASC-H /HSIL+ 70.8 (65.8-75.5)  NIC3+ -LSIL+ 21.1 (18.6-23.9)  -ASC-H /HSIL+ 49.3 (44.0-54.6)	NR	NR	VPH: 6.8 %
				Genotipificación 16/18		NIC2+ 48.3 (44.4-52.3)  NIC3+ 50.8 (45.2-56.0)	NIC2+ 78.1 (76.8-79.4)	NIC2+ 25.3 (22.9-27.9 %)  NIC3+ 56.0 (50.4-61.2 %)	NR		
<b>Isidean SD, 2021<sup>17</sup></b> <b>(Canadá)</b>	Ensayo clínico	614	30 a 69	Citología convencional (umbral ASCUS+)	Histología Colposcopia	NIC2+ ASCUS+ 47.8 (35.4-60.3)  LSIL+ 32.8 (21.9-45.4)	NIC2+ ASCUS+ 84.5 (80.9-87.6)  LSIL+ 93.6 (91.0-95.6)	NIC2+ ASCUS+ 29.9 (21.4-39.5)  LSIL+ 41.5 (28.1-55.9)	NIC2+ ASCUS+ 7.9 (5.6-10.8)  LSIL+ 9.1 (6.7-11.9)	NR	VPH: 6.1 %
				Genotipificación 16/18		NIC2+ 64.1 (51.1-75.7)	NIC2+ 77.2 (72.7-81.3)	NIC2+ 31.5 (23.7-40.3)	NIC2+ 7.1 (4.6-10.5)		
<b>Murillo R, 2021<sup>18</sup></b> <b>(Colombia)</b>	Transversal	1789	30 a 65	Citología convencional (umbral ASCUS+)	Histología Colposcopia	NIC2+ 0.74 (0.65-0.82)  NIC3+ 0.77 (0.66-0.86)	NIC2+ 0.66 (0.63-0.68)  NIC3+ 0.65 (0.63-0.68)	NIC2+ 0.16 (0.13-0.19)  NIC3+ 0.11 (0.08-0.14)	NIC2+ 0.03 (0.02-0.05)  NIC3+ 0.02 (0.01-0.03)	NR	VPH: 11 %
				IVAA		NIC2+ 0.58 (0.46-0.69)  NIC3+ 0.62 (0.48-0.75)	NIC2+ 0.72 (0.69-0.75)  NIC3+ 0.72 (0.69-0.75)	NIC2+ 0.15 (0.11-0.19)  NIC3+ 0.11 (0.07-0.14)	NIC2+ 0.05 (0.03-0.07)  NIC3+ 0.03 (0.02-0.04)		
<b>Muwonge R, 2014<sup>19</sup></b> <b>(India)</b>	Datos de 2 estudios transversales y un ensayo	3379	Transversales: 25 a 59	Citología convencional (umbral ASCUS+)	Histología Colposcopia	NICs 64.6 (60.9-68.2)  NIC2 78.5 (70.6-85.1)  NIC3 87.8	NR	NR	NR	Se detectaron 670 NICs (377: NIC1; 121: NIC2; 172: NIC3)	VPH: 9.6 %

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TAMIZAJE  
(CON O SIN TRIAGE) PARA EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO EN MÉXICO

	aleatorizado por conglomerados		Ensayo: 30 a 59	IVAA		(82.3–92.0)					
						NICs 74.0 (70.6–77.2)	NR	NR	NR		
						NIC2 83.5 (76.1–89.3)					
						NIC3 80.8 (74.4–86.2)					
<b>Rijkaart DC, 2011<sup>20</sup></b> <b>(Países Bajos)</b>	Cohorte	1021	30 a 60	Citología convencional (umbral ASCUS+*)	Histología Colposcopia	NIC3+ 70.6 (62.7–77.4)	NIC3+ 85.6 (82.8–88.1)	NIC3+ 42.2 (36.6–48.0)	NIC3+ 95.1 (93.0–96.7)	NR	NR
						NIC2+ 62.7 (56.2–68.8)	NIC2+ 89.1 (86.4–91.4)	NIC2+ 60.3 (54.5–65.8)	NIC2+ 90.1 (87.3–92.3)		
				Genotipificación 16/18		NIC3+ 65.4 (57.4–72.7)	NIC3+ 72.5 (69.0–75.8)	NIC3+ 26.1 (21.4–31.4)	NIC3+ 93.4 (91.0–95.2)		
						NIC2+ 58.6 (52.1–64.9)	NIC2+ 74.5 (70.8–77.8)	NIC2+ 37.6 (32.2–43.3)	NIC2+ 87.3 (84.2–89.9)		
<b>Sangrajrang 2019<sup>21</sup></b> <b>(Tailandia)</b>	S, Transversal	174	30 a 60	Sin triage	Histología Colposcopia	67.4 (26.5–99.9)	97.1 (96.4–97.7)	12.1 (7.6–17.9)	NR	NR	VPH: 3.4 % NIC2: 0.6 % (IC del 95 %: 0.3-1.4)
				CBL (umbral ASCUS)		64.4 (24.7–99.7)	98.8 (98.3–99.1)	19.0 (11.0–29.4)	NR		
<b>Torres-Ibarra 2019<sup>22</sup></b> <b>(México)</b>	L, Transversal	4051	30 a 64	CBL (umbral ASCUS+)	Histología Colposcopia	NIC2+ 42.9 (34.1-52.0)	NIC2+ 74.0 (71.2-76.6)	NIC2+ 16.9 (12.9-21.4)	NIC2+ 91.3 (89.2-93.1)	NR	VPH: 11.2 %
						NIC3+ 44.0 (33.2-55.3)	NIC3+ 73.4 (70.6-76.0)	NIC3+ 11.6 (8.3-15.6)	NIC3+ 94.3 (92.5-95.8)		
				Genotipificación 16/18		NIC2+ 58.3 (49.1-67.0)	NIC2+ 54.4 (51.3-57.5)	NIC2+ 13.6 (10.9-16.8)	NIC2+ 91.4 (88.8-93.5)		
						NIC3+ 60.0 (48.8-70.5)	NIC3+ 54.1 (51.0-57.1)	NIC3+ 9.4 (7.1-12.2)	NIC3+ 94.5 (92.3-96.1)		
<b>Valls J, 2023<sup>23</sup></b> <b>(Latinoamérica)</b>	Transversal	5985	30 a 64	Colposcopia (n=4499)	Histología	NIC3+ 91.2 (88.9–93.2)	NIC2 50.1 (48.5–51.8)	NIC3+ 23.1 (21.6–24.8)	NR	NR	VPH: 14.1 %
						NIC2+ 90.4 (88.4–92.2)	NIC3 47.1 (45.5–48.7)				

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TAMIZAJE  
(CON O SIN TRIAGE) PARA EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO EN MÉXICO

<b>Wang M, 2017<sup>24</sup></b> <b>(China)</b>	Transversal	328 (prueba careHPV)  384 (ensayo HC2)	30 a 54	Sin triage	Histología Colposcopia	careHPV: NIC2+ 83.8 (73.3–90.7) NIC3+ 87.0 (67.9–95.5)  Ensayo HC2: NIC2+ 97.1 (89.9–99.2) NIC3+ 95.7 (79.0–99.2)	careHPV: NIC2+ 88.1 (86.7–89.3) NIC3+ 86.7 (85.2–88.0)  Ensayo HC2: NIC2+ 86.0 (84.5–87.4) NIC3+ 84.4 (82.8–85.8)	careHPV: NIC2+ 17.4 (13.7–21.9) NIC3+ 6.1 (4.0–9.2)  Ensayo HC2: NIC2+ 17.2 (13.7–21.3) NIC3+ 5.7 (3.8–8.5)	careHPV: NIC2+ 99.5 (99.0–99.7) NIC3+ 99.9 (99.6–99.9)  Ensayo HC2: NIC2+ 99.9 (99.6–100) NIC3+ 99.9 (99.7–100)	NR	VPH con prueba careHPV: 14 %  VPH con ensayo HC2: 16.4 %
				CBL (umbral ASCUS+)		careHPV: NIC2+ 80.9 (70.0–88.5) NIC3+ 82.6 (62.9–93.0)  Ensayo HC2: NIC2+ 92.6 (83.9–96.8) NIC3+ 91.3 (73.2–97.6)	careHPV: NIC2+ 95.0 (94.0–95.8) NIC3+ 93.5 (92.4–94.5)  Ensayo HC2: NIC2+ 94.4 (93.3–95.2) NIC3+ 92.7 (91.5–93.6)	careHPV: NIC2+ 32.5 (25.9–39.9) NIC3+ 11.2 (7.3–16.9)  Ensayo HC2: NIC2+ 33.0 (26.7–39.9) NIC3+ 11.0 (7.3–16.2)	careHPV: NIC2+ 99.4 (99.0–99.6) NIC3+ 99.8 (99.5–99.9)  Ensayo HC2: NIC2+ 99.8 (99.5–99.9) NIC3+ 99.9 (99.7–100)		
				IVAA		careHPV: NIC2+ 30.9 (21.2–42.6) NIC3+ 52.2 (33.0–70.8)  Ensayo HC2: NIC2+ 38.2 (27.6–50.1) NIC3+ 56.5 (36.8–74.4)	careHPV: NIC2+ 99.2 (98.7–99.5) NIC3+ 98.8 (98.3–99.2)  Ensayo HC2: NIC2+ 99.0 (98.5–99.0) NIC3+ 98.5 (97.9–98.9)	careHPV: NIC2+ 52.5 (37.5–67.1) NIC3+ 30.0 (18.1–45.4)  Ensayo HC2: NIC2+ 54.2 (40.3–67.4) NIC3+ 27.1 (16.6–41.0)	careHPV: NIC2+ 98.0 (97.3–98.5) NIC3+ 99.5 (99.1–99.7)  Ensayo HC2: NIC2+ 98.2 (97.5–98.6) NIC3+ 99.6 (99.2–99.8)		
<b>Wang MZ, 2019<sup>25</sup></b> <b>(China)</b>	Transversal	467	≥18	Sin triage	Histología	NIC2+ 89.7 (73.6–96.4)	NIC2+ 83.3 (81.8–84.7)	NIC2+ 5.6 (3.8–8)	NIC2+ 99.9 (99.6–100)	NIC1: 0.9 % NIC2+: 1.0 %	VPH: 17.5 %
				IVAA		NIC2+ 41.1 (25.5 a 59.3)	NIC2+ 95.4 (94.5 a 96.1)	NIC2+ 9 (5.2 a 15)	NIC2+ 99.3 (98.9 a 99.6)		

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TAMIZAJE  
(CON O SIN TRIAGE) PARA EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO EN MÉXICO

<b>Zhang Q, 2017<sup>26</sup> (China)</b>	Transversal	2264	≥25	Genotipificación 16/18	Histología	NIC2+ 82.68 (80.99-84.37)  NIC3+ 92.12 (90.91-93.33)	NIC2+ 47.87 (45.63-50.11)  NIC3+ 46.15 (43.92-48.38)	NIC2+ 30.16 (28.10-32.22)  NIC3+ 19.75 (17.97-21.53)	NIC2+ 91.03 (89.74-92.32)  NIC3+ 97.60 (96.91-98.29)	NR	NR
---	-------------	------	-----	------------------------	------------	--	--	--	--	----	----

\*El umbral referido en el estudio de Rijkaart<sup>20</sup>, es BMD (displasia leve o límite) el cual corresponde a ASCUS+ en la clasificación de Bethesda de 2001. Abreviaturas: +, significa un grado peor o superior; IC, intervalo de confianza; VPP, valor predictivo positivo; VPN; valor predictivo negativo; ASCUS, células escamosas atípicas de significado indeterminado; CBL, citología de base líquida; VPH, virus del papiloma humano, VPH-AR, virus del papiloma humano de alto riesgo; HSIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LSIL, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; ASC-H, células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado; NIC, neoplasia intraepitelial cervical; NR, no reportado; IVAA, inspección visual con ácido acético; IVYL, inspección visual con yodo Lugol.



### Algoritmo de triage con colposcopia

Hubo 2 estudios transversales (Chatzistamatiou<sup>14</sup>, Valls<sup>23</sup>) con 9994 participantes que evaluaron el algoritmo de triage con colposcopia para la detección de NIC2+. Un estudio se elaboró en Grecia y otro en Latinoamérica. Un estudio se realizó en una población estrictamente de 30 años o más y otro de una población de 25 años o más. Un estudio se publicó en 2016 y otro en 2023. La sensibilidad del algoritmo de triage con colposcopia varió del 90.4 % a 100 % y la especificidad osciló entre 50.1 % y 93 %.

En relación al algoritmo de triage con colposcopia para la detección de NIC3+, solo hubo un estudio transversal (Valls<sup>23</sup>) el cual reportó una sensibilidad de 91.2 % (IC del 95 %: 88.9 % a 93.2 %) y una especificidad de 47.1% (IC del 95 %: 45.5 % a 48.7 %).

**Tabla 4. Resumen de la precisión diagnóstica de los algoritmos de tamizaje con o sin triage para la detección de NIC2+.**

Prueba de triage	No. de estudios	No. de participantes	Rango (Mínimo y máximo %)	
			Sensibilidad	Especificidad
Sin triage	3	1353	67.4 a 97.1	83.3 a 97.1
IVAA	5	9489	30.9 a 83.5	72 a 99.2
Citología (CBL y CC)	8	15749	42.9 a 92.6	66 a 100
CBL	4	8946	42.9 a 92.6	74 a 100
CC	4	6803	47.8 a 78.5	66 a 89.1
Genotipificación del VPH 16/18	6	16716	48.3 a 82.6	47.8 a 100
Colposcopia	2	9994	90.4 a 100	50.1 a 93

Abreviaturas: NIC2+, neoplasia intraepitelial cervical de grado o mayor; IVAA, inspección visual con ácido acético; CBL, citología de base líquida; CC, citología convencional; VPH, virus del papiloma humano.

En la síntesis cualitativa se incluyeron dos estudios (Bao<sup>13</sup>, Dang<sup>15</sup>) que reportaron los siguientes resultados importantes de mencionar:

- Tasa de falsos positivos (%): NIC1+ 1.3 % y NIC2+ 1.5 %
- Tasa de verdaderos positivos (%): NIC1+ 33.8 y NIC2+ 20.6.
- La tasa de detección para NIC2+ fue superior en la colposcopia directa y CBL en comparación con IVAA/IVYL en el acumulado de resultados (medición basal y seguimiento de 24 meses):
  - IVAA/IVYL versus colposcopia directa: RR 0.46 (0.28-0.75)
  - IVAA/IVYL versus CBL: RR 0.50 (0.27-0.94)
  - CBL versus colposcopia directa: RR 0.93 (0.56-1.55)
- La tasa de detección para NIC3+ fue superior en la colposcopia directa y CBL en comparación con IVAA/IVYL en el acumulado de resultados (medición basal y seguimiento de 24 meses):
  - IVAA/IVYL versus Colposcopia directa: RR 0.21 (IC del 95 %: 0.09-0.49)
  - IVAA/IVYL versus CBL: RR 0.39 (IC del 95 %: 0.13-1.17)
  - CBL versus colposcopia directa: RR 0.55 (IC del 95 %: 0.25-1.23)

## DISCUSIÓN

---

Se llevaron a cabo dos protocolos de búsqueda exhaustivos, mediante los cuales no se identificaron estudios primarios o secundarios que permitieran realizar el análisis estadístico correspondiente para determinar si existen o no diferencias significativas en la precisión diagnóstica y/o impacto clínico de la estrategia de tamizaje sin triage versus las estrategias de tamizaje con triage (CBL, IVAA, genotipificación del VPH 16/18, y colposcopia).

Por tal motivo, solo se realizó una síntesis cualitativa que incluyó 15 estudios, la mayoría transversales, que muestran rangos muy amplios en la precisión diagnóstica de todas las estrategias de tamizaje evaluadas para la detección de NIC2+ y NIC3+, siendo la estrategia de triage con colposcopia la de menor variación y los más altos valores de sensibilidad (90 % a 100 %); mientras que, en relación a la especificidad, la estrategia sin triage tuvo la menor variación (72 % a 99 %), y las estrategias de triage con citología (66 % a 100 %) e IVAA (72 % a 99 %) tuvieron los valores más altos. Sin embargo, principalmente por el sesgo de verificación, que puede conducir a sesgos en la estimación de la precisión diagnóstica de las pruebas evaluadas, estos resultados se deben tomar con reserva. Además, los resultados heterogéneos sugieren que las estrategias de tamizaje evaluadas no obtienen el mismo efecto cada vez que se utilizan, lo cual puede deberse a diferencias en las características de las pruebas índice o prueba de referencia (por ejemplo, variación en la capacitación y/o interpretación de la colposcopia e histología), así como al sesgo de verificación.

Actualmente, en nuestro país se recomienda utilizar para el tamizaje primario una prueba de detección del VPH para la prevención del CCU, la cual, en los casos positivos, puede ir acompañada o no de una prueba de triage (IVAA, citología o genotipificación del VPH 16/18). Considerando que los beneficios, daños y costos programáticos de las opciones de triage son similares, la elección del método de triage dependerá de la viabilidad, capacitación, garantía de la calidad del programa y recursos disponibles en el país.<sup>27</sup> Dicha recomendación coincide con los resultados obtenidos en la presente evaluación clínica, puesto que no existen los estudios primarios o secundarios suficientes que hayan evaluado la estrategia de tamizaje sin triage versus las estrategias con triage (específicamente IVAA, citología cervical, genotipificación del VPH 16/18, y colposcopia) que permitan establecer la superioridad de alguna de ellas. De igual manera, es importante precisar que no existe una estandarización a nivel internacional respecto a este tema, por lo que las recomendaciones emitidas en diversos países y organizaciones son muy variadas (ver Apéndice 4).<sup>7, 28-37</sup>

En este sentido, sería recomendable realizar un estudio de la vida real en mujeres sanas mexicanas en el que se evalúe todas estas estrategias de tamizaje (con o sin triage) que permita determinar cuál es la más efectiva y segura para detectar lesiones precancerosas y, por tanto, prevenir el CCU. Es importante reiterar que, a pesar de que se ha determinado con evidencia de moderada a alta calidad que la prueba de detección del VPH como tamizaje primario es la estrategia más sensible y, posiblemente, con un impacto financiero asequible para las instituciones que conforman el Sector de Salud Público,<sup>38-39</sup> existe la incertidumbre de que la alta tasa de falsos positivos asociada a ésta

redunde en mayores costos para las instituciones por sobretratamiento y riesgos innecesarios en mujeres sanas cuando se elige la estrategia sin triage comparada con los costos de la estrategia con triage que podría disminuir el costo asociado a los sobretratamientos y exceso de referencias para la realización de colposcopias.

En este aspecto, el grupo de trabajo de la International Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>40</sup> y de la OMS<sup>7</sup>, realizaron cada uno una revisión sistemática de este tema con las cuales concluyeron que la elección de la estrategia de tamizaje para la prevención del CCU depende de factores locales, como el riesgo basal, recursos disponibles, calidad de las pruebas, entre otros. Incluso, la OMS modeló matemáticamente los resultados y encontró que puede haber reducciones similares en el CCU y las muertes relacionadas con la detección del ADN del VPH como prueba de detección primaria, ya sea en un enfoque de “detecta y trata” (sin triage) o en un enfoque de “detecta, clasifica y trata” (con triage). No se utilizaron estas revisiones sistemáticas para el objetivo del presente trabajo, ya que sus criterios de selección de estudios primarios fueron diferentes a los nuestros y, además, no están publicadas de forma independiente a la fuente primaria (la de la IARC en un libro y la de la OMS en la guía de práctica clínica). En relación al estudio de evaluación económica, no se pudo llevar a cabo en este trabajo derivado de los resultados obtenidos en la evaluación clínica, lo cual coincide con lo reportado por la OMS ya que solo realizaron un modelo matemático (ver Apéndice 5).

Dentro de las fortalezas de esta evaluación clínica podemos destacar las siguientes: 1) es una revisión sistemática de prueba diagnóstica de alta calidad acorde a la Colaboración del Grupo Cochrane incluyendo la evaluación crítica de los estudios primarios con la herramienta QUADAS-2, 2) se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia que incluyó población mexicana, 3) se revisaron datos de todas las pruebas índice seleccionadas para este trabajo, y 4) se refuerza la recomendación emitida actualmente para la práctica clínica en relación a las pruebas de tamizaje con o sin triage para prevenir el CCU en nuestro país.

Sin embargo, nuestro estudio también tiene algunas limitaciones de las cuales se pueden mencionar las siguientes: 1) no se identificaron estudios “head to head” que comparen la estrategia de tamizaje sin triage versus las estrategias con triage seleccionadas que permitiera realizar un análisis estadístico para determinar diferencias clínica o estadísticamente significativas entre ellas, 2) la mayoría de estudios incluidos en la síntesis cualitativa tienen sesgo de verificación, 3) no se hizo una diferenciación y presentación de resultados por subgrupos entre las distintas marcas de las pruebas que se utilizaron para detectar el VPH como tamizaje primario, 4) no se pudo llevar a cabo un estudio de evaluación económica, y 5) no se realizaron los perfiles de evidencia con el sistema GRADE por la falta de resultados de precisión diagnóstica globales.

## CONCLUSIÓN DE AUTORES

---

La evaluación clínica realizada muestra una tendencia a favor del uso de la colposcopia como estrategia de tamizaje con triage en mujeres sanas mayores a 30 años de edad con una prueba del VPH positiva ya que mejora la sensibilidad y especificidad.

Sin embargo, derivado de que no se pudo llevar a cabo un análisis estadístico con los estudios seleccionados ni se identificó un estudio individual que evaluará todas las estrategias de tamizaje de interés, los resultados heterogéneos descritos de las estrategias de tamizaje evaluadas sugieren que no hay diferencias entre ellas por lo que la elección de alguna dependerá de la viabilidad, la capacitación, la garantía de la calidad del programa y los recursos disponibles de cada país. Por tanto, lo ideal es impulsar la realización de un estudio en nuestro contexto que nos permita definir cuál es la estrategia más costo-efectiva y segura en México, que puede contribuir a hacer un uso más eficiente y racional de los recursos disponibles destinados para este problema de salud pública.

En este sentido, en tanto no haya la evidencia que favorezca a alguna de las estrategias de tamizaje con o sin triage, es importante adoptar las medidas necesarias que permitan implementar la mejor política de salud pública, acorde a las características locales de cada lugar de nuestro país con la intención de coadyuvar en la prevención y, por ende, eliminación y reducción de la morbi-mortalidad asociada al CCU.

## REFERENCIAS

---

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer cervicouterino [Internet]. Ginebra: OMS; 2023. [Citado el 22 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. The Global Cancer Observatory (GCO). Mexico, Source: Globocan 2020 [Internet]. France: GCO; 2021 [Citado 22 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
3. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases Report, Mexico [Internet]. Barcelona: ICO/IARC and HPV Information Centre; 2023 [Citado 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/MEX.pdf?t=1562771716751>
4. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*. 2018;10(12).
5. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Aug. (Evidence Synthesis, No. 158.) Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526306/>

6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública [Internet] Ginebra: OMS; 2022. [Citado el 22 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/359000>.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. [Internet]. Ginebra: OMS; 2021. [Citado el 22 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>
8. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 2.0 (updated July 2023). Cochrane, 2023. Available from <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current>.
9. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(8):Cd008587.
10. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-36.
11. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. Evid actual pract ambul [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado 29 de noviembre de 2023];18(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6341>
12. Baena A, Mesher D, Salgado Y, Martínez S, Villalba GR, Amarilla ML, et al. Performance of visual inspection of the cervix with acetic acid (VIA) for triage of HPV screen-positive women: results from the ESTAMPA study. Int J Cancer. 2023;152(8):1581-92.
13. Bao H, Ma L, Zhao Y, Song B, Di J, Wang L, et al. Age-specific effectiveness of primary human papillomavirus screening versus cytology in a cervical cancer screening program: a nationwide cross-sectional study. Cancer Commun (Lond). 2022;42(3):191-204.
14. Chatzistamatiou K, Moysiadis T, Moschaki V, Panteleris N, Agorastos T. Comparison of cytology, HPV DNA testing and HPV 16/18 genotyping alone or combined targeting to the more balanced methodology for cervical cancer screening. Gynecol Oncol. 2016;142(1):120-7.
15. Dang L, Kong L, Zhao Y, Dai Y, Ma L, Wei L, et al. Evaluation of triage strategies for high-risk human papillomavirus-positive women in cervical cancer screening: A multicenter randomized controlled trial in different resource settings in China. Chin J Cancer Res. 2022;34(5):496-509.
16. Gustinucci D, Benevolo M, Cesarini E, Mancuso P, Passamonti B, Giaimo MD, et al. Accuracy of different triage strategies for human papillomavirus positivity in an Italian screening population. Int J Cancer. 2022;150(6):952-60.
17. Isidean SD, Mayrand MH, Ramanakumar AV, Rodrigues I, Ferenczy A, Ratnam S, et al. Comparison of Triage Strategies for HPV-Positive Women: Canadian Cervical Cancer Screening Trial Results. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(6):923-9.
18. Murillo R, Gamboa O, Hernández G, González M, Olejua P, Molano M, et al. Accuracy of combined molecular and morphology-based triage for HPV-positive women in routine cervical cancer screening services from Colombia. Prev Med. 2021;153:106801.
19. Muwonge R, Wesley RS, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Malvi SG, et al. Evaluation of cytology and visual triage of human papillomavirus-positive women in cervical cancer prevention in India. Int J Cancer. 2014;134(12):2902-9.
20. Rijkart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. Int J Cancer. 2012;130(3):602-10.

21. Sangrajang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *J Med Screen*. 2019;26(4):212-8.
22. Torres-Ibarra L, Cuzick J, Lorincz AT, Spiegelman D, Lazcano-Ponce E, Franco EL, et al. Comparison of HPV-16 and HPV-18 Genotyping and Cytological Testing as Triage Testing Within Human Papillomavirus-Based Screening in Mexico. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1915781.
23. Valls J, Baena A, Venegas G, Celis M, González M, Sosa C, et al. Performance of standardised colposcopy to detect cervical precancer and cancer for triage of women testing positive for human papillomavirus: results from the ESTAMPA multicentric screening study. *Lancet Glob Health*. 2023;11(3):e350-e60.
24. Wang M, Hu S, Zhao S, Zhang W, Pan Q, Zhang X, et al. Accuracy of triage strategies for human papillomavirus DNA-positive women in low-resource settings: A cross-sectional study in China. *Chin J Cancer Res*. 2017;29(6):496-509.
25. Wang MZ, Feng RM, Wang S, Duan XZ, Li D, Zhang X, et al. Clinical Performance of Human Papillomavirus Testing and Visual Inspection With Acetic Acid in Primary, Combination, and Sequential Cervical Cancer Screening in China. *Sex Transm Dis*. 2019;46(8):540-7.
26. Zhang Q, Zhao M, Cao D, Wei X, Wang L, Li Y, et al. Assessment of the effectiveness of HPV16/18 infection referred for colposcopy in cervical cancer screening in Northwest of China. *J Med Virol*. 2018;90(1):165-71.
27. Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino en primer y segundo nivel de atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de práctica clínica. México, CENETEC; 2018 [Consultada el 31 de agosto de 2023]. Disponible en: [www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-146-18/ER.pdf](http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-146-18/ER.pdf). Se encuentra en proceso de actualización en año 2023.
28. Willows K, Selk A, Auclair MH, Jim B, Jumah N, Nation J, Proctor L, Iazzi M, Bentley J. 2023 Canadian Colposcopy Guideline: A Risk-Based Approach to Management and Surveillance of Cervical Dysplasia. *Curr Oncol*. 2023 Jun 13;30(6):5738-5768. doi: 10.3390/curroncol30060431. PMID: 37366914; PMCID: PMC10297713.
29. Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud de El Salvador. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el tamizaje, detección y tratamiento de lesiones precancerosas del cuello uterino - Versión completa mayo de 2023. Consultada el 15 de agosto de 2023. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1437636/gpc\\_precancerosos-del-cuello-uterioversioncompleta.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1437636/gpc_precancerosos-del-cuello-uterioversioncompleta.pdf)
30. Carvalho, Carla Fabrine; Teixeira, Julio Cesar; Bragança, Joana Froes; Derchain, Sophie; Zeferino, Luiz Carlos; Vale, Diama Bhadra. Cervical Cancer Screening with HPV Testing: Updates on the Recommendation - Rastreamento do câncer do colo de útero com teste de HPV: Atualizações na recomendação - *Rev. bras. ginecol. obstet*;44(3): 264-271, Mar. 2022. Graf
31. Zeferino LC, Bastos JB, Vale DBAPD, Zanine RM, Melo YLMF, Primo WQSP, Corrêa FM, Val ICCD, Russomano F. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Jun;40(6):360-368. doi: 10.1055/s-0038-1657754. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29874685; PMCID: PMC10309354.
32. Shastri SS, Temin S, Almonte M, Basu P, Campos NG, Gravitt PE, Gupta V, Lombe DC, Murillo R, Nakisige C, Ogilvie G, Pinder LF, Poli UR, Qiao Y, Woo YL, Jeronimo J. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Update. *JCO Glob Oncol*. 2022 Sep;8:e2200217. doi: 10.1200/GO.22.00217. PMID: 36162041; PMCID: PMC9812449.

33. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, Guerra CE, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Kim JJ, Andrews KS, DeSantis CE, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Wender RC, Smith RA. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020 Sep; 70(5):321-346. doi: 10.3322/caac.21628. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32729638.
34. Perkins RB, Guido RL, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:29.
35. US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 Aug 21;320(7):674-686. doi: 10.1001/jama.2018.10897. PMID: 30140884.
36. Ministry of Health, Kenya. Kenya National Cancer Screening Guidelines. Nairobi, November 2018. Access: August 15 2023; Available in: <https://www.ncikenya.or.ke/documents/National-Cancer-Screening-Guidelines.pdf>
37. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262. PMID: 28881916.
38. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Mar;132(3):259-65. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.024. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26851054.
39. Evaluación clínica y análisis económico de las tecnologías para el tamizaje de las lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino: Evaluación de tecnologías para la salud. [Recurso electrónico] México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-detecnologias-para-la-salud> [Consulta 05/12/23].
40. IARC (2022). Cervical cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev*. 18:1-456. Available from: <https://publications.iarc.fr/604>.
41. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria Madrid: Díaz de Santos; 2001.

# CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS Y EVALUACIÓN DETALLADA DE LA CALIDAD CON LA HERRAMIENTA QUADAS-2

Baena A, 2022<sup>12</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	<p>El estudio de tamizaje multicéntrico se llevó a cabo en 12 centros ubicados en diferentes países de Latinoamérica, incluyendo Argentina, Colombia, Paraguay, Bolivia, Costa Rica, Honduras, México, Perú y Uruguay. La selección de las pacientes se realizó entre mayo de 2013 y diciembre de 2020, y el seguimiento durante 18 meses concluyó en julio de 2022.</p> <p>El objetivo principal de este estudio fue detectar lesiones precancerosas mediante la participación de personal de salud con diversos niveles de experiencia y entrenamiento.</p> <p>Para el tamizaje inicial, se utilizaron pruebas de VPH como el Digene HC2® High-Risk HPV DNA Test® y/o el COBAS 4800 HPV Test®, además de citología (con un umbral de ASCUS+ según la clasificación de Bethesda). Aquellas pacientes cuyos resultados fueran positivos en cualquiera de estos estudios fueron referidas a colposcopia, donde se realizaron biopsias de las lesiones acetoblanas observadas.</p> <p>En el estudio, se presentan los resultados de la prueba IVAA llevada a cabo antes de la colposcopia en 5 centros de estudio, específicamente en mujeres con prueba de VPH positiva.</p>
<b>Características y situación de los pacientes</b>	<p>Se llevó a cabo el tamizaje en mujeres de entre 30 y 64 años, residentes en el área de estudio y que dieron su consentimiento informado para participar en las pruebas. Se excluyeron aquellas pacientes con antecedentes de CCU, que hubieran recibido tratamiento por lesiones precancerosas en los últimos 6 meses, mujeres con histerectomía previa o que presentaran condiciones médicas graves preexistentes. En el caso de mujeres en período postparto, se pospuso el tamizaje hasta transcurridos 3 meses.</p>
<b>Pruebas índice</b>	<p>Inspección visual con ácido acético (IVAA). Personal capacitado (enfermera o doctor) siguiendo el protocolo estándar aplicó con hisopo de algodón una solución al 5 % de ácido acético sobre el cérvix y tras un minuto realizó la inspección. De acuerdo a la definición de la IARC, la prueba se considera negativa cuando las lesiones son insignificantes o no se observan lesiones acetoblanas en la zona de transformación y positiva cuando se identifiquen estas en la unión escamo-columnar de la zona de transformación o cercana al asa externa de la misma; o en casos de sospecha de cáncer si se observan lesiones sugestivas.</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Un colposcopista repite la IVAA describiendo los resultados como negativos, positivos con cambios menores o mayores o sospecha de cáncer, en caso de observar lesiones acetoblanas se toman 2-3 biopsias. Las mujeres con neoplasia intraepitelial grado 2 o más (NIC2+) fueron tratadas usualmente con escisión en asa grande de la zona de transformación (LLETZ). Aquellas pacientes con lesiones menores a NIC2+ continuaron a seguimiento a los 18 meses posterior al reclutamiento y se les repite la prueba de VPH; las pacientes negativas se les considero libres de enfermedad y las positivas fueron referidas a colposcopia con toma de biopsia y tratamiento en caso necesario. Ante la sospecha de cáncer durante la prueba de IVAA, el examinador discutió con el colposcopista; esto sin modificar el resultado de la IVAA.</p> <p>El estándar de referencia para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial grado 3 o más (NIC3+) se confirmó por histología.</p>
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>Se realizó tamizaje con citología y prueba de VPH, seguido de IVAA y en pacientes con NIC2+ continuaron a colposcopia. En el caso de pacientes con lesiones menores a NIC2+ regresaron a los 18 meses para una prueba de VPH.</p>



<b>Resultados</b>	<p>Se realizó el tamizaje inicial a 42,502 mujeres de las cuales se incluyeron para este estudio a 3142 mujeres que fueron positivas a VPH. La sensibilidad global de NIC3+ fue de 84.5 % (IC del 95 %: 80.1-88.0); para el subgrupo de mujeres &lt;50 años fue de 85.9 % (IC del 95 %: 81.2-89.5) y 78 % (IC del 95 %: 65.9-86.6) en &gt;50 años, p= .187.</p> <p>La sensibilidad global de NIC2+ fue de 82.0 % (IC del 95 %: 78.6-85.0); para mujeres &lt;50 años 84 % (IC del 95 %: 80.4-87.1) y mujeres &gt;50 73.0 % (IC del 95 %: 63.6-80.7), p= .14.</p> <p>Con una especificidad global para lesiones &lt;NIC2 de 58.6 % (IC del 95 %: 56.7-60.5), en mujeres &gt;50 años fue mayor con un 70.3 % (IC del 95 %: 66.8-73.5) en comparación con mujeres &lt;50 años 54.3 % (IC del 95 %: 52.1-56.5), p&lt;.001.</p> <p>Valores predictivos globales NIC2+: VPP 29.9 % (IC del 95 %: 27.7-32.3, p=.137) y VPN 6.2 % (IC del 95 %: 5.12-7.47, p=.324) y NIC3+: VPP 20.6 % (IC del 95 %: 18.5-22.8, p=.340) y VPN 3.3 % (IC del 95 %: 2.49-4.26, p=.385).</p> <p>La positividad de IVAA en la detección de lesiones precancerosas acorto a la mitad las pacientes mayores de 50 años referidas a colposcopia en un 53.2 % (IC del 95 %: 51.1-55.2) y redujo en dos tercios en aquellas mujeres mayores a 50 años en un 35.2 % (IC del 95 %: 31.9-38.6), p&lt;.001.</p> <p>No se menciona prevalencia ni incidencia.</p>
<b>Observaciones</b>	<p>Los examinadores del IVAA contaron con entrenamiento previo intensivo en 7 de los 8 (solo 1 recibió entrenamiento en campo), aun así, no se identificó a 3 de los 37 casos de cáncer; la variabilidad de IVAA fue alta, la sensibilidad para NIC3+ en un rango de 25-95 % y la especificidad de 45-94 % entre los examinadores de IVAA. Hubo pérdida de seguimiento a los 18 meses del 19 % de las pacientes; estas se les considero como pacientes libres de progresión.</p> <p>Financiamiento sin participación en el diseño, recolección de información, análisis, interpretación o escritura de agencias internacionales (IARC/ WHO; UNDP/UNFPA/UNICEF/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP/WHO), patrocinado por el programa World Health Organization (WHO); the Pan American Health Organization (PAHO); the National Cancer Institute (NCI) UH2/3 CA202730; the NCI Center for Global Health; the National Council for Science and Technology (CONACYT) from Paraguay; the National Cancer Institute of Colombia; and all local collaborative institutions).</p>

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Si
¿Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No
¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?	Alto riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	No
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si
¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?	Alto riesgo

**Bao H, 2021<sup>13</sup>**

<b>Muestreo de pacientes</b>	El estudio transversal se llevó a cabo dentro del programa nacional de tamizaje en áreas rurales de China. Se recopiló retrospectivamente información del tamizaje inicial realizado entre enero de 2015 y diciembre de 2017. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad, heterogeneidad y la identificación óptima de la prueba de triage en pacientes que resultaron positivas para el VPH, considerando los distintos grupos de edad. Se establecieron tres grupos distintos: uno que se sometió a tamizaje inicial mediante citología, y dos grupos que pasaron por tamizaje inicial con pruebas de VPH, uno de los cuales incluyó triage mediante citología y el otro triage a través de la genotipificación 16/18 del VPH junto con citología. Las pruebas de VPH utilizadas contaban con la aprobación de la Administración China de Alimentos y Medicamentos, entre las que se encontraban HybriBio®, LiferiverBIO® y Cobas 4800 HPV®. Aunque no se llevó a cabo un proceso de aleatorización, el muestreo se realizó a nivel nacional para garantizar la comparabilidad entre los distintos grupos analizados.
<b>Características y situación de los pacientes</b>	El estudio incluyó a mujeres con edades entre los 35 y 64 años. Se excluyeron aquellas pacientes con pruebas inadecuadas de detección de VPH o citologías, así como registros incompletos. El programa se enfocó en realizar tamizajes primarios en lugar de seguimientos, por lo tanto, se excluyó a las mujeres que tuvieron repetidos tamizajes primarios en los últimos 3 años posteriores a un tamizaje negativo.
<b>Pruebas índice</b>	Citología en base líquida y genotipificación VPH 16 /18 más citología en base líquida. La toma de muestras se llevó a cabo en hospitales maternos e infantiles después de enviar invitaciones a las mujeres. Las células cervicales se recolectaron utilizando un cepillo cervical y se colocaron en un medio líquido destinado para la citología, la prueba de VPH o una combinación de ambas pruebas. Estas muestras se procesaron en laboratorios locales ubicados en los sitios de tamizaje.

	Las mujeres que resultaron positivas para el VPH y cuyo triage de citología indicaba ASCUS+ según la clasificación de Bethesda de 2001 fueron remitidas a colposcopia para una evaluación más detallada. Es importante destacar que los citotécnicos que analizaron las muestras de citología no estuvieron cegados a los resultados de las mujeres que resultaron positivas para el VPH.
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	Las mujeres fueron referidas a colposcopia independientemente de la positividad del tamizaje inicial en caso de presentar lesiones anormales visibles o sangrado al contacto. Tanto la colposcopia como la histología se realizaron en centros especializados. Mujeres con NIC2+ fueron tratadas inmediatamente por lo cual no registraron los resultados individuales de NIC2 y NIC3. Aquellas con NIC1 o menos se les recomendó su seguimiento externo debido que el programa no cubría esto. La histología se consideró como el estándar de referencia.
<b>Flujo y tiempos</b>	Las pacientes que presentaron resultados positivos en la prueba de VPH y citología con ASCUS+ fueron remitidas a colposcopia. Aquellas pacientes que obtuvieron resultados negativos en esta evaluación fueron recomendadas para seguimiento a los 12 meses. Las mujeres fueron tratadas en caso de lesiones NIC2+. durante la colposcopia.
<b>Resultados</b>	El estudio incluyó a 1,160,981 mujeres, de las cuales 243,174 corresponde al grupo de la prueba VPH con triage de citología, 327,512 a citología y 590,295 a prueba de VPH con triage de genotipificación más citología. En el grupo de interés de tamizaje con prueba de VPH con triage con citología, resultaron positivas a VPH un total de 24,251 (10 %) mujeres y el triage con citología (ASCUS+) detectó a 5256 (2.1 %) mujeres. Asistieron a colposcopia n=4681 y hubo pérdida de n=575. Se encontró NIC1 (n=623), NIC2+ (n=859) y cáncer (n=103). Valores de precisión diagnóstica: tasa de falsos positivos (%): NIC 1+ 1.3 % y NIC2+ 1.5 %, $p \leq .001$ y tasa de verdaderos positivos (%): NIC1+ 33.8 y NIC2+ 20.6, $p \leq .001$ . Existió pérdida de resultados de 420 mujeres en el grupo mencionado. Los valores de VPN de NIC2+ se redujeron en un 50 % en las mujeres con prueba de VPH y triage de citología en comparación con tamizaje de citología en mujeres de 45 a 54 años. El VPP en mujeres de NIC2+ en mujeres entre 55 a 64 años para la comparación prueba de VPH más citología versus citología incremento sin significancia estadística ( $p=.098$ ), pero la reducción de VPN fue significativa (RR 0.61, IC del 95 %: 0.39-0.94, $p=.024$ ).
<b>Observaciones</b>	En este estudio el tamizaje con prueba de VPH y citología obtuvo una detección de NIC2+ similar a citología (RR 0.99 y 1.09 respectivamente), sin embargo, disminuyó las colposcopias (RR 0.56 y 0.49 respectivamente) y VPN (RR 0.89 y 0.87). Se atribuye a un bajo umbral de referencia por citología de ASCUS y no se aseguró el seguimiento de pacientes VPH positivas con citología normal a los 12 meses. Recibieron financiamiento de la fundación National Natural Science Foundation of China y Chinese Key Project of Public Health Program. No se involucraron en el diseño, manejo, reporte, escritura y publicación. Los autores no declaran conflicto de interés.

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	No
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Alto riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Si
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Alto riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Alto riesgo

Chatzistamatiou K, 2016<sup>14</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	El análisis de resultados se obtuvo de la base de datos del estudio multicéntrico HERMES, llevado a cabo en Grecia desde abril de 2011 hasta septiembre de 2013. Este estudio involucró a mujeres participantes del programa nacional de tamizaje provenientes de 9 clínicas externas. El objetivo del estudio fue comparar la efectividad frente al posible daño entre las diversas combinaciones de técnicas de tamizaje y triage para la detección de lesiones precancerosas o CCU. Se llevaron a cabo pruebas de tamizaje inicial en 5 grupos de estudio diferentes, utilizando: citología, pruebas de detección de ADN de VPH (Cobas HPV test), co-testing (que incluye citología y prueba de VPH), así como pruebas de VPH con genotipificación para los subtipos 16 y 18. No se menciona la aleatorización de las pacientes. El análisis actual se enfoca específicamente en el grupo de estudio que empleó la prueba de detección de VPH.
<b>Características y situación de los pacientes</b>	Mujeres de 25 a 55 años. Se excluyeron del análisis a aquellas pacientes que estaban embarazadas, tenían antecedentes de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en los últimos 5 años, habían sido sometidas a histerectomía previa y aquellas que estaban en seguimiento por anomalías citológicas.

<b>Pruebas índice</b>	<p>Citología refleja, genotipificación de los subtipos 16 y 18 y colposcopia.</p> <p>La muestra cervical fue recolectada utilizando Cervex Brush® (Rovers Medical Devices) siguiendo las instrucciones del fabricante y luego se sumergió en un líquido de la marca ThinPrep® (Hologic). Se estableció un umbral de positividad utilizando la categoría de ASCUS o mayor (ASCUS+) según la clasificación de Bethesda de 2001.</p> <p>Una parte de la muestra se utilizó para realizar la prueba de VPH con el sistema cobas HPV de Roche, que identifica los subtipos 16 y 18 del VPH. Además, se empleó la prueba de cobas 4800 HPV PCR para detectar, mediante ADN, los 14 subtipos de alto riesgo de VPH.</p> <p>Es importante destacar que los citotécnicos que analizaron las muestras de citología desconocían los resultados de la prueba de VPH para mantener el cegamiento en el proceso de análisis.</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Durante la colposcopia se tomaron múltiples biopsias focales y/o curetaje endocervical en caso de una valoración colposcópica anormal del área del cérvix. Se realizó endocuretaje en mujeres con zona de transformación no visible. En caso de que la biopsia/endocuretaje fueran normales se dio seguimiento al año con pruebas de VPH y citología, en aquellas con lesiones NIC1 se evaluaron de nuevo en 6 meses y pacientes con NIC2 fueron tratadas inmediatamente. Los histopatólogos conocían los resultados de citología y colposcopia, pero no así de la prueba de VPH.</p> <p>El diagnóstico histológico presento variantes entre los límites normales (WNL, por sus siglas en inglés), NIC grado 1, 2 o 3, adenocarcinoma in situ. El desenlace primario incluyó NIC2 o mayor (NIC2+), NIC3 o mayor (NIC3+). Se realizó colposcopia al 2.6 % de las mujeres (106/4006) con resultados de citología y prueba de VPH de alto riesgo negativas, no se encontraron caso de NIC2+.</p> <p>Se determinó la carga económica a través de los casos falsos positivos debido a los procedimientos adicionales (colposcopia, histología, biopsias) necesarios para determinar el número de casos NIC2+. Por lo cual se cuantifico el número de colposcopias, número de NIC2+ y número de colposcopias necesarias para detectar 1 caso de NIC2+. La precisión diagnostica se basó en la detección de NIC2+.</p>
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>En el primer grupo las mujeres VPH positivas continuaron a colposcopia y las negativas fueron enviadas a tamizaje de rutina. En el segundo grupo las mujeres VPH positivas continuaron al triage con citología refleja y en caso de presentar ASCUS+ fueron enviadas a colposcopia; las pacientes con citología normal continuaron seguimiento a los 12 meses. En el tercer grupo las mujeres VPH positivas se les realizó una prueba triage con genotipificación para los subtipos 16 y 18, las pacientes positivas fueron referidas a colposcopia, aquellas negativas a los subtipos 16 y 18 continuaron seguimiento a los 12 meses y las negativas continuaron con su tamizaje de rutina.</p>
<b>Resultados</b>	<p>Se incluyó a 4009 mujeres, 16 se excluyeron por falta de estudio inicial. Un total de 604 mujeres fueron referidas a colposcopia debido a ASCUS+ (210/5.3 %) y/o VPH positivas (507/12.7 %); no se les realizó la colposcopia a 150 mujeres. Con el objetivo de ajuste por sesgo de verificación, al 2.6 % de las mujeres (106/4006) con resultados negativos tanto de citología como de prueba de VPH se les realizó colposcopia; no se encontraron casos de NIC2+ en este grupo.</p> <p>Los resultados de sensibilidad para los casos de NIC2+, especificidad y tasa de VPN relativos a prueba de tamizaje de citología y número de colposcopias necesarias para detectar un caso de NIC2+ son los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colposcopia NIC2+ 41/41 casos (sensibilidad 100 %, IC del 95 % 91.3-100 %), especificidad 0.93 y tasa de VPN 3.13. Colposcopias n=409. Son necesarias 10.0 colposcopias para detectar 1 caso de NIC2+.</li> <li>2. Triage de citología refleja: NIC2+ 22/41 (sensibilidad 53.7 %), especificidad 1.01 y tasa de VPN 0.61. Colposcopia n=96. Son necesarias 4.4 colposcopias para detectar 1 caso de NIC2+.</li> <li>3. Genotipificación 16 y 18: NIC2+ 24/41 (sensibilidad 58.5 %), especificidad 1.01 y tasa de VPN 0.81. Colposcopia n=119. Son necesarias 5.0 colposcopias para detectar 1 caso de NIC2+.</li> </ol>
<b>Observaciones</b>	<p>La farmacéutica Roche Diagnostics otorgó los kits de la prueba Cobas HPV® y consumibles del estudio. Sin embargo, declaran que no existió participación en el diseño de estudio, selección de</p>

	pacientes, revisión/interpretación de resultados, así como de la preparación y aprobación del manuscrito. Existió conflicto de interés en el caso de 2 autores: un autor recibió viáticos de Roche Diagnostics para asistir a dos congresos y el segundo autor participó en estudios clínicos de Vianex/Sanofi Pasteur MSD y recibió viáticos a conferencias/juntas/simposios por parte de Vianex/Sanofi Pasteur MSD, GlaxoSmithKline y Roche Diagnostics.
--	--

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	No
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Alto riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Si
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Poco claro
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Alto riesgo

Dang L, 2022<sup>15</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	El estudio multicéntrico aleatorizado, llevado a cabo en 20 hospitales locales en China durante el período de 2015 a 2018, tuvo como objetivo evaluar el desempeño y el riesgo acumulado de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior (NIC2+) asociado con diferentes estrategias de triage en mujeres con resultados positivos para el VPH en centros rurales y urbanos en China. En el estudio inicial, se realizó un tamizaje inicial utilizando citología o pruebas de detección de VPH. Sin embargo, para este análisis, los resultados se enfocaron en el grupo que fue sometido al tamizaje de VPH, utilizando pruebas como el Cobas 4800 test® o el Liferiver hrHPV genotyping kit®. El diagnóstico fue llevado a cabo por profesionales de la salud, y la selección aleatoria de mujeres con resultados positivos se realizó según la base de datos (ACCESS). Se excluyeron los resultados de mujeres con información incompleta.
<b>Características y situación de los pacientes</b>	Mujeres de 35 a 64 años. Se incluyeron aquellas mujeres que no tenían antecedentes de CCU o histerectomía, no estaban embarazadas, eran capaces de comprender los procedimientos, estaban dispuestas a participar voluntariamente en el estudio, proporcionaron su firma en el consentimiento informado y eran sexualmente activas.
<b>Pruebas índice</b>	Prueba triage de mujeres VPH positivas de zonas rurales (1:1:1: a IVAA/IVYL, citología de base líquida o colposcopia directa). En la zona urbana en mujeres positivas a los subtipos de VPH 16 y 18 pasaron directamente a colposcopia y aquellas con otros subtipos de VPH de alto riesgo fueron asignadas 1:1 a triage de citología de base líquida o directo a colposcopia. La citología fue evaluada de acuerdo a la Clasificación de Bethesda y en caso de ASCUS+ fue declarada positiva.
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	Las biopsias de especímenes se tomaron durante la colposcopia de manera aleatoria de los cuatro cuadrantes de la unión escamosa columnar. Se realizó un curetaje endocervical en pacientes con anomalías citológicas de alto grado con una colposcopia normal. Se utilizó la clasificación de NIC para histología. De manera aleatoria se tomó el 10 % de las pruebas negativas por citología, 20 % de las muestras histopatológicas negativas y todas las pruebas positivas citológicas e histopatológicas fueron analizadas por patólogos externos. El desenlace final se refiere al diagnóstico final confirmado para NIC2+ y NIC3+.
<b>Flujo y tiempos</b>	A los 24 meses del tamizaje inicial todas las mujeres excepto aquellas con diagnóstico histológico de NIC2+ fueron llamadas para una cita de seguimiento. Se realizó en zonas rurales la prueba de VPH para alto riesgo, citología de base líquida o IVAA/IVYL y para zonas urbanas genotipificación de VPH para alto riesgo y citología de base líquida. Aquellas positivas a la prueba de seguimiento se enviaron directamente a colposcopia.
<b>Resultados</b>	Se incluyó a 33,667 mujeres asignadas al brazo de prueba inicial de tamizaje con prueba de VPH, en el brazo de la zona rural incluyó 15,385 mujeres y 1949 (12.7 %) fueron positivas. Un total de 480, 218 y 852 fueron aleatorizadas al triage: IVAA/IVYL, citología de base líquida y colposcopia, respectivamente. Un total de 1119 regresaron al seguimiento de 24 meses. Para identificar un caso de NIC2+ y NIC3+ fueron necesarias 14 o 23 colposcopias en el brazo de colposcopia directo y 3 o 7 en el brazo de citología y 8 o 26 en el brazo de VIA/VILI, respectivamente. El triage con la prueba de IVAA/IVYL detectó casos NIC2+ de manera significativamente menor que la colposcopia RR 0.46 IC 95 % 0.26-0.81) en la revisión basal; sin embargo, las diferencias desaparecieron al seguimiento de 24 meses. La tasa de detección para NIC2+ fue superior en la colposcopia directa y citología de base líquida en comparación con IVAA/IVYL en el acumulado de resultados (medición basal y seguimiento de 24 meses): <ul style="list-style-type: none"> <li>IVAA/IVYL versus Colposcopia directa: RR 0.46 (IC del 95 %: 0.28-0.75)</li> <li>IVAA/IVYL versus Citología de base líquida: RR 0.50 (IC del 95 %: 0.27-0.94)</li> <li>Citología base líquida versus colposcopia directa: RR 0.93 (IC del 95 %: 0.56-1.55)</li> </ul>

	<p>La tasa de detección para NIC3+ fue superior en la colposcopia directa y citología de base líquida en comparación con IVAA/IVYL en el acumulado de resultados (medición basal y seguimiento de 24 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IVAA/IVYL versus Colposcopia directa: RR 0.21 (IC del 95 %: 0.09-0.49)</li> <li>IVAA/IVYL versus Citología de base líquida: RR 0.39 (IC del 95 %: 0.13-1.17)</li> <li>Citología base líquida versus colposcopia directa: RR 0.55 (IC del 95 %: 0.25-1.23)</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	<p>El estudio presentó financiamiento de los institutos nacionales de China (National Health Commission of China) y de fondos de ciencias médicas e institutos sin fondos de lucro (Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences). Dos autores reportaron apoyo financiero y no financiero por concepto de pláticas de QIAGEN, China, Roche Diagnostcis, Shanghai y Hologic In. USA.</p>

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Bajo preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Si
¿Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación



Dominio 4: Flujo y tiempos

A. Riesgo de sesgo	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?	Alto riesgo

Gustinucci D, 2022<sup>16</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	Se realizó un análisis poblacional del tamizaje cervical para detectar el VPH dentro del programa nacional de salud de mujeres en Umbría, abarcando desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016. El estudio tuvo como objetivo evaluar la certeza y desempeño de la prueba dual de tinción p16/ki67 individual o en combinación con la genotipificación de VPH 16/18, en comparación con triage con citología en mujeres VPH positivas. Se llevaron a cabo pruebas de tamizaje inicial utilizando el examen de ADN para detectar VPH (Cobas 4800 HPV test) y se aplicó un proceso de triage mediante citología en las pacientes que resultaron positivas para el VPH. Los exámenes, incluyendo colposcopias e histologías, se llevaron a cabo en el lugar de tamizaje, y las muestras fueron procesadas y analizadas en Umbría (Perugia, Italia).
<b>Características y situación de los pacientes</b>	Mujeres de entre 35 y 64 años fueron incluidas en el estudio. Se excluyeron aquellas pacientes que acudieron para seguimiento después de un diagnóstico positivo, tratamiento y/o colposcopia previa. También se excluyeron aquellas sin estudios de citología en menos de 2.4 años o prueba de VPH en menos de 4.4 años. Todos los procedimientos se llevaron a cabo exclusivamente en centros de tamizaje.
<b>Pruebas índice</b>	Se realizó un triage utilizando citología en mujeres cuya prueba de VPH resultó positiva. Se empleó la prueba de citología líquida ThinPrep (Hologic) y se estableció un umbral de positividad basado en la categoría ASCUS, según la clasificación de Bethesda de 2014.
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	El desenlace primario incluye la detección de casos NIC2+ y NIC3+ de acuerdo a histología. Se refieren a colposcopia en caso de presentar lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) por citología. Se consideró negativo a NIC2+ cuando por histología se encontró lesiones NIC1 o menores, colposcopias negativas o repetición de la prueba VPH al año con resultados negativos. Las colposcopias se realizan en clínicas de referencia y las biopsias guiadas se realizan en caso de colposcopias positivas o cuando existen diferencias entre ella y las citologías. Se realizó curetaje endocervical cuando la unión escamo-columnar no fue visible o si existió sospecha de lesión glandular (citología o colposcopia).
<b>Flujo y tiempos</b>	Se analizaron todos los resultados obtenidos en los 24 meses desde el reclutamiento.
<b>Resultados</b>	Un total de 70,146 mujeres fueron tamizadas con prueba de VPH y 4757(6.8 %) fueron positivas, 251 (0.3 %) mujeres con resultados inválidos se perdieron al seguimiento), 146(3.1 %) presentaron citología insatisfactoria; de las restantes 1090/23.6 % presentaron lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL+) fueron referidas a colposcopia, lo cual difiere de la metodología previa. Los resultados de mujeres positivas de VPH y con detección de NIC2+ de sensibilidad, especificidad y VPP con el siguiente triage: <ul style="list-style-type: none"> <li>Citología: <ol style="list-style-type: none"> <li>LSIL+ sensibilidad 61.5 % (IC del 95 %: 57.6-65.4 %), especificidad 82.3 % (IC del 95 %: 81.0-83.4 %) y VPP 35.1 % (IC del 95 %: 32.1-38.2 %).</li> <li>ASC-H /HSIL+ sensibilidad 46.0 % (IC del 95 %: 42.0-50.0 %), especificidad 97.9 % (IC del 95 %: 97.4-98.3 %) y VPP 70.8 % (IC del 95 %: 65.8-75.5 %).</li> </ol> </li> <li>Genotipificación 16 y 18 sensibilidad 48.3 % (IC del 95 %: 44.4-52.3 %), especificidad 78.1 % (IC del 95 %: 76.8-79.4) y VPP 25.3% (IC del 95 %: 22.9-27.9 %).</li> </ul>

	<p>Los resultados de mujeres positivas de VPH y con detección de NIC3+ de sensibilidad y VPP con el siguiente triage:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Citología: LSIL+ sensibilidad 67.9 % (IC del 95 %: 62.7-72.9 %) y VPP 21.1 % (IC del 95 %: 18.6-23.9 %).</li> <li>2) ASC-H /HSIL+ sensibilidad 58.4 % (IC del 95 %: 53.0-63.8 %) y VPP 49.3 % (IC del 95 %: 44.0-54.6 %).</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipificación 16 y 18 sensibilidad 50.8 % (IC del 95 %: 45.2-56.0 %) y VPP 56.0 % (IC del 95 %: 50.4-61.2 %).</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	No se menciona si existió financiamiento de la industria farmacéutica. Se notifica conflicto de interés por parte de dos autores. Un autor obtuvo apoyo no financiero por parte de Roche Diagnostics y Hologic y apoyo financiero y no financiero de Becton & Dickinson y otro autor reportó apoyo financiero y no financiero de la compañía Arrow S.r.l.

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Si
¿Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

A. Riesgo de sesgo	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?	Alto riesgo

Isidean SD, 2021<sup>17</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	Utilizando datos del Ensayo Canadiense de Detección del Cáncer Cervical (CCCaST), compararon el rendimiento de las estrategias de citología de Papanicolaou (Pap) y detección de VPH de alto riesgo (VPH-AR) para detectar NIC2+ entre mujeres VPH-AR positivas que se sometieron a tamizaje cervical de rutina en el área metropolitana de Montreal (Quebec) y St. John's (Terranova; Número de Ensayos Controlados Actuales: ISRCTN57612064). Se evaluaron diversas estrategias de triage pero para fines de este estudio solo se enfocará en los resultados de la citología y genotipificación 16/18.
<b>Características y situación de los pacientes</b>	Mujeres de 30 a 69 años que se presentaban para el tamizaje rutinario del cáncer cervical en cualquiera de las 30 clínicas participantes en el área metropolitana de Montreal y St. John's entre 2002 y 2005 fueron invitadas a participar en CCCaST. Las mujeres se consideraron inelegibles para participar si cumplían alguno de los siguientes criterios: estaban en evaluación, tratamiento o seguimiento de una lesión cervical; no tenían cuello uterino; estaban embarazadas; tenían antecedentes de cáncer cervical invasivo; no podían proporcionar un consentimiento informado; o habían realizado una prueba de Pap en los últimos 12 meses.
<b>Pruebas índice</b>	<u>Citología convencional</u> Los extendidos de Papanicolaou se realizaron mediante métodos convencionales, y los resultados se informaron o reclasificaron según la nomenclatura del Sistema de Bethesda de 2001. Se consideró anormal la citología de ASCUS+ (células escamosas atípicas de significado indeterminado o citología peor). Los citotécnicos y citopatólogos que examinaban los extendidos de Pap no tenían conocimiento de CCCaST, lo que les permitía evaluar muestras de manera ciega y rutinaria. <u>Genotipificación 16/18</u> Se utilizó el ensayo Hybrid Capture 2 (HC2) (Qiagen) para analizar muestras cervicales colocadas en un medio de transporte de especímenes para determinar el estado del VPH-AR, y las muestras se consideraron positivas para éste si la relación de unidades relativas de luz (RLU) de la muestra con respecto a la media de RLU de los triplicados del control positivo era $\geq 1$ (equivalente a 1 pg de ADN de VPH por mililitro). Las muestras HC2 positivas neutralizadas se procesaron adicionalmente con un kit de purificación de ADN MasterPure (Epicentre Biotechnologies), y el ADN extraído se analizó mediante el ensayo de genotipificación del VPH Linear Array (LA PCR; Roche Diagnostics) para obtener información específica del genotipo.
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	Las mujeres con un resultado anormal en la prueba de Pap o VPH-AR positivo al inscribirse fueron referidas para una colposcopia. Estos exámenes se llevaron a cabo en clínicas participantes según un protocolo estandarizado para reducir el sesgo de verificación. El protocolo incluía: (i) biopsias exocervicales de todas las áreas cervicales con apariencia anormal; (ii) al menos 1 biopsia exocervical de cérvix con apariencia normal; y (iii) curetaje endocervical (CE). La integración de todos los resultados de colposcopia se realizó en el centro coordinador del estudio, y se llevaron a cabo procedimientos de extirpación diagnóstica en casos de discrepancias significativas. Si se realizaba un diagnóstico histológico de NIC2, NIC3, adenocarcinoma in situ (AIS), carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma en función de cualquier espécimen histológico, las

	<p>mujeres se gestionaban adecuadamente y se retiraban del estudio. De lo contrario, se repetía un examen de colposcopia después de 6 meses. Las participantes con resultados normales en las pruebas al inscribirse que no fueron seleccionadas para colposcopia y aquellas que se sometieron a exámenes de colposcopia y no cumplieron con la definición de caso fueron invitadas a una segunda ronda de tamizaje de 12 a 18 meses después de su visita inicial o la última visita de colposcopia (respectivamente).</p> <p>Los colposcopistas y patólogos que determinaban los puntos finales de la enfermedad desconocían los resultados de las pruebas de tamizaje, al igual que los laboratorios de pruebas de VPH.</p>																											
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>Un total de 10,154 mujeres dispuestas y elegibles para inscribirse en el ensayo (4,400 en Montreal y 5,754 en St. John's) fueron asignadas al azar a una de las 2 estrategias de tamizaje, según si una prueba de VPH-AR o una prueba de Pap guiaba la gestión y las definiciones de análisis de datos subsiguientes (referidas como la prueba índice). Ambas pruebas de tamizaje se incluyeron en cada brazo del estudio debido a consideraciones éticas en ese momento, pero el orden de muestreo se asignó al azar para permitir evaluaciones de las pruebas índice como si se hubieran realizado solas.</p> <p>La asignación de las pruebas de tamizaje se realizó de forma aleatoria 1:1 (estratificada por clínica), y los participantes desconocían esta asignación. El orden de muestreo de las pruebas de tamizaje no mostró afectar su rendimiento durante la primera ronda de tamizaje de CCCaST.</p>																											
<b>Resultados</b>	<p>De las 10,120 mujeres con resultados válidos de HC2 al inscribirse, 614 (6.1 %) dieron positivo para el VPH-AR (Montreal: 337; St. John's: 277). La mediana de edad de estas mujeres VPH-AR positivas fue de 38 años (en general y por centro de estudio), y el tiempo de seguimiento medio global fue de 15.4 meses (Montreal: 18.5 meses; St. John's: 13.1 meses). Sesenta y ocho de estas mujeres HR-HPV positivas cumplieron con la definición de caso (tiempo medio de seguimiento entre los casos: 5.3 meses).</p> <p>Se disponía de resultados de citología e histología válidos para 550 de las mujeres VPH-AR positivas al inscribirse (Montreal: 294; St. John's: 256). Si bien la mayoría de estas mujeres tenían citología normal (443; 80.5 %), 54 (9.8 %) tenían ASCUS+, 24 (4.4 %) tenían lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) y 29 (5.3 %) tenían citología de lesión intraepitelial escamosa de alto grado o peor (HSIL+). El estado del caso se determinó en 67 (12.2 %) de estas mujeres, 32 de las cuales tenían ASCUS+ y 22 tenían LSIL+ en la citología. Suponiendo un umbral de triage de citología ASCUS+, se consideraría triage positivo a 107 (19.5 %) mujeres. Alternativamente, 53 (9.6 %) mujeres habrían sido referidas bajo un umbral de triage de citología LSIL+.</p> <p>Se disponía de resultados de genotipificación del VPH e histología para 454 de las mujeres VPH-AR positivas al inscribirse (Montreal: 253; St. John's: 201). Noventa y cuatro (20.7 %) de estas mujeres habrían resultado positivas en un algoritmo de triage de genotipificación VPH 16, mientras que 130 (28.6 %) habrían cumplido con esta definición bajo un umbral de VPH 16/18. Hubo 64 (14.1 %) mujeres que cumplían con la definición de caso: 34 bajo el umbral de genotipificación VPH 16 y 41 bajo el umbral de VPH 16/18.</p> <p><b>Precisión diagnóstica de estrategias de triage (citología y genotipificación VPH 16/18) para la detección de NIC2+ en mujeres VPH-AR+:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prueba de triage</th><th>Umbral de referencia</th><th>Sensibilidad (IC del 95 %)</th><th>Especificidad (IC del 95 %)</th><th>VPP (IC del 95 %)</th><th>VPNc (IC del 95 %)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Citología convencional</td><td>ASCUS+</td><td>47.8 (35.4–60.3)</td><td>84.5 (80.9–87.6)</td><td>29.9 (21.4–39.5)</td><td>7.9 (5.6–10.8)</td></tr> <tr> <td>LSIL+</td><td>32.8 (21.9–45.4)</td><td>93.6 (91.0–95.6)</td><td>41.5 (28.1–55.9)</td><td>9.1 (6.7–11.9)</td></tr> <tr> <td>Genotipificación del VPH</td><td>16/18</td><td>64.1 (51.1–75.7)</td><td>77.2 (72.7–81.3)</td><td>31.5 (23.7–40.3)</td><td>7.1 (4.6–10.5)</td></tr> </tbody> </table>					Prueba de triage	Umbral de referencia	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPP (IC del 95 %)	VPNc (IC del 95 %)	Citología convencional	ASCUS+	47.8 (35.4–60.3)	84.5 (80.9–87.6)	29.9 (21.4–39.5)	7.9 (5.6–10.8)	LSIL+	32.8 (21.9–45.4)	93.6 (91.0–95.6)	41.5 (28.1–55.9)	9.1 (6.7–11.9)	Genotipificación del VPH	16/18	64.1 (51.1–75.7)	77.2 (72.7–81.3)	31.5 (23.7–40.3)	7.1 (4.6–10.5)
Prueba de triage	Umbral de referencia	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPP (IC del 95 %)	VPNc (IC del 95 %)																							
Citología convencional	ASCUS+	47.8 (35.4–60.3)	84.5 (80.9–87.6)	29.9 (21.4–39.5)	7.9 (5.6–10.8)																							
	LSIL+	32.8 (21.9–45.4)	93.6 (91.0–95.6)	41.5 (28.1–55.9)	9.1 (6.7–11.9)																							
Genotipificación del VPH	16/18	64.1 (51.1–75.7)	77.2 (72.7–81.3)	31.5 (23.7–40.3)	7.1 (4.6–10.5)																							

	Abreviaturas: VPH, virus del papiloma humano; NIC2+, neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior, VPH-AR, VPH de alto riesgo; IC, intervalo de confianza; VPP, valor predictivo positivo; VPNC, valor predictivo negativo complementario, ASCUS+, células escamosas atípicas de significado indeterminado o citología peor; LSIL+, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado o citología peor.
<b>Observaciones</b>	Este trabajo fue respaldado por los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (Subvención de Equipo CRN-83320 y MCT-54063 a E.L. Franco; Beca Doctoral a S.D. Isidean). El Réseau SIDA et Maladies Infectieuses (SIDA-MI) du FRQS respaldó la optimización de la detección y genotipificación del VPH.

#### Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

#### Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
Sí se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

#### Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

#### Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Sí
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Sí
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No

¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?	Bajo riesgo
--	-------------

Murillo R, 2021<sup>18</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	<p>Realizaron un estudio transversal desde agosto de 2011 hasta octubre de 2015. Se inscribieron mujeres de 30 a 65 años que asistieron a un programa piloto de detección de cáncer de cuello uterino basado en VPH en hospitales públicos de tres ciudades colombianas (Duitama, Girardot y Tocaima).</p> <p>Las mujeres positivas para el ADN del VPH se sometieron a seis estrategias de triage (citología convencional, dos métodos de inspección visual, genotipificación del VPH 16/18/45, telomerasa y ARNm del VPH). Para fines del presente estudio solo se toman los resultados del triage con citología convencional e IVAA.</p>
<b>Características y situación de los pacientes</b>	<p>Mujeres aparentemente saludables de 30 a 65 años de edad con un resultado positivo para VPH (Hybrid Capture 2®) en el mes anterior y domiciliadas en cualquiera de las ubicaciones del estudio fueron inscritas consecutivamente. Los criterios de exclusión fueron el embarazo, antecedentes de histerectomía o tratamiento en el cuello uterino en los últimos 12 meses, y lesiones exofíticas en el cuello uterino.</p>
<b>Pruebas índice</b>	<p><u>Citología cervical e IVAA</u></p> <p>Se recogió una muestra para la citología convencional y luego el cepillo citológico se colocó en medio Digene STM® para la genotipificación del VPH 16/18/45. Utilizamos el cepillo citológico ThinPrep® y medio para recoger una segunda muestra para el análisis del ARNm E6/E7 (APTIMA®). El cepillo citológico de una tercera muestra se colocó en un tubo que contenía 5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) para los ensayos de actividad de la telomerasa. Después de la recopilación de las muestras, las participantes se sometieron a la IVAA y la inspección visual con yoduro de Lugol (IVYL), realizada por el mismo observador y siguiendo el protocolo de la OMS-IARC. Los proveedores de VIA-IVYL fueron enfermeras capacitadas según el programa de formación del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC).</p> <p>La citología convencional se tiñó e interpretó según el sistema Bethesda de 2001 en los laboratorios de rutina del programa de detección, y los resultados positivos para la derivación a colposcopia/biopsia se definieron como ASCUS o superior. Las muestras de genotipificación del VPH 16/18/45 y los viales ThinPrep® se enviaron al laboratorio del INC en Bogotá, se aliquotaron y almacenaron a 0-2 °C hasta su procesamiento. Las muestras de telomerasa se centrifugaron y trataron con tripsina a 37 °C durante 5 minutos para separar los cúmulos celulares, y las células se lavaron con PBS y se almacenaron a -80 °C hasta su uso.</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Las mujeres con resultados positivos en cualquiera de las pruebas de triage fueron remitidas a colposcopia por colposcopistas certificados en hospitales públicos de Duitama y Girardot (que también atendían a Tocaima). Los colposcopistas recibieron sesiones de capacitación para estandarizar el procedimiento y la presentación de informes antes de la implementación piloto de la prueba de VPH y el inicio de este estudio. Los colposcopistas conocían los resultados de la prueba de triage y los antecedentes médicos de las mujeres.</p> <p>Cualquier lesión de bajo grado o superior encontrada durante la colposcopia fue biopsiada; se recopilaban biopsias aleatorias para colposcopias negativas. Las muestras de biopsia se procesaron en laboratorios regulares en Duitama y Girardot, y la evaluación histológica se realizó por patólogos en estos centros sin procedimientos especiales de lectura de patología. Los diagnósticos histopatológicos se informaron según la terminología de NIC.</p>
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>Mujeres aparentemente saludables con un resultado positivo para VPH (Hybrid Capture 2®) en el mes anterior y domiciliadas en cualquiera de las ubicaciones del estudio fueron inscritas consecutivamente. Se les realizó en el mismo momento la toma de muestras para citología e IVAA/IVYL.</p>

	<p>La colposcopia se realizó e interpretó siguiendo el manual de la IARC, dentro de los tres meses posteriores a la prueba de triage y siete meses después del inicio del VPH, en promedio.</p> <p>La precisión diagnóstica se estimó asumiendo pruebas independientes o combinadas en paralelo, con pruebas en paralelo equivalentes a cualquiera de las pruebas siendo positiva. IVAAY VIA-VILI mostraron resultados casi idénticos como pruebas independientes, así que solo reportaron las pruebas en paralelo solo para IVAA. Consideramos un sesgo de verificación mínimo o inexistente, ya que la derivación a colposcopia se basó en cualquier resultado positivo con seis pruebas de triage diferentes. Sin embargo, utilizamos un modelo ponderado de ecuaciones de estimación generalizada (GEE) para ajustar la probabilidad de que todas las mujeres en la cohorte de triage se sometieran a evaluación con el estándar de referencia, ya sea aquellas con resultados negativos o aquellas con resultados positivos pero que no cumplieran con el protocolo clínico.</p>																																																																							
Resultados	<p>En total, se realizaron pruebas a 16,242 mujeres en el estudio piloto de VPH y 1789 resultaron positivas para VPH de alto riesgo. La mediana de edad fue de 43 años para la cohorte total de tamizaje y 41 para la cohorte de triage.</p> <p>En total, 1442 (80.6 %) mujeres positivas para VPH de alto riesgo se sometieron a al menos una prueba de triage; 1198 tuvieron al menos un resultado positivo en la prueba de triage (83.1 % de las que se sometieron a pruebas de triage), y 946 se sometieron a evaluación con colposcopia (78.6 % de los resultados positivos en la prueba de triage). Encontramos 109 lesiones de NIC2 o superior, correspondientes a 40 NIC2, 55 NIC3, 6 adenocarcinomas in situ (AIS) y 8 cánceres invasivos.</p> <p><b>Precisión diagnóstica de las pruebas de triage (citología e IVAA) para la detección de NIC2+ y NIC3+ entre mujeres positivas para el VPH:</b></p> <table><tr><th rowspan="2">Prueba de triage (resultados con su respectivo IC del 95 %)</th><th colspan="2">Sensibilidad</th><th colspan="2">Especificidad</th><th>VPP</th><th>VPNC</th><th>LHR +</th><th>LHR-</th></tr><tr><th>Cruda</th><th>Ajustada</th><th>Cruda</th><th>Ajustada</th><th>Cruda</th><th>Cruda</th><th>Cruda</th><th>Cruda</th></tr><tr><td colspan="9">NIC2+</td></tr><tr><td>Citología</td><td>0.74 (0.65–0.82)</td><td>0.69 (0.62–0.79)</td><td>0.66 (0.63–0.68)</td><td>0.62 (0.62–0.68)</td><td>0.16 (0.13–0.19)</td><td>0.03 (0.02–0.05)</td><td>2.17 (1.90–2.48)</td><td>0.39 (0.28–0.54)</td></tr><tr><td>IVAA</td><td>0.58 (0.46–0.69)</td><td>0.56 (0.24–0.60)</td><td>0.72 (0.69–0.75)</td><td>0.70 (0.63–0.76)</td><td>0.15 (0.11–0.19)</td><td>0.05 (0.03–0.07)</td><td>2.06 (1.67–2.54)</td><td>0.59 (0.45–0.76)</td></tr><tr><td colspan="9">NIC3+</td></tr><tr><td>Citología</td><td>0.77 (0.66–0.86)</td><td>0.72 (0.56–0.84)</td><td>0.65 (0.63–0.68)</td><td>0.64 (0.61–0.67)</td><td>0.11 (0.08–0.14)</td><td>0.02 (0.01–0.03)</td><td>2.23 (1.93–2.59)</td><td>0.35 (0.23–0.54)</td></tr><tr><td>IVAA</td><td>0.62 (0.48–0.75)</td><td>0.61 (0.21–0.62)</td><td>0.72 (0.69–0.75)</td><td>0.70 (0.62–0.76)</td><td>0.11 (0.07–0.14)</td><td>0.03 (0.02–0.04)</td><td>2.21 (1.75–2.78)</td><td>0.53 (0.37–0.74)</td></tr></table> <p>Abreviaturas: IVAA, inspección visual con ácido acético; NIC2+, neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o superior; NIC3+, neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o superior; VPH, virus del papiloma humano; IC, intervalo de confianza; VPP, valor predictivo positivo, VPNC, valor predictivo negativo complementario, LHR+, Razón de verosimilitud positiva; LHR-: Razón de verosimilitud negativa.</p>	Prueba de triage (resultados con su respectivo IC del 95 %)	Sensibilidad		Especificidad		VPP	VPNC	LHR +	LHR-	Cruda	Ajustada	Cruda	Ajustada	Cruda	Cruda	Cruda	Cruda	NIC2+									Citología	0.74 (0.65–0.82)	0.69 (0.62–0.79)	0.66 (0.63–0.68)	0.62 (0.62–0.68)	0.16 (0.13–0.19)	0.03 (0.02–0.05)	2.17 (1.90–2.48)	0.39 (0.28–0.54)	IVAA	0.58 (0.46–0.69)	0.56 (0.24–0.60)	0.72 (0.69–0.75)	0.70 (0.63–0.76)	0.15 (0.11–0.19)	0.05 (0.03–0.07)	2.06 (1.67–2.54)	0.59 (0.45–0.76)	NIC3+									Citología	0.77 (0.66–0.86)	0.72 (0.56–0.84)	0.65 (0.63–0.68)	0.64 (0.61–0.67)	0.11 (0.08–0.14)	0.02 (0.01–0.03)	2.23 (1.93–2.59)	0.35 (0.23–0.54)	IVAA	0.62 (0.48–0.75)	0.61 (0.21–0.62)	0.72 (0.69–0.75)	0.70 (0.62–0.76)	0.11 (0.07–0.14)	0.03 (0.02–0.04)	2.21 (1.75–2.78)	0.53 (0.37–0.74)
Prueba de triage (resultados con su respectivo IC del 95 %)	Sensibilidad		Especificidad		VPP	VPNC	LHR +	LHR-																																																																
	Cruda	Ajustada	Cruda	Ajustada	Cruda	Cruda	Cruda	Cruda																																																																
NIC2+																																																																								
Citología	0.74 (0.65–0.82)	0.69 (0.62–0.79)	0.66 (0.63–0.68)	0.62 (0.62–0.68)	0.16 (0.13–0.19)	0.03 (0.02–0.05)	2.17 (1.90–2.48)	0.39 (0.28–0.54)																																																																
IVAA	0.58 (0.46–0.69)	0.56 (0.24–0.60)	0.72 (0.69–0.75)	0.70 (0.63–0.76)	0.15 (0.11–0.19)	0.05 (0.03–0.07)	2.06 (1.67–2.54)	0.59 (0.45–0.76)																																																																
NIC3+																																																																								
Citología	0.77 (0.66–0.86)	0.72 (0.56–0.84)	0.65 (0.63–0.68)	0.64 (0.61–0.67)	0.11 (0.08–0.14)	0.02 (0.01–0.03)	2.23 (1.93–2.59)	0.35 (0.23–0.54)																																																																
IVAA	0.62 (0.48–0.75)	0.61 (0.21–0.62)	0.72 (0.69–0.75)	0.70 (0.62–0.76)	0.11 (0.07–0.14)	0.03 (0.02–0.04)	2.21 (1.75–2.78)	0.53 (0.37–0.74)																																																																
Observaciones	<p>El estudio fue financiado por el Gobierno Colombiano (inversión nacional) a través del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia bajo los códigos de proyecto C41030311–023 y C41030620–023. La fuente de financiamiento no tuvo ningún papel en la conceptualización, el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del manuscrito.</p>																																																																							

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
¿Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Alto riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Alta preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Sí
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Alto riesgo

Muwonge R, 2014<sup>19</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	Se utilizaron datos de los estudios de investigación sobre detección de cáncer cervical en India previamente descritos en Mumbai y Trivandrum, que fueron de naturaleza transversal, así como el estudio de investigación en el Distrito de Osmanabad, que fue aleatorizado por conglomerados. Los dos estudios transversales se llevaron a cabo entre 2000 y 2003 para evaluar la precisión de las pruebas del VPH, citología, IVAA e inspección visual con yodo de Lugol (IVYL) en la detección de NIC. El ensayo aleatorizado por conglomerados, en el cual las mujeres en tres grupos de estudio recibieron la opción de someterse a pruebas de detección con VPH, citología o IVAA entre 2000 y 2003, tuvo como objetivo evaluar el efecto de una detección única en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical a lo largo de la vida.
<b>Características y situación de los pacientes</b>	En los estudios transversales, se reclutaron mujeres sanas de 25 a 59 años en clínicas hospitalarias, centros de salud primaria y clínicas de detección temprana organizadas en comunidades específicas, mientras que en el ensayo aleatorizado se reclutaron mujeres de 30 a 59 años de hogares en aldeas. Los participantes elegibles eran aquellos sin enfermedades debilitantes, no embarazadas en el momento del reclutamiento, con útero intacto y sin prolapso, y sin antecedentes de neoplasia cervical previa. Se les explicó a las mujeres elegibles sobre el estudio y los procedimientos involucrados, y se obtuvo un consentimiento informado antes de ser



	entrevistadas sobre información sociodemográfica y reproductiva utilizando un cuestionario estructurado y un tamizaje realizado por una trabajadora de salud femenina.
<b>Pruebas índice</b>	<p><u>IVAA y citología convencional</u></p> <p>Todos los proveedores recibieron capacitación basada en los manuales de la IARC sobre tamizaje visual, colposcopia y tratamiento de neoplasias cervicales. El tamizaje fue llevado a cabo por mujeres trabajadoras de salud con educación secundaria y enfermeras/matronas auxiliares, después de recibir una capacitación intensiva en la realización del examen con espéculo del cuello uterino; la realización de la IVAA; la crioterapia; la recolección, preparación y fijación de muestras cervicales para pruebas de VPH y citología.</p> <p>Los resultados de citología se informaron utilizando el sistema Bethesda de 1991: normal, inflamatorio, células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), lesión escamosa intraepitelial de alto grado y cáncer invasivo.</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Todos los proveedores recibieron capacitación basada en los manuales de la IARC sobre tamizaje visual, colposcopia y tratamiento de neoplasias cervicales.</p> <p>Se ofrecieron cursos de reentrenamiento en el manejo y procesamiento de muestras a los técnicos de laboratorios locales; involucrados en el procesamiento de muestras para pruebas de VPH, extensiones citológicas y muestras de biopsia para histología. Los médicos fueron capacitados en colposcopia y manejo de lesiones precancerosas. Los citotécnicos y patólogos que interpretaron y reportaron los hallazgos de las extensiones y la histología fueron reentrenados en el diagnóstico microscópico de NIC y cáncer cervical invasivo.</p> <p>La colposcopia fue realizada por médicos entrenados y los hallazgos se informaron como normales, inflamación, lesiones precancerosas probables de bajo o alto grado o sospecha de cáncer invasivo. Se realizaron biopsias dirigidas con punch en participantes con hallazgos anormales en la colposcopia utilizando la pinza de biopsia de punch Tischler-Morgan; los resultados se informaron utilizando el sistema de NIC. Todos los proveedores de pruebas desconocían los resultados de las otras pruebas.</p> <p>El diagnóstico final se basó en el informe de histología y/o los hallazgos de la colposcopia si la histología no estaba disponible o era insuficiente.</p> <p>Este análisis se basa únicamente en mujeres que dieron positivo en la prueba de VPH. Presentamos los números de mujeres positivas en la prueba de VPH encontradas en los tres sitios de estudio y las NIC detectadas entre ellas. Además, evaluamos las proporciones que serían remitidas para colposcopia y los diferentes grados de NIC que se detectarían si se utilizara el triage de citología (tanto en los umbrales de ASCUS como de LSIL) o el triage de IVAA.</p>
<b>Flujo y tiempos</b>	Todas las mujeres en los dos proyectos de investigación transversales fueron sometidas simultáneamente a pruebas de VPH, citología e IVAA; y se les ofreció colposcopia por médicos que desconocían los resultados de las pruebas de detección. En el ensayo aleatorizado, solo aquellas que resultaron positivas en la prueba de VPH fueron sometidas a colposcopia; antes de los procedimientos colposcópicos, se tomó una muestra cervical para citología y se realizó la IVAA en todas las mujeres con resultado positivo en la prueba de VPH. Se tomaron biopsias dirigidas con punch de mujeres con hallazgos colposcópicos anormales antes de ofrecerles tratamiento.
<b>Resultados</b>	<p>Durante el período de estudio, se reclutó un total de 42,768 mujeres de 30 a 59 años (4018 de Mumbai, 4624 de Trivandrum y 34,126 de Osmanabad) para la prueba de VPH. De estas 35,369 se sometieron a la prueba de ADN de VPH y 3379 (9.6 %) dieron positivo. El análisis final para evaluar el rendimiento de las pruebas de triage incluyó a las 2469 mujeres que resultaron positivas en la prueba de VPH.</p> <p>De las 2469 mujeres positivas en la prueba de VPH incluidas en el análisis final (todas sometidas a colposcopia), 944 (38.2 %, IC del 95 %: 36.3–40.2 %) resultaron positivas en el triage de citología en el umbral de ASCUS, 717 (29.0 %, IC del 95 %: 27.3–30.9 %) en el triage de citología en el umbral de LSIL y 1,016 (41.2 %, IC del 95 %: 39.2–43.1 %) en el triage de IVAA. Estas cifras indican la</p>

	<p>proporción de mujeres con prueba de VPH positiva que serían remitidas para colposcopia si se utilizara el triage de citología o IVAA.</p> <p>De las 2469 mujeres positivas en la prueba de VPH, se detectaron 670 NICs (377: NIC1; 121: NIC2; 172: NIC 3). El triage de citología en el umbral de ASCUS detectó significativamente menos NICs positivas a VPH que el triage de IVAA (n=433 [64.6 %, IC del 95 %: 60.9–68.2 %] vs. n=496 [74.0 %, IC del 95 %: 70.6–77.2 %], valor <math>p&lt;0.001</math>). La mayor diferencia específica de grado en la proporción de NICs positivas a VPH detectadas por citología en el umbral de ASCUS y las pruebas de triage de IVAA se observó entre los casos de NIC1 (49.6 % vs. 67.9 %). Para lesiones de NIC 2, el triage de citología en el umbral de ASCUS detectó 95 (78.5 %, IC del 95 %: 70.6–85.1 %), mientras que el triage de IVAA detectó 101 (83.5 %, IC del 95 %: 76.1–89.3%). Los valores correspondientes fueron 151 (87.8 %, IC del 95 %: 82.3–92.0 %) y 139 (80.8 %, IC del 95 %: 74.4–86.2 %), respectivamente, para NICs positivas a VPH de grado 3, y 246 (84.0 %, IC del 95 %: 79.4–87.8 %) y 240 (81.9 %, IC del 95 %: 77.2–86.0 %), respectivamente, para NICs de grado 2 y 3. No se observaron diferencias significativas en las proporciones de los dos tests de triage para la detección de NICs de grado 2 y 3. Excepto para las NICs de grado 3, se detectaron proporciones significativamente más bajas de otras categorías de NIC mediante el triage de citología en el umbral de LSIL en comparación con el triage de IVAA.</p> <p>Los hallazgos, incluyendo las cuatro categorías de los resultados cruzados de los dos tests de triage, mostraron que de las 293 NICs de alto grado, solo el 5.8 % fue pasado por alto por ambos tests, el triage de citología en el umbral de ASCUS dejó pasar el 10.2 % que no fue pasado por alto por el triage de IVAA, y el triage de IVAA dejó pasar el 12.3 % que no fue pasado por alto por el triage de citología en el umbral de ASCUS, lo que indica que los dos tests de triage son complementarios. La detección de lesiones de NIC2 y NIC3 fue menor en mujeres de 45 a 59 años en comparación con aquellas de 30 a 44 años cuando se consideró la técnica de triage de IVAA.</p> <p>La detección de estas lesiones fue similar en ambos grupos de edad cuando se consideró el triage de citología en el umbral de ASCUS. La proporción de NIC 2/NIC 3 en mujeres que dieron positivo en la prueba de VPH y se sometieron a triage de citología en el umbral de ASCUS fue de 1.24 y la de mujeres positivas en la prueba de VPH y triage de IVAA fue de 0.61, lo que implica que se detectaron más lesiones de NIC2 que de NIC3 entre las mujeres negativas en el triage de citología y viceversa entre las mujeres negativas en el triage de IVAA.</p>
<b>Observaciones</b>	<p>Los investigadores agradecen el generoso apoyo de la Fundación Bill y Melinda Gates a través de la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical.</p> <p>El estudio tiene alto riesgo de sesgo porque solo se analizaron 2469 de 3379 mujeres que salieron con VPH positivo.</p>

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	No
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
¿Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	No

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	No

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Sí
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Sí
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Alto riesgo

Rijkaart DC, 2011<sup>20</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	<p>El estudio de cohorte basado en población del estudio de tamizaje VUSA (Vrije Universiteit Medical Centre- Saltro laboratory) fue diseñado para evaluar la efectividad de la combinación de citología cervical y pruebas de detección de VPH de alto riesgo (VPH-AR).</p> <p>Se tomaron raspados cervicales con un citobrush (Rovers, Oss, Países Bajos), y después de realizar un extendido citológico convencional, el cepillo se colocó en un recipiente con 1 ml de medio de recogida universal (Qiagen, Gaithersburg) para la prueba de VPH-AR HC2 (colecta conjunta para la prueba de HPV y citología convencional).</p> <p>El desenlace final principal del estudio fue la detección acumulada de NIC de grado 3 o peor. Un resultado secundario fue la detección acumulada de NIC grado 2 o peor.</p> <p>En nuestro análisis post hoc, se evaluaron 14 estrategias de triage por seguimiento para mujeres con prueba positiva para VPH-AR y que no tenían o solo tenían una repetición de la prueba. Para la prueba de repetición, se utilizó la prueba de tamizaje de 12 meses del estudio de cohorte. Si faltaba la prueba de 12 meses, se utilizó la prueba de tamizaje de 24 meses.</p>
<b>Características y situación de los pacientes</b>	<p>El estudio se llevó a cabo en la provincia de Utrecht, Países Bajos, en el contexto del programa de tamizaje regular neerlandés que invita a mujeres de 30 a 60 años a someterse a un tamizaje cada</p>

	<p>5 años. En resumen, las mujeres invitadas para el tamizaje cervical regular fueron reclutadas entre octubre de 2003 y agosto de 2005.</p> <p>Se excluyeron del análisis a las mujeres con antecedentes de NIC grado 2 o peor o citología anormal en los últimos 2 años. Las mujeres participantes dieron su consentimiento informado por escrito.</p>
<b>Pruebas índice</b>	<p>Citología convencional y Genotipificación del VPH 16/18.</p> <p>Consideraron las siguientes cinco estrategias para mujeres positivas para VPH-AR con triage al inicio, pero sin una prueba repetida: (i) citología (umbral BMD), (ii) genotipificación de HPV16/18, (iii) genotipificación de HPV16/18/31/33/45, (iv) citología combinada y genotipificación de HPV16/18, y (v) citología combinada y genotipificación de HPV16/18/31/33/45.</p> <p>Los resultados citológicos se informaron, sin conocer los resultados de la prueba de VPH-AR, de acuerdo con la clasificación CISOE-A, que se utiliza en el programa de tamizaje neerlandés y se puede convertir fácilmente en el sistema Bethesda de 2001. Los resultados citológicos se agruparon como normales, displasia leve o límite (BMD, por sus siglas en inglés) y &gt;BMD (displasia moderada o peor). En el sistema Bethesda de 2001, BMD corresponde a células escamosas atípicas de significado indeterminado; células escamosas atípicas, no se puede descartar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, y &gt;BMD corresponde a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado.</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Las mujeres con BMD o peor y resultado positivo en la prueba de VPH-AR fueron remitidas directamente a colposcopia.</p> <p>De las mujeres que fueron referidas a un ginecólogo para colposcopia, se tomaron biopsias dirigidas por colposcopia para el examen histológico de áreas sospechosas en el cuello uterino, siguiendo los procedimientos estándar en los Países Bajos.</p> <p>Las mujeres con resultado positivo para VPH-AR, citología normal y sin un resultado válido de la combinación de pruebas repetidas (citología repetida y resultado de la prueba VPH-AR) se consideraron como pérdidas en el seguimiento. Contabilizamos esta pérdida en el seguimiento reemplazando los recuentos brutos por recuentos esperados. Las expectativas se calcularon bajo la suposición de que las mujeres con citología normal al inicio sin un resultado válido de prueba repetida tenían el mismo riesgo de enfermedad que las mujeres con un resultado válido de prueba repetida.</p>
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>En mujeres con citología normal al inicio, se llevó a cabo un subestudio. En el cual, se incluyeron a todas las mujeres positivas para VPH-AR (n = 1,021), así como a un subconjunto de n = 3063 mujeres negativas para VPH-AR, con citología normal. A las mujeres con citología normal no se les informó sobre el resultado de la prueba de VPH-AR. A las mujeres positivas para VPH-AR con citología normal se les ofreció citología y una prueba de VPH-AR con los resultados ocultos a los 12 meses, y pruebas combinadas de VPH-AR y citología a los 24 meses. Las mujeres fueron remitidas a los 12 meses si la citología era anormal y a los 24 meses en caso de una prueba de VPH-AR positiva y/o citología anormal.</p>
<b>Resultados</b>	<p>Precisión diagnóstica de dos estrategias de triage de interés al inicio para mujeres VPH-AR-positivas, ajustadas por la no asistencia a pruebas repetidas.</p> <p><i>Desenlace NIC3+</i></p> <p><u>Citología</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad (IC del 95 %): 70.6 (62.7–77.4)</li> <li>• Especificidad (IC del 95 %): 85.6 (82.8–88.1)</li> <li>• VPN (IC del 95 %): 95.1 (93.0–96.7)</li> <li>• VPP (IC del 95 %): 42.2 (36.6–48.0)</li> <li>• Genotipificación 16/18</li> <li>• Sensibilidad (IC del 95 %): 65.4 (57.4–72.7)</li> <li>• Especificidad (IC del 95 %): 72.5 (69.0–75.8)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VPN (IC del 95 %): 93.4 (91.0–95.2)</li> <li>• VPP (IC del 95 %): 26.1 (21.4–31.4)</li> <li>• Desenlace NIC2+</li> <li>• Citología</li> <li>• Sensibilidad (IC del 95 %): 62.7 (56.2–68.8)</li> <li>• Especificidad (IC del 95 %): 89.1 (86.4–91.4)</li> <li>• VPN (IC del 95 %): 90.1 (87.3–92.3)</li> <li>• VPP (IC del 95 %): 60.3 (54.5–65.8)</li> </ul> <p>Genotipificación 16/18</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad (IC del 95 %): 58.6 (52.1–64.9)</li> <li>• Especificidad (IC del 95 %): 74.5 (70.8–77.8)</li> <li>• VPN (IC del 95 %): 87.3 (84.2–89.9)</li> <li>• VPP (IC del 95 %): 37.6 (32.2–43.3)</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	Patrocinadores del proyecto: Stichting researchfonds Pathology y Laboratorio Salto Utrecht.

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	No
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Sí

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Alta preocupación. La población original fue diseñada para evaluar tamizaje primario. El tema de triage se evaluó como un análisis posthoc.

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
Sí se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	No
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Sí
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?	Alto riesgo

Sangrajrang S, 2019<sup>21</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	Después de obtener el historial sociodemográfico, una enfermera capacitada realizó el procedimiento de tamizaje. Se inspeccionó visualmente el cuello uterino en busca de cualquier anomalía, se recogieron células cervicales utilizando una espátula de Ayre, y se preparó un extendido citológico convencional en una diapositiva de vidrio preetiquetada con fijador en spray. Las muestras cervicales se almacenaron a temperatura ambiente y se transportaron a la misma temperatura al Instituto Nacional del Cáncer (Bangkok) para realizar la prueba de ADN del VPH utilizando el Sistema COBAS 4800 (Roche Molecular Systems Inc., Branchburg, NJ, EE. UU.). La prueba de ARNm del VPH a partir de la muestra PreservCyt se realizó utilizando la tecnología APTIMA (Hologic Inc., Marlborough, MA, EE. UU.), que podía detectar la expresión de ARNm de los tipos de VPH de alto riesgo E6/E7.
<b>Características y situación de los pacientes</b>	Mujeres aparentemente sanas de entre 30 y 60 años que asistían a las 50 unidades de atención primaria en siete distritos de la provincia de Ubon Ratchathani, en el noreste de Tailandia, para someterse a un tamizaje de cáncer cervical dentro del programa nacional, eran elegibles para participar.
<b>Pruebas índice</b>	Se evaluaron siete modalidades de tamizaje diferentes, de las cuales cuatro utilizando diferentes estrategias de triage para mujeres positivas para VPH. Solo se evaluó una prueba de triage de interés para el presente estudio: triage de mujeres positivas para ADN del VPH con citología líquida. La adecuación de la muestra se confirmó mediante la detección de la proteína de la beta-globina humana. Todas las muestras positivas en cualquiera de las pruebas de VPH se sometieron a la prueba de CBL (Hologic Inc., Marlborough, MA, EE. UU.) y fueron interpretadas por un citopatólogo en el NCI Bangkok.
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	El diagnóstico final (estándar de oro) se basó en el informe histológico y el diagnóstico de colposcopia, en caso de que la histología no se haya realizado o sea inconclusa. Todas las mujeres con resultado positivo para el VPH también fueron referidas a colposcopia, independientemente de los resultados de citología o genotipo. Las mujeres negativas para el VPH con anomalías reportadas en la citología convencional también fueron referidas a colposcopia. Un oncólogo ginecológico capacitado realizó la colposcopia y obtuvo biopsias dirigidas de las lesiones sospechosas identificadas durante la colposcopia. En casos de hallazgos colposcópicos normales, se obtuvieron biopsias de punción al azar. Dado que la colposcopia y/o la biopsia se llevaron a cabo solo en mujeres positivas en cualquiera de las pruebas de tamizaje (citología convencional y/o pruebas de VPH-AR), las estimaciones de prevalencia de enfermedad y características de desempeño se vieron afectadas por el sesgo de verificación. Para permitir la estimación de estos parámetros en ausencia de verificación de

	enfermedad para todos los participantes, se utilizó un análisis de clases latentes utilizando modelos bayesianos.
<b>Flujo y tiempos</b>	No especifican el tiempo para la realización de la colposcopia. Solo refieren que fue a las personas con una prueba del VPH positiva.
<b>Resultados</b>	<p>Se incluyeron 5046 mujeres en el estudio. La tasa de positividad de la prueba de ADN del VPH fue de 3.4 % (174/5046). Prevalencia de NIC2 de 0.6 % (IC del 95 %: 0.3–1.4).</p> <p>Las tasas de detección de enfermedad NIC2 o peor para la prueba de ADN de VPH por sí sola fue de 4.2/1000 mujeres examinadas. Estas tasas de detección se redujeron a 3.0/1000, cuando se consideró el triage de CBL.</p> <p>La sensibilidad y especificidad de las pruebas y estrategias de triage no pudieron estimarse directamente, ya que las pruebas de verificación (colposcopia y/o biopsia) no se realizaron en todas las mujeres con resultados negativos en las pruebas. Sin embargo, la corrección estadística del sesgo de verificación permitió una estimación aproximada de la sensibilidad y especificidad.</p> <p><i>Desenlace NIC2 o peor:</i></p> <p><u>Prueba del VPH sola</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad (IC del 95 %): 67.4 (26.5–99.9)</li> <li>• Especificidad (IC del 95 %): 97.1 (96.4–97.7)</li> <li>• VPP (IC del 95 %): 12.1 (7.6–17.9)</li> <li>• Prueba de VPH + y Triage de CBL (umbral ASCUS)</li> <li>• Sensibilidad (IC del 95 %): 64.4 (24.7–99.7)</li> <li>• Especificidad (IC del 95 %): 98.8 (98.3–99.1)</li> <li>• VPP (IC del 95 %): 19.0 (11.0–29.4)</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	Este proyecto fue parcialmente respaldado por la Fundación del Instituto Nacional del Cáncer.

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Poco claro
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación, aunque no especificaron criterios de exclusión de las mujeres en el tamizaje

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Poco claro
Sí se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Preocupación poco clara

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Poco claro
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Alto riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Preocupación poco clara

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Poco claro. No lo especifican en el estudio
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No. Solo se realizó a los positivos
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Alto riesgo

Torres-Ibarra L, 2019<sup>22</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	<p>El objetivo del estudio fue comparar el desempeño clínico de las pruebas de triage actuales disponibles en México: la citología de base líquida (CBL) y la genotipificación del VPH-16 o VPH-18, ya sea de manera individual o en combinación como pruebas secuenciales para detectar NIC de grado 2 o superior, entre mujeres con VPH de alto riesgo que participan en un programa de tamizaje rutinario para el cáncer cervical.</p> <p>El resultado principal fue el rendimiento transversal de 6 estrategias de triage para la detección de NIC de grado 2 o superior en mujeres con VPH de alto riesgo. Se examinaron los resultados según 6 escenarios de triage para referir a colposcopia, de los cuales son de interés para el presente estudio las siguientes: 1) CBL con umbral ASCUS o peor y 2) resultados positivos en la genotipificación de VPH-16/VPH-18. Se estimó la sensibilidad y especificidad relativas de cada estrategia de triage en comparación con la CBL. El uso de recursos para cada estrategia de triage fue un resultado secundario.</p>
<b>Características y situación de los pacientes</b>	<p>La población objetivo del estudio FRIDA fueron mujeres de 30 a 64 años que visitaron 100 centros de atención primaria en 29 municipios, lo que representa la mitad de la población de Tlaxcala, México, que consta de 126,335 mujeres en este grupo de edad.</p> <p>La población de estudio incluyó a todas las mujeres que asistieron para someterse a un tamizaje rutinario de cáncer cervical en una de estas clínicas entre el 1 de agosto de 2013 y el 24 de febrero de 2016. Se excluyeron las mujeres con histerectomía o que estaban embarazadas en el momento del tamizaje. El consentimiento informado verbal fue obtenido por el personal de atención médica después de explicar la naturaleza del estudio; aquellas que estuvieron de acuerdo completaron una encuesta para recopilar datos demográficos, ginecológicos y obstétricos.</p>
<b>Pruebas índice</b>	<p>Cada participante se sometió a un examen pélvico para recoger 2 muestras cervicales utilizando 2 cepillos cervicales diferentes (Rovers). Un cepillo se conservó en un vial de PreservCyt (Hologic) para la prueba de ADN del VPH y otras pruebas moleculares. El otro cepillo se colocó en un vial SurePath (Becton, Dickinson and Company) para la prueba de CBL.</p>



	<p>Los viales para las pruebas de ADN del VPH fueron transportados al laboratorio del VPH del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) en Cuernavaca, México, y almacenados a una temperatura de 2°C a 8°C hasta que se pudiera realizar la prueba. Las muestras fueron analizadas para detectar el VPH de alto riesgo utilizando la prueba de VPH cobas 4800 (Roche Molecular Diagnostics), un ensayo in vitro cualitativo.</p> <p>Los viales utilizados para la prueba de CBL se almacenaron a una temperatura de 2°C a 8°C al llegar al laboratorio central de citología de los Servicios de Salud de Tlaxcala en Tlaxcala, México. Las muestras fueron procesadas utilizando el sistema PrepStain (TriPath Imaging) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las láminas fueron teñidas con el método de Papanicolaou e interpretadas según los criterios de Bethesda de 2001. El umbral utilizado para definir resultados citológicos anormales fue ASCUS o peor.</p> <p>Las láminas de citología líquida fueron revisadas por 2 citotecnólogos independientes que desconocían el resultado del otro. Tanto los citotecnólogos como el citopatólogo sabían que todas las láminas bajo evaluación tenían resultados positivos para VPH de alto riesgo, pero desconocían el estado de VPH-16 y VPH-18.</p> <p>Se evaluaron dos puntos finales de enfermedad: (1) NIC de grado 2 o superior, definido como mujeres con NIC de grado 2, NIC de grado 3 o cáncer confirmado mediante análisis histológico y (2) NIC de grado 3 o superior, definido como NIC de grado 3 o cáncer confirmado mediante análisis histológico. Para cada escenario de triage, calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, con intervalos de confianza del 95 % utilizando un enfoque de ecuaciones de estimación generalizada (GEE, por sus siglas en inglés). También se estimaron sensibilidades relativas utilizando el método GEE con una función de enlace logarítmico, utilizando solo la CBL como comparador, que es la prueba de triage utilizada en el programa actual de detección en México.</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Todas las colposcopias fueron realizadas por 4 colposcopistas capacitados en 2 clínicas de colposcopia, el Hospital General de Tlaxcala y el Hospital de la Mujer. Los hallazgos colposcópicos se informaron de acuerdo con las pautas de la Federación Internacional de Patología y Colposcopia Cervical de 2011. Los colposcopistas estaban al tanto de los resultados de las pruebas de triage y del historial médico de las mujeres. Además, los colposcopistas tomaron un mínimo de 4 biopsias (1 por cuadrante de la unión escamo-columnar) y una muestra endocervical en todas las mujeres, independientemente de los hallazgos colposcópicos.</p> <p>Estas muestras de biopsia se procesaron en el laboratorio de patología central del Hospital General de Tlaxcala. El diagnóstico patológico sirvió como estándar de referencia para el diagnóstico de lesiones cervicales precancerosas y cáncer. La evaluación histológica fue realizada por un panel de patólogos que informaron el diagnóstico de acuerdo con los criterios del Programa de Detección de Cáncer Cervical de México. Si los diagnósticos de los primeros 2 patólogos estaban de acuerdo, ese era el diagnóstico final; de lo contrario, las biopsias eran revisadas de manera ciega por un tercer patólogo para la adjudicación final del punto final. La recopilación de datos clínicos se completó en octubre de 2017.</p>
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>Antes de la recolección de muestras, los formularios de registro del tamizaje y los viales para el transporte de las muestras cervicales se etiquetaron con un código de barras único que corresponde a cada participante. Médicos o enfermeros capacitados realizaron un examen pélvico y recogieron dos muestras cervicales utilizando un Cervex-Brush (Rovers).</p> <p>Ambas muestras se almacenaron temporalmente a temperatura ambiente en el centro de salud hasta que fueron entregadas a las instalaciones del laboratorio del VPH.</p> <p>A las mujeres cuyos resultados de la prueba fueron positivos en la genotipificación de HPV-16 o HPV-18 o para quienes el examen de CBL encontró ASCUS o peor se les ofreció una colposcopia, así como también a mujeres elegidas al azar (29 %) cuyos resultados de la prueba fueron negativos</p>

	<p>para la genotipificación de VPH-16/VPH-18 y cuyos hallazgos de CBL fueron normales, para corregir el sesgo de verificación parcial.</p> <p>Tanto la prueba de genotipificación 16/18 como la CBL fueron reflejas.</p>																																																																																																									
Resultados	<p>Un total de 36,212 mujeres fueron evaluadas en el estudio FRIDA. La mediana (rango intercuartílico [RIC]) de edad de las participantes fue de 40 (35-47) años. Solo 101 mujeres (0.3 %) informaron haber recibido al menos una dosis de la vacuna contra el VPH, y 14,977 mujeres (41.4 %) informaron haberse sometido a una prueba de Papanicolaou en los últimos 3 a 5 años.</p> <p>Un total de 4051 mujeres (11.2 %) tenían VPH de alto riesgo. La prevalencia del VPH-16 fue del 13.3 %, y la prevalencia para el VPH-18 fue del 6.0 %. La prevalencia combinada general de VPH-16 o VPH-18 fue del 18.2 %. Entre 3949 mujeres (97.5 %) con resultados de CBL válidos, 472 mujeres (11.9%) tenían hallazgos de CBL que indicaban la presencia de ASCUS o algo peor.</p> <p>De las 3962 mujeres con VPH de alto riesgo y resultados de triage completos, 1109 mujeres (28 %) tuvieron al menos 1 resultado de triage positivo o anormal, y 102 mujeres (2.5 %) tuvieron resultados de prueba positivos para VPH-16 o VPH-18 y anormalidad citológica de ASCUS o peor. De las 1109 mujeres con resultados positivos para al menos 1 de las pruebas de triage, 788 mujeres (71.1 %) se sometieron a colposcopia y tuvieron resultados histológicos completos. Las 2853 mujeres restantes (70.4 %) tuvieron resultados negativos en las pruebas de genotipificación de VPH-16 y VPH-18 y hallazgos normales en las pruebas de CBL, de las cuales 366 de 818 mujeres elegidas al azar para sesgo de verificación ajustado se sometieron a colposcopia y tuvieron resultados histológicos.</p> <p><b>Distribución de resultados histológicos estratificados por resultados de pruebas de triage entre mujeres que se sometieron a colposcopia:</b></p> <table><tr><th>Resultados del triage</th><th>No. de biopsias totales</th><th>Normal</th><th>NIC1</th><th>NIC2</th><th>NIC3</th><th>Cáncer cervical invasivo</th></tr><tr><td colspan="7">Citología de Base Líquida. Reportado por número (%)</td></tr><tr><td>ASCUS o peor</td><td>320 (100)</td><td>95 (29.7)</td><td>171 (53.4)</td><td>17 (5.3)</td><td>35 (10.9)</td><td>2 (0.6)</td></tr><tr><td>ASCUS</td><td>66</td><td>16 (24.2)</td><td>43 (65.2)</td><td>2 (3.0)</td><td>5 (7.6)</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="7">Genotipificación 16/18. Reportado por número (%)</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>543</td><td>204 (37.6)</td><td>265 (48.8)</td><td>23 (4.2)</td><td>46 (8.5)</td><td>5 (0.9)</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>613</td><td>230 (37.5)</td><td>330 (53.8)</td><td>19 (3.1)</td><td>32 (5.2)</td><td>2 (0.3)</td></tr></table> <p><b>Rendimiento diagnóstico de estrategias de triage para identificar NIC de grado 2 o superior o grado 3 o superior en mujeres con VPH de alto riesgo.</b></p> <table><tr><th>Escenario de triage (Resultados reportados con IC del 95 %)</th><th>Sensibilidad cruda</th><th>Sensibilidad ajustada</th><th>Especificidad cruda</th><th>Especificidad ajustada</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>Sensibilidad relativa</th></tr><tr><td colspan="8">Detección de NIC grado ≥ 2</td></tr><tr><td>CBL</td><td>42.9 (34.1-52.0)</td><td>26.7 (19.7-36.1)</td><td>74.0 (71.2-76.6)</td><td>89.7 (88.3-91.1)</td><td>16.9 (12.9-21.4)</td><td>91.3 (89.2-93.1)</td><td>1 [Referencia]</td></tr><tr><td>Genotipificación 16/18</td><td>58.3 (49.1-67.0)</td><td>36.2 (27.1-46.4)</td><td>54.4 (51.3-57.5)</td><td>82.1 (80.2-84.0)</td><td>13.6 (10.9-16.8)</td><td>91.4 (88.8-93.5)</td><td>1.4 (1.01-1.83)</td></tr><tr><td colspan="8">Detección de NIC grado ≥ 3</td></tr><tr><td>CBL</td><td>44.0 (33.2-55.3)</td><td>28.7 (20.0-41.3)</td><td>73.4 (70.6-76.0)</td><td>89.4 (88.0-90.7)</td><td>11.6 (8.3-15.6)</td><td>94.3 (92.5-95.8)</td><td>1 [Reference]</td></tr><tr><td>Genotipificación 16/18</td><td>60.0 (48.8-70.5)</td><td>39.1 (28.3-53.8)</td><td>54.1 (51.0-57.1)</td><td>81.7 (79.8-83.7)</td><td>9.4 (7.1-12.2)</td><td>94.5 (92.3-96.1)</td><td>1.4 (0.96-1.93)</td></tr></table>	Resultados del triage	No. de biopsias totales	Normal	NIC1	NIC2	NIC3	Cáncer cervical invasivo	Citología de Base Líquida. Reportado por número (%)							ASCUS o peor	320 (100)	95 (29.7)	171 (53.4)	17 (5.3)	35 (10.9)	2 (0.6)	ASCUS	66	16 (24.2)	43 (65.2)	2 (3.0)	5 (7.6)	0	Genotipificación 16/18. Reportado por número (%)							Positivo	543	204 (37.6)	265 (48.8)	23 (4.2)	46 (8.5)	5 (0.9)	Negativo	613	230 (37.5)	330 (53.8)	19 (3.1)	32 (5.2)	2 (0.3)	Escenario de triage (Resultados reportados con IC del 95 %)	Sensibilidad cruda	Sensibilidad ajustada	Especificidad cruda	Especificidad ajustada	VPP	VPN	Sensibilidad relativa	Detección de NIC grado ≥ 2								CBL	42.9 (34.1-52.0)	26.7 (19.7-36.1)	74.0 (71.2-76.6)	89.7 (88.3-91.1)	16.9 (12.9-21.4)	91.3 (89.2-93.1)	1 [Referencia]	Genotipificación 16/18	58.3 (49.1-67.0)	36.2 (27.1-46.4)	54.4 (51.3-57.5)	82.1 (80.2-84.0)	13.6 (10.9-16.8)	91.4 (88.8-93.5)	1.4 (1.01-1.83)	Detección de NIC grado ≥ 3								CBL	44.0 (33.2-55.3)	28.7 (20.0-41.3)	73.4 (70.6-76.0)	89.4 (88.0-90.7)	11.6 (8.3-15.6)	94.3 (92.5-95.8)	1 [Reference]	Genotipificación 16/18	60.0 (48.8-70.5)	39.1 (28.3-53.8)	54.1 (51.0-57.1)	81.7 (79.8-83.7)	9.4 (7.1-12.2)	94.5 (92.3-96.1)	1.4 (0.96-1.93)
Resultados del triage	No. de biopsias totales	Normal	NIC1	NIC2	NIC3	Cáncer cervical invasivo																																																																																																				
Citología de Base Líquida. Reportado por número (%)																																																																																																										
ASCUS o peor	320 (100)	95 (29.7)	171 (53.4)	17 (5.3)	35 (10.9)	2 (0.6)																																																																																																				
ASCUS	66	16 (24.2)	43 (65.2)	2 (3.0)	5 (7.6)	0																																																																																																				
Genotipificación 16/18. Reportado por número (%)																																																																																																										
Positivo	543	204 (37.6)	265 (48.8)	23 (4.2)	46 (8.5)	5 (0.9)																																																																																																				
Negativo	613	230 (37.5)	330 (53.8)	19 (3.1)	32 (5.2)	2 (0.3)																																																																																																				
Escenario de triage (Resultados reportados con IC del 95 %)	Sensibilidad cruda	Sensibilidad ajustada	Especificidad cruda	Especificidad ajustada	VPP	VPN	Sensibilidad relativa																																																																																																			
Detección de NIC grado ≥ 2																																																																																																										
CBL	42.9 (34.1-52.0)	26.7 (19.7-36.1)	74.0 (71.2-76.6)	89.7 (88.3-91.1)	16.9 (12.9-21.4)	91.3 (89.2-93.1)	1 [Referencia]																																																																																																			
Genotipificación 16/18	58.3 (49.1-67.0)	36.2 (27.1-46.4)	54.4 (51.3-57.5)	82.1 (80.2-84.0)	13.6 (10.9-16.8)	91.4 (88.8-93.5)	1.4 (1.01-1.83)																																																																																																			
Detección de NIC grado ≥ 3																																																																																																										
CBL	44.0 (33.2-55.3)	28.7 (20.0-41.3)	73.4 (70.6-76.0)	89.4 (88.0-90.7)	11.6 (8.3-15.6)	94.3 (92.5-95.8)	1 [Reference]																																																																																																			
Genotipificación 16/18	60.0 (48.8-70.5)	39.1 (28.3-53.8)	54.1 (51.0-57.1)	81.7 (79.8-83.7)	9.4 (7.1-12.2)	94.5 (92.3-96.1)	1.4 (0.96-1.93)																																																																																																			
Observaciones	<p>Financiamiento: este estudio fue apoyado por el Instituto Nacional de Salud Pública de México, la Secretaría de Salud de Tlaxcala, el Instituto Nacional de las Mujeres y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología [subvenciones No. FOSISS 2013 202468, FOINS 274836]. Además, se proporcionó apoyo adicional por parte de Roche Molecular Systems, Becton Dickinson, DICIPA y Arbor Vita Corporation. El esfuerzo del Dr. Spiegelman en este proyecto fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud (subvención No. DP1ES 025459). No hubo participación de los patrocinadores en ninguna fase del desarrollo del estudio.</p>																																																																																																									

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
Sí se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Alto riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Sí
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Alto riesgo

Valls J, 2023<sup>23</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	Este estudio de tamizaje multicéntrico y transversal se llevó a cabo en 12 centros (incluyendo centros de atención primaria y secundaria, hospitales, laboratorios y universidades) en nueve países (Argentina, Bolivia, Colombia, Costa Rica, Honduras, México, Paraguay, Perú y Uruguay) dentro de América Latina.
------------------------------	--

	<p>El objetivo del estudio fue evaluar el rendimiento de la colposcopia como triage para detectar lesiones precancerosas y cáncer cervical en mujeres positivas para el VPH.</p> <p>Las mujeres fueron sometidas a pruebas de detección de ADN del VPH y citología. Para este análisis, solo se incluyeron aquellas que dieron positivo para el VPH. Las mujeres positivas para el VPH fueron remitidas a colposcopia para confirmar la enfermedad y recibir tratamiento si fuera necesario. Las mujeres con colposcopia inicial normal o sin lesiones cervicales de alto grado en la histología (menores que NIC2) fueron llamadas nuevamente después de 18 meses para otra prueba de VPH y completar la confirmación de la enfermedad; aquellas que dieron positivo nuevamente para el VPH fueron remitidas para una segunda colposcopia con biopsia y tratamiento si fuera necesario.</p>
<b>Características y situación de los pacientes</b>	<p>Las mujeres elegibles tenían entre 30 y 64 años, eran sexualmente activas, no tenían antecedentes de cáncer cervical ni tratamiento para lesiones cervicales precancerosas o una histerectomía, y no tenían planes de mudarse fuera del área de estudio.</p>
<b>Pruebas índice</b>	<p>Colposcopia</p> <p>De acuerdo con la clasificación de la Federación Internacional de Patología y Colposcopia Cervical (IFCPC) de 2011, el examen colposcópico incluyó una evaluación general y hallazgos colposcópicos. La evaluación general midió la adecuación, la visibilidad de la unión escamo-columnar (totalmente visible, parcialmente visible y no visible) y los tipos de zona de transformación (TZ) 1-3. Los hallazgos colposcópicos se clasificaron como normales; menores positivos o grado 1; mayores positivos o grado 2; o sospecha de cáncer invasivo.</p> <p>En cada centro de estudio se seleccionó al menos un colposcopista experimentado, preferiblemente con práctica clínica en el área de reclutamiento, y participó en sesiones de entrenamiento extensas sobre procedimientos del estudio y manejo clínico con algoritmos detallados, supervisión continua y evaluación de calidad. Tres de los 15 colposcopistas ya eran entrenadores certificados en colposcopia por la IFCPC, siete fueron capacitados para obtener el certificado en colposcopia de la IFCPC y dos se convirtieron en entrenadores certificados.</p> <p>Durante la colposcopia, se tomaron dos o tres biopsias de las lesiones observadas para todos los participantes en los que se observaron lesiones blancas después de la aplicación de ácido acético y si la colposcopia fue positiva con TZ1 o TZ2. Se recomendó tomar una muestra endocervical utilizando citología o histología (utilizando la técnica de bloque celular) cuando se observó una TZ3, y se realizó una exéresis tipo 2 o 3 cuando se diagnosticó una enfermedad de alto grado (citología positiva para lesiones intraepiteliales de alto grado o histología positiva para neoplasia cervical intraepitelial de grado 2 o superior).</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Patología</p> <p>Los tejidos cervicales recolectados mediante biopsia o "excisión en lazo grande de la zona de transformación" fueron fijados en formalina tamponada en la clínica de colposcopia. Los patólogos locales interpretaron las láminas teñidas con hematoxilina y eosina y reportaron los resultados histológicos utilizando la clasificación de NIC (negativo, NIC1, NIC2, NIC3, adenocarcinoma in situ y cáncer invasivo). Cuando no había suficiente tejido o se presentaban otras deficiencias en el tejido, se informaba como inadecuado. Además, toda la histología del estudio está siendo revisada por un panel externo de expertos internacionales en patología cervical. Los diagnósticos se informan utilizando la Terminología Escamosa Anogenital Inferior después de usar inmunohistoquímica de p16, cuando es indicado, para definir de manera más precisa la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL, por sus siglas en inglés) histológica (que incluye NIC2 positivo para p16, NIC3 y adenocarcinoma in situ positivo para p16).</p> <p>Se evaluó la precisión diagnóstica de la colposcopia para predecir la neoplasia cervical o cáncer, considerando un resultado positivo cuando la impresión colposcópica en la colposcopia inicial fue positiva menor, positiva mayor o sospecha de cáncer, y se consideró negativo en caso contrario (es decir, normal). El resultado principal del estudio fue la NIC3+ confirmada histológicamente</p>

	(definida como grado 3 o peor) detectada en la visita inicial o en la visita de 18 meses. El resultado secundario del estudio fue la NIC2+ (definida como grado 2 o peor) detectada en la visita inicial o en la visita de 18 meses. Se calcularon la sensibilidad para NIC3+, la especificidad para menos de NIC2 y el valor predictivo positivo para NIC3+ para evaluar la precisión de la colposcopia como resultados primarios, y se calcularon la sensibilidad para NIC2+ y la especificidad para menos de NIC3 como resultados secundarios.
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>Durante la visita inicial de tamizaje, se tomaron muestras cervicales exfoliativas con un Cervex-Brush (Rovers Medical Devices, Oss, Países Bajos) y se utilizaron para citología convencional. Inmediatamente después de la citología, las células residuales que quedaban en el cepillo se enjuagaban en viales que contenían 20 mL de medio de preservación ThinPrep PreservCyt (Hologic, Marlborough, MA, EE. UU.) para la prueba del VPH. La prueba del VPH se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante en laboratorios independientes utilizando la prueba de ADN de VPH de alto riesgo digene HC2 (QIAGEN, Germantown, MD, EE. UU.) o la prueba de VPH COBAS 4800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).</p> <p>El resultado principal del estudio fue la NIC3+ confirmada histológicamente (definida como grado 3 o peor) detectada en la visita inicial o en la visita de 18 meses. El resultado secundario del estudio fue la NIC2+ (definida como grado 2 o peor) detectada en la visita inicial o en la visita de 18 meses.</p>
<b>Resultados</b>	<p>De un total de 42,502 mujeres reclutadas, 5985 (14.1 %) mujeres dieron positivo para el VPH y fueron remitidas a colposcopia. De ellas, 5598 (93.5 %) asistieron y completaron la colposcopia inicial con un tiempo mediano de 1.8 meses (RIC 1.2–2.8) después del reclutamiento. 4762 (85.1 %) de las 5598 mujeres con una colposcopia inicial normal o con histología negativa o NIC1 (menor que NIC2 o biopsia inadecuada) fueron citadas a los 18 meses para una segunda prueba del VPH y remitidas a colposcopia (si la prueba era positiva). Se excluyeron 279 (5.9 %) de 4762 mujeres que se retiraron o se perdieron durante el seguimiento y 820 (17.2 %) que aún no han completado el seguimiento de 18 meses (pendiente de prueba del VPH, colposcopia o histología).</p> <p>Se incluyeron en el análisis 4499 mujeres con VPH positivo y un completo esclarecimiento de la enfermedad (969 [21.5 %] con pre cáncer o cáncer [NIC2+], detectado en el momento de la inscripción [n=836] o en la visita de 18 meses [n=133]; 3530 [78.5 %] negativas o con NIC1).</p> <p>La mediana de edad de las mujeres fue de 40.6 años (RIC 34.7–49.9). La mayoría de las mujeres (4490 [99.8 %] de 4499) habían tenido al menos una citología previa a la inscripción, 798 (17.7 %) tenían citología anormal al momento de la inscripción y 240 (5.3 %) tenían HSIL+.</p> <p>En la colposcopia inicial, 2636 (58.6 %) mujeres tuvieron una impresión colposcópica positiva. En total, se detectó NIC3+ en 669 (14.9 %) de las 4499 mujeres en la visita inicial o en la visita de 18 meses (616 [13.7 %] con NIC3 y 53 [1.2 %] con cáncer). De las 3530 mujeres consideradas negativas para la enfermedad (&lt;NIC2), 2674 (75.8 %) tuvieron biopsias con resultados negativos o histología NIC1, mientras que 856 (24.2 %) tuvieron colposcopia normal sin biopsia.</p> <p>El porcentaje de mujeres con citología ASCUS+ en el momento de la inscripción fue significativamente mayor en aquellas que tuvieron biopsias con resultados negativos o histología NIC1 (360 [13.5 %]) que en aquellas con colposcopia normal y sin biopsia (49 [5.7 %]; p&lt;0.0001).</p> <p>La colposcopia de inscripción fue normal en 93 (9.6 %) de las 969 mujeres con NIC2+ confirmado histológicamente (34 con NIC2, 55 con NIC3 y cuatro con cáncer [falsos negativos]) y positiva en 1760 (49.9 %) de las 3530 mujeres con menos de NIC2 (1557 con impresión positiva menor y 203 con impresión positiva mayor [falsos positivos]).</p> <p>Por lo tanto, la precisión de la colposcopia fue del 58.8 % (2646 de 4499 participantes identificados correctamente; 876 con NIC2+ [verdaderos positivos] y 1770 con menos de NIC2 [verdaderos negativos]). La sensibilidad fue del 91.2 % (IC del 95 %: 88.9–93.2 %) para NIC3+ y del 90.4 % (88.4–92.2) para NIC2+. La especificidad fue del 50.1 % (48.5–51.8) para menos de NIC2 y del 47.1 % (45.5–48.7) para menos de NIC3. El valor predictivo positivo para NIC3+ fue del 23.1 % (21.6–24.8).</p>

<b>Observaciones</b>	El estudio recibió financiamiento de la OMS, la Organización Panamericana de la Salud, la Unión Internacional contra el Cáncer, el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés), el Centro para la Salud Global del NCI, la Agencia Nacional para la Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación, el NCI de Argentina y Colombia, la Caja Costarricense de Seguro Social, el Consejo Nacional para la Ciencia y Tecnología de Paraguay, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y todas las instituciones colaboradoras locales. Los financiadores del estudio no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe.
----------------------	--

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
¿Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Alta preocupación. La interpretación de la colposcopia fue con conocimiento del resultado de la citología de base.

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo. Hay un comité externo evaluado los resultados y está cegado. Los resultados preliminares muestran que no hay diferencias en la sensibilidad y

	especificidad reportada al momento.
--	-------------------------------------

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Sí, en la mayoría.
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?	Alto riesgo

Wang M, 2017<sup>24</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	<p>Mujeres de 30 a 54 años fueron reclutadas para someterse a tamizaje de cáncer cervical del 10 de mayo al 15 de junio de 2007, provenientes de dos comunas en cada uno de los condados de Wuxiang y Xiangyuan, Provincia de Shanxi, China.</p> <p>Bajo la instrucción de una enfermera en la clínica, cada mujer proporcionó una muestra con un cepillo vaginal para la prueba de autodiagnóstico del VPH, y dos muestras con hisopos de nailon vaginal para su almacenamiento. Luego, un médico realizó un examen con espéculo y recogió muestras cervicales.</p> <p>Los análisis se centraron en el rendimiento clínico de las pruebas del VPH (autotoma vs. toma por personal experto) como métodos de detección primaria. Las mujeres con resultados positivos en la prueba de ADN del VPH se sometieron a un triage con IVAA o citología si se detectaba NIC2+ y NIC3+, en comparación con IVAA y citología como métodos de detección primaria, o HC2 seguido de triage con IVAA o citología. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, el índice de Youden y el área bajo la curva (AUC) de las características operativas del receptor (ROC) de cada estrategia, así como el número de mujeres con NIC2+ o NIC3+ detectadas por estrategia y el número de colposcopias realizadas por cada detección de NIC2+ o NIC3+.</p>
<b>Características y situación de los pacientes</b>	<p>Las mujeres eran elegibles para el estudio si no tenían antecedentes de NIC, radiación pélvica, histerectomía, no estaban actualmente embarazadas y podían proporcionar consentimiento informado.</p> <p>Para fines del presente estudio es importante recalcar que se evaluaron los resultados de las mujeres que fueron positivas a la prueba de detección del VPH (cualquiera) con una muestra tomada por un profesional y que tuvieran resultados del triage de IVAA y/o citología.</p> <p>Por tal motivo, es relevante referir que la infección por VPH se evaluó utilizando el ensayo HC2 (QIAGEN, Gaithersburg, Maryland) y la prueba careHPV (QIAGEN, Gaithersburg, Maryland). El ensayo HC2 se llevó a cabo utilizando el medio de líquido de citología base después del procesamiento. El ensayo HC2 detecta un grupo de 13 tipos de VPH de alto riesgo (VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). La prueba careHPV se basa en gran medida en el ensayo HC2 con algunas modificaciones importantes para los países de bajos ingresos, que incluyen un tiempo de ensayo más rápido, adaptabilidad a una amplia gama de condiciones y la detección de 14 tipos de VPH de alto riesgo (VPH66 además de los 13 genotipos de VPH de alto riesgo detectados por el ensayo HC2). Tanto las positividades de HC2 como de careHPV se calcularon a 1,0 RLU/CO (aproximadamente igual a 1,0 pg de ADN por mL) de acuerdo con la recomendación del fabricante. Técnicos locales capacitados llevaron a cabo las pruebas de careHPV en los sitios de campo en Shanxi. El ensayo HC2 fue realizado por técnicos en el CICAMS, Beijing.</p>

<b>Pruebas índice</b>	<p><i>CBL e IVAA</i></p> <p><u>IVAA</u>: la positividad se definió como la observación de áreas acetoblanas distintas, densas e inmóviles en la zona de transformación cerca de la unión escamo-columnar del cuello uterino, visibles 1 minuto después de la aplicación de ácido acético del 3 % al 5 %. La inspección visual fue realizada por enfermeras parteras.</p> <p><u>CBL</u>: la preparación y lectura de las láminas citológicas se realizaron por un citopatólogo de la Chinese Academy of Medical Sciences (CICAMS). Se utilizó el sistema de clasificación Bethesda. Todas las láminas anormales y el 10 % de las láminas citológicas normales fueron seleccionadas al azar para ser leídas por un patólogo externo en Canadá, quien desconocía los diagnósticos de la CICAMS.</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Si las mujeres presentaban un examen de colposcopia anormal, se tomaron biopsias cervicales dirigidas donde las lesiones eran visibles.</p> <p>Se realizó raspado endocervical (REC) si a las mujeres les resultaba insatisfactorio el examen de colposcopia (la unión escamo-columnar no era completamente visible), si la lesión se extendía hacia el canal endocervical y si las lesiones eran inaccesibles para la biopsia. A las mujeres con resultados de colposcopia negativos pero resultados positivos en la CBL; o una prueba careHPV positiva, se les citó para someterse a un segundo examen de colposcopia, donde se tomaron biopsias de los cuatro cuadrantes de la unión escamo-columnar cervical y se realizó un REC.</p> <p>La preparación y lectura de las láminas histológicas se realizaron en CICAMS por un patólogo. Se utilizó el sistema de clasificación NIC. Todas las láminas anormales y el 10 % de las láminas histológicas normales fueron seleccionadas al azar para ser leídas por un patólogo externo en Canadá, quien desconocía los diagnósticos de CICAMS. Si los diagnósticos no estaban de acuerdo, el diagnóstico final se basó en la lectura del patólogo canadiense, con discusión de cualquier lectura discordante con el patólogo chino. El diagnóstico final para cada mujer se basó en la lectura más alta entre todos los hallazgos histológicos, incluidas las biopsias dirigidas y de cuatro cuadrantes y la curetaje endocervical. Si no se indicaba una biopsia o si el hallazgo histológico era negativo para una mujer, entonces se la consideraba negativa para NIC.</p>
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>Se recogió una muestra cervical para la prueba del VPH realizada por el médico, otra muestra cervical para la clasificación citológica en medio líquido (SurePath, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.; LBC) y para la prueba HC2, y se recogieron dos muestras cervicales utilizando hisopos de nailon para su almacenamiento. Todas las mujeres se sometieron a una IVAA seguida de una colposcopia digital (Goldway, Shenzhen, China).</p> <p>Todas las láminas anormales y el 10 % de las láminas histológicas normales fueron seleccionadas al azar para ser leídas por un patólogo externo en Canadá, quien desconocía los diagnósticos de CICAMS.</p>
<b>Resultados</b>	<p>De las 3721 mujeres elegibles invitadas a participar, 2530 (68.0 %) acudieron a la detección de cáncer cervical. Ciento cuarenta y dos mujeres no regresaron para las citas de seguimiento. Además de estas 142 mujeres, se excluyeron del análisis a 50 mujeres con citología insatisfactoria y a 1 mujer con resultado de IVAA faltante. Por lo tanto, un total de 2337 mujeres con resultados completos fueron incluidas en el análisis.</p> <p>De las mujeres incluidas en el análisis final de la población, la edad media fue de 43.4±6.2 años, y había 1350 mujeres (57.8 %, 1,350/2,337) de 30 a 44 años y 987 (42.2 %, 987/2,337) de 45 a 54 años. Las tasas de positividad para el VPH fueron del 14.0% (328/2337) para la prueba del careHPV y del 16.4 % (384/2337) para el ensayo HC2. El seis por ciento de las mujeres (140/2337) tuvieron un resultado anormal de la IVAA y el 5.4 % (127/2337) tuvieron una citología de grado ASC-H+ (células escamosas atípicas de las cuales no se pueden excluir lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado o peores). Finalmente, el 2.4% (56/2337) fueron diagnosticadas con NIC1, el 1.9 % (45/2337) con NIC2 y el 1.0 % (23/2,337) con NIC3 o más grave.</p>



	<b>El rendimiento de la detección de NIC2+ (evaluado en un grupo de 2337 mujeres):</b>					
	Tamizaje primario	Estrategia de triage	NIC2+ (N=68)	% (IC del 95 %)		
				Sensibilidad	Especificidad	VPP
						VPN
	careHPV	Ninguna	57	83.8 (73.3–90.7)	88.1 (86.7–89.3)	17.4 (13.7–21.9)
		Citología (ASCUS+)	55	80.9 (70.0–88.5)	95.0 (94.0–95.8)	32.5 (25.9–39.9)
		IVAA	21	30.9 (21.2–42.6)	99.2 (98.7–99.5)	52.5 (37.5–67.1)
	Ensayo HC2	Ninguna	66	97.1 (89.9–99.2)	86.0 (84.5–87.4)	17.2 (13.7–21.3)
		Citología (ASCUS+)	63	92.6 (83.9–96.8)	94.4 (93.3–95.2)	33.0 (26.7–39.9)
		IVAA	26	38.2 (27.6–50.1)	99.0 (98.5–99.0)	54.2 (40.3–67.4)
	Abreviaturas: NIC2+: neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o superior, ASCUS+: células escamosas atípicas de significado indeterminado o peor, IVAA: inspección visual con ácido acético, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.					
	<b>El rendimiento de la detección de NIC3+ (evaluado en un grupo de 2337 mujeres):</b>					
	Tamizaje primario	Estrategia de triage	NIC3+ (N=23)	% (IC del 95 %)		
				Sensibilidad	Especificidad	VPP
						VPN
	careHPV	Ninguna	20	87.0 (67.9–95.5)	86.7 (85.2–88.0)	6.1 (4.0–9.2)
		Citología (ASCUS+)	19	82.6 (62.9–93.0)	93.5 (92.4–94.5)	11.2 (7.3–16.9)
		IVAA	12	52.2 (33.0–70.8)	98.8 (98.3–99.2)	30.0 (18.1–45.4)
	Ensayo HC2	Ninguna	22	95.7 (79.0–99.2)	84.4 (82.8–85.8)	5.7 (3.8–8.5)
		Citología (ASCUS+)	21	91.3 (73.2–97.6)	92.7 (91.5–93.6)	11.0 (7.3–16.2)
		IVAA	12	56.5 (36.8–74.4)	98.5 (97.9–98.9)	27.1 (16.6–41.0)
	Abreviaturas: NIC3+: neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o superior, ASCUS+: células escamosas atípicas de significado indeterminado o peor, IVAA: inspección visual con ácido acético, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.					
<b>Observaciones</b>	Apoyo de la Fundación Bill y Melinda Gates, la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (No. 81402748) y la Iniciativa de Medicina Innovadora de la Academia China de Ciencias Médicas (No. 2017-I2M-3-005).					

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
¿Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí

<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo
---	-------------

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo. Hubo un comité externo cegado

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Sí
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Sí
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Bajo riesgo

Wang MZ, 2019<sup>25</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	El Hospital Autónomo de la Región de Mongolia Interior llevó a cabo proyectos de demostración de detección de cáncer del cuello uterino de abril a agosto de 2009 en tres regiones rurales de Mongolia Interior, China: Ordos, Tongliao y Xing'an. Las mujeres que participaron firmaron formularios de consentimiento informado del estudio y fueron sometidas a pruebas de detección de cáncer del cuello uterino simultáneamente con pruebas de ADN del VPH (Ensayo Hybrid Capture 2 [HC2]; QIAGEN, Gaithersburg, MD) y con la IVAA.
<b>Características y situación de los pacientes</b>	Las mujeres eran elegibles para participar si tenían 18 años o más, estaban casadas, eran sexualmente activas, no estaban embarazadas, tenían úteros intactos, no tenían antecedentes de enfermedad NIC2+ o radiación pélvica previa, y no se habían sometido a detección de cáncer de cuello uterino en los últimos 5 años.
<b>Pruebas índice</b>	IVAA: un médico experimentado de Beijing, con más de 30 años de experiencia en la realización de IVAA, reclutó y capacitó a siete proveedores clínicos locales del Hospital Autónomo de la Región de Mongolia Interior. De estos 7 proveedores clínicos, 4 habían completado la escuela de medicina y 3 la escuela de enfermería. A cada proveedor local se le exigía tener al menos 5 años de experiencia previa en detección mediante este método y completar un programa de entrenamiento de un día. Al inicio del tamizaje en el lugar, el médico experimentado proporcionó instrucción basada en el campo, primero realizando IVAA y pruebas de ADN del VPH, mientras los proveedores clínicos observaban y luego supervisaban directamente a cada proveedor mientras realizaban los tamizajes, brindando retroalimentación si era necesario. A medida que los proveedores locales

	<p>llevaban a cabo los tamizajes a lo largo de la duración del proyecto, el médico experimentado estuvo presente en la sala para supervisión directa y para responder preguntas.</p> <p>Los médicos chinos locales realizaron una inspección visual aplicando ácido acético al 5 % en el cuello uterino, esperando 1 minuto y luego inspeccionando el cuello uterino en busca de cambios anormales bajo una fuente de luz incandescente de 100 vatios. La positividad de la IVAA se caracterizó por lesiones acetoblanas bien definidas y opacas en la zona de transformación cervical.</p>
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	<p>Biopsia cervical</p> <p>Las mujeres que dieron positivo en las pruebas de detección del VPH o IVAA se sometieron a una colposcopia. Aquellas con una IVAA anormal fueron examinadas con colposcopia durante la misma visita. A las mujeres positivas para el VPH se les citó para una colposcopia en un plazo de 2 semanas desde el tamizaje inicial. Se tomaron biopsias dirigidas utilizando un instrumento de biopsia de broncoscopia de 2 mm de diámetro de todas las lesiones cervicales visibles. Cuando se indicaba el método de biopsia de cuatro cuadrantes, se tomaron biopsias en las posiciones de las 2 en punto, 4 en punto, 8 en punto y 10 en punto. Si el examen de colposcopia no era satisfactorio, también se tomaron muestras de curetaje ectocervical.</p> <p>El estándar de oro para la verificación de la enfermedad fue el resultado patológico de la biopsia confirmada histológicamente tomada después de la colposcopia. Patólogos del Hospital Chino y del Instituto de la Academia China de Ciencias Médicas examinaron todas las muestras de biopsias cervicales. Los diagnósticos histológicos se categorizaron como negativos, NIC grados 1, 2, 3, carcinoma in situ, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma in situ o adenocarcinoma según el sistema de clasificación de la FIGO. Un diagnóstico de NIC2+ fue el resultado clínico principal e incluyó diagnósticos de NIC2, NIC3, carcinoma in situ, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma in situ o adenocarcinoma.</p> <p>Los técnicos y patólogos que revisaron y diagnosticaron las muestras desconocían los resultados del tamizaje primario.</p> <p>Las mujeres fueron clasificadas como normales si ambas pruebas de detección del VPH e IVAA eran negativas o si tenían al menos una prueba de detección positiva pero no evidencia de lesiones precancerosas en la histología.</p>
<b>Flujo y tiempos</b>	<p>Los trabajadores de salud capacitados en cada sitio explicaron el estudio, el proceso de tamizaje, los posibles riesgos y beneficios, y respondieron preguntas de las participantes. Después de completar el registro, el consentimiento informado y un cuestionario, las mujeres ingresaron al consultorio para someterse a exámenes ginecológicos de rutina seguidos de la detección mediante IVAA y pruebas de ADN del VPH.</p> <p>El médico experimentado supervisó todos los tamizajes y exámenes de colposcopia realizados por dos o tres clínicos locales en todos los sitios a lo largo de todo el proyecto de demostración.</p> <p>Las mujeres con resultados insatisfactorios en la prueba HC2 o en IVAA (N = 42) o aquellas que se perdieron el seguimiento de la colposcopia (N = 16) fueron excluidas del análisis, lo que dejó a 2,942 mujeres con resultados satisfactorios en HC2, IVAA y colposcopia. Las mujeres menores de 30 años (no se detectaron casos de NIC2+ en este grupo de edad) o cuya edad era desconocida (N = 274) fueron excluidas adicionalmente, dejando a 2,668 mujeres en el análisis de población final.</p> <p>Las mujeres con resultados negativos en ambos IVAA y VPH no se les realizaron biopsias cervicales, ya que es probable que la patología no muestre enfermedad cervical de alto grado. La prevalencia de normales, NIC1, NIC2 y NIC3 se calculó según el número total de mujeres tamizadas para cada grupo de edad.</p> <p>Se calcularon los casos estimados de NIC2+ que podrían haberse pasado por alto en cada grupo de edad utilizando la probabilidad de NIC2+ generada a partir de un estudio previamente descrito (Wang Z, 2017), donde todas las mujeres participantes recibieron biopsias dirigidas por colposcopia independientemente de la positividad en la prueba. Se calcularon la sensibilidad</p>

	corregida (se refiere a la corrección por sesgo de verificación con respecto al punto final histológico), especificidad, tasa de falsos negativos (TFN), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) correspondientes para los diversos algoritmos de detección para el punto final clínico de NIC2+.
<b>Resultados</b>	<p>De las 2668 mujeres examinadas, la edad media fue de 41.6 años (rango, 30-59 años). La prevalencia de infecciones por VPH en mujeres de 18 a 30 años fue del 20.7 % (29/140). Para mujeres de 30 años o más, menos de una cuarta parte fueron positivas para VPH (17.5 %; N = 467), el 8.1 % tuvo un resultado anormal en la IVAA (N = 216), el 98.1 % tuvo histología normal (N = 2616), el 0.9 % tenía NIC1 (N = 25) y el 1.0 % tenía NIC2+ (N = 27). La mayoría de las mujeres participantes (98.1 %, N = 2616) se consideraron tener histología normal; esta cifra incluye a 2114 mujeres con resultados negativos en las pruebas de VPH e IVAA que se supone tenían histología normal y, por lo tanto, no fueron remitidos a colposcopia, y 502 mujeres con biopsias negativas en la histología. Rendimiento clínico de los algoritmos de detección de cáncer de cuello uterino con prueba del VPH positiva y triage con IVAA, así como prueba del VPH como tamizaje primario, para la detección de NIC2+ entre 2668 mujeres:</p> <p><i>VPH positiva y triage con IVAA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos de NIC2+: N=12</li> <li>• Sensibilidad corregida: 41.1 (IC del 95 %: 25.5 a 59.3)</li> <li>• Especificidad corregida: 95.4 (IC del 95 %: 94.5 a 96.1)</li> <li>• VPP corregido: 9 (IC del 95 %: 5.2 a 15)</li> <li>• VPN corregido: 99.3 (IC del 95 %: 98.9 a 99.6)</li> </ul> <p><i>VPH como tamizaje primario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos de NIC2+: N=26</li> <li>• Sensibilidad corregida: 89.7 (IC del 95 %: 73.6–96.4)</li> <li>• Especificidad corregida: 83.3 (IC del 95 %: 81.8–84.7)</li> <li>• VPP corregido: 5.6 (IC del 95 %: 3.8–8)</li> <li>• VPN corregido: 99.9 (IC del 95 %: 99.6–100)</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	Este proyecto de demostración fue apoyado por fondos proporcionados por el Gobierno Central de la República Popular China al Hospital Autónomo de la Región Autónoma de Mongolia Interior. La agencia de financiamiento no tuvo ningún papel en la realización del estudio, el análisis de datos o la preparación del manuscrito.

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Sí
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
¿Se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí

<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo
---	-------------

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Sí
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Alto riesgo

Zhang Q, 2017<sup>26</sup>

<b>Muestreo de pacientes</b>	Evaluamos la eficiencia de las pruebas del VPH de alto riesgo (VPH-AR) como estrategia principal en la provincia de Shaan'xi para comprobar la disponibilidad y viabilidad como programa alternativo preferido en la detección del cáncer de cuello uterino.
<b>Características y situación de los pacientes</b>	Un total de 2264 mujeres de 25 años o más con infección primaria por VPH-AR que debían someterse a un colposcopio con biopsia multipunto por un cuello uterino anormal en la inspección visual o factores de riesgo de lesiones cervicales fueron reclutadas inicialmente del departamento de ginecología del Primer Hospital Afiliado de la Universidad Xi'an Jiaotong durante agosto de 2014 a agosto de 2015.
<b>Pruebas índice</b>	Genotipificación del VPH 16/18 El genotipo del VPH se realizó mediante la prueba HPVGenoArray® (Hybridio Limited, Hong Kong), que utilizó técnicas de hibridación y amplificación del ADN, lo que permitió la identificación simultánea de una amplia gama de genotipos del VPH, incluidos 14 genotipos de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59 y 68). Se realizaron pasos específicos de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
<b>Condición diana y estándar de referencia</b>	Las mujeres de 25 años o más con una prueba de VPH-AR positiva fueron remitidas a una colposcopia y se les realizó una biopsia cervical multipunto en la lesión sospechosa si era necesario. La histopatología fue diagnosticada por dos patólogos experimentados según la terminología de NIC. Las mujeres con resultados de colposcopia negativos fueron consideradas sin lesiones cervicales.
<b>Flujo y tiempos</b>	Un total de 348 mujeres fueron excluidas debido a un resultado incompleto de la colposcopia. De las 1916 mujeres restantes, 1124 mujeres con infección por VPH 16 o 18 y 792 mujeres con

	<p>otras infecciones por VPH-AR. La mediana de edad de estas pacientes fue de 39 años (rango: 25-78 años).</p> <p>Según la tasa de coincidencia de la infección por VPH y los resultados patológicos, se estableció como criterio de valoración la detección de NIC2+. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y NPN; todos estos indicadores solo mostraron la situación en mujeres con infección por VPH-AR, ya que no se realizó colposcopia en mujeres sin infección por VPH-AR.</p>																									
Resultados	<p>Un total de 2264 mujeres de 25 años o más fueron detectadas con infección por VPH-AR mediante el tamizaje primario de infección por VPH del tracto genital y 1916 de ellas fueron remitidas a colposcopia. La distribución de las infecciones por VPH16, VPH18 y otras infecciones por VPH-AR fue del 49.2 % (943), el 9.4 % (181) y el 41.3 % (792), respectivamente. El genotipo más común fue el VPH-16, seguido del VPH-58, el VPH-52, el VPH-18 y el VPH-33. La distribución de la infección por VPH-AR en lesiones cervicales de alto grado fue ligeramente diferente. Entre estas 410 mujeres que tenían NIC2+, los tipos más frecuentes fueron VPH-16, VPH-18, VPH-58, VPH-52 y VPH-33, respectivamente. Sin embargo, los tipos más comunes de 241 NIC3+ fueron VPH-16, VPH-18, VPH-58, VPH-52 y VPH-31, por separado. Dos tipos comunes, incluidos VPH-16 y VPH-18, representaron el 82.6 % (92.1 %) del total de casos de NIC2+ (NIC3+).</p> <p>Valor diagnóstico de la infección por VPH-AR para el tamizaje de lesiones cervicales de alto nivel:</p> <table><tr><td>Resultados</td><td>Sensibilidad (IC del 95 %)</td><td>Especificidad</td><td>VPP</td><td>VPN</td></tr><tr><td colspan="5">NIC2+</td></tr><tr><td>VPH 16/18</td><td>82.68 (80.99-84.37)</td><td>47.87 (45.63-50.11)</td><td>30.16 (28.10-32.22)</td><td>91.03 (89.74-92.32)</td></tr><tr><td colspan="5">NIC3+</td></tr><tr><td>VPH 16/18</td><td>92.12 (90.91-93.33)</td><td>46.15 (43.92-48.38)</td><td>19.75 (17.97-21.53)</td><td>97.60 (96.91-98.29)</td></tr></table>	Resultados	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad	VPP	VPN	NIC2+					VPH 16/18	82.68 (80.99-84.37)	47.87 (45.63-50.11)	30.16 (28.10-32.22)	91.03 (89.74-92.32)	NIC3+					VPH 16/18	92.12 (90.91-93.33)	46.15 (43.92-48.38)	19.75 (17.97-21.53)	97.60 (96.91-98.29)
Resultados	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad	VPP	VPN																						
NIC2+																										
VPH 16/18	82.68 (80.99-84.37)	47.87 (45.63-50.11)	30.16 (28.10-32.22)	91.03 (89.74-92.32)																						
NIC3+																										
VPH 16/18	92.12 (90.91-93.33)	46.15 (43.92-48.38)	19.75 (17.97-21.53)	97.60 (96.91-98.29)																						
Observaciones	<p>El estudio fue financiado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, número de subvención: 81472428; New Century Excellent Talents in University, número de subvención: NCET-12-0441.</p>																									

Dominio 1: Selección de pacientes

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	No
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No
<b>¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>	Alto riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la aplicación o la interpretación de la prueba que está siendo evaluada no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Alta preocupación

Dominio 2: Prueba índice

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la referencia estándar?	Sí
Sí se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Sí
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la conducción de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>	Baja preocupación

Dominio 3: Prueba de referencia

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Sí
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No
<b>¿Podría la realización o la interpretación de la prueba haber introducido sesgos?</b>	Bajo riesgo

<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad</b>	
<b>¿Hay preocupación de que la condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba referida a la pregunta?</b>	Baja preocupación

Dominio 4: Flujo y tiempos

<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Sí
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	No
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No
<b>¿Podría el flujo de pacientes introducir sesgos?</b>	Alto riesgo

## APÉNDICES

### APÉNDICE 1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS.

#### Protocolo de búsqueda

Pregunta en formato PICO con términos MeSH y libres correspondientes:

Formato PICO	Descripción	Términos MeSH	Términos libres
Población	Mujeres sanas de 30 años de edad que hayan iniciado vida sexual		
Intervención	Prueba de detección del ADN del VPH sin triage mediante una muestra por autotoma o tomada por personal calificado Prueba de detección del ADN del VPH de alto riesgo sin triage	"Human Papillomavirus DNA Tests"  "Diagnostic Screening Programs"	"HPV testing" "HPV testing strategy" "HPV-based cervical cancer screening" "HPV screening" "HPV DNA screening" "strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection" "strategy for HPV DNA detection"
Comparador (es)	Prueba de detección del ADN del VPH con triage (IVAA o citología cervical convencional o de base líquida o colposcopia o genotipificación) mediante una muestra por autotoma o tomada por personal calificado  Prueba de detección del VPH de alto riesgo (PCR) con triage (IVAA o citología cervical convencional o de base líquida o colposcopia) mediante una muestra por autotoma o tomada por personal calificado	"Triage"	"Triage of HPV" "HPV screening with triage" "HPV-based cervical cancer screening with triage" "HPV testing with triage" "Colposcopy triage" "HPV 16/18 triage" "HPV 16/18 genotyping" "VIA triage" "VIAA triage" "visual inspection with acetic acid triage" "Cytology triage" "Screen, triage and treat approach" "reflex triage" "reflex LBC" "reflex liquid based citology" "reflex triage test" "reflex testing"
Outcomes (resultados o desenlaces)	Prevención CCU Mortalidad por CCU Precisión diagnóstica	"Uterine Cervical Neoplasms" "Uterine Cervical Dysplasia" "Secondary Prevention" "Early Detection of Cancer" "Mortality" "Data Accuracy"	"cervical pre-cancer lesions" "Accuracy"

#### Bases de datos consultadas

Se realizó un protocolo de búsqueda exhaustivo en las bases de datos de Medline (PubMed), World Health Organization (WHO; Global Index Medicus), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Cochrane Library utilizando los términos controlados (MeSH/Decs) y libres correspondientes con el registro correspondiente de fecha de elaboración, estrategias empleadas y resultados obtenidos.



### *Criterios de selección*

Inclusión: revisiones sistemáticas de prueba diagnóstica publicadas que evalúen la prueba índice versus alguno o todos los algoritmos con triage en mujeres sanas de 30 años o más, que siempre se haya realizado una prueba de referencia y reporte por lo menos un desenlace de interés, que estén en idioma inglés o español y sin restricción de fecha de inicio. Se describen con más detalle estos aspectos a continuación:

- Tipo de estudio: revisiones sistemáticas de prueba diagnóstica
- Población: mujeres sanas (30 años o más)
- Prueba índice evaluada: Sin triage
- Pruebas alternativas con triage:
  - IVAA
  - Citología cervical (convencional o de base líquida)
  - Colposcopia
  - Genotipificación del VPH 16/18
- Prueba de referencia:
  - Histología y/o
  - Colposcopia
- Desenlaces:
  - Mortalidad
  - Prevención del cáncer del cuello uterino
  - Detección temprana de lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino
  - Precisión diagnóstica (verdaderos y falsos positivos, verdaderos y falsos negativos, sensibilidad, especificidad)

Exclusión: aquellos estudios no publicados, que evalúen mujeres que tuvieron cáncer del cuello uterino o alguna lesión precursora del cáncer, y/o que tengan un estado de inmunosupresión.

### *Estrategias de búsqueda*

#### *Medline*

((((((((((("Human Papillomavirus DNA Tests") OR ("Diagnostic Screening Programs")) OR ("HPV testing")) OR ("HPV testing strategy")) OR ("HPV-based cervical cancer screening")) OR ("HPV screening")) OR ("HPV DNA screening")) OR ("strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection")) OR ("strategy for HPV DNA detection")) AND (((((((((((("Triage") OR ("Triage of HPV")) OR ("HPV screening with triage")) OR ("HPV-based cervical cancer screening with triage")) OR ("HPV testing with triage")) OR ("Colposcopy triage")) OR ("HPV 16/18 triage")) OR ("HPV 16/18 genotyping")) OR ("VIA triage")) OR ("VIAA triage")) OR ("viaa"[All Fields] AND ("triage"[MeSH Terms] OR "triage"[All Fields] OR "trriages"[All Fields] OR "triaged"[All Fields] OR "triaging"[All Fields]))) OR ("visual inspection with acetic acid triage")) OR ("Cytology triage")) OR ("Screen, triage and treat approach")) OR ("reflex triage")) OR ("reflex LBC")) OR ("reflex liquid based cytology")) OR (((("reflex"[MeSH Terms] OR "reflex"[All Fields] OR "reflexes"[All Fields] OR "reflexe"[All Fields] OR "reflexic"[All Fields] OR "reflexive"[All Fields] OR "reflexively"[All Fields] OR "reflexives"[All Fields] OR "reflexivity"[All Fields]) AND ("liquid"[All Fields] OR "liquid s"[All Fields] OR "liquids"[All Fields]) AND ("based"[All Fields] OR "basing"[All Fields]) AND "citology"[All Fields])) OR ("reflex triage test")) OR ("reflex testing")))) AND (((((((("Uterine Cervical Neoplasms") OR ("Uterine Cervical Dysplasia")) OR ("Secondary Prevention")) OR ("Early Detection of Cancer")) OR ("Mortality")) OR ("Data Accuracy")) OR ("cervical pre-cancer lesions")) OR ("Accuracy")) AND (meta-analysis[Filter] OR systematic review[Filter]))

#### *WHO*

[illegible]

**BVS**

("human papillomavirus dna tests") OR ("diagnostic screening programs") OR ("hpv testing") OR ("hpv testing strategy") OR ("hpv-based cervical cancer screening") OR ("hpv screening" ) OR ("hpv dna screening") OR ("strategy for high-risk human papillomavirus dna detection") OR ("strategy for hpv dna detection")) AND (("trriage") OR ("trriage of hpv") OR ("hpv screening with triage") OR ("hpv-based cervical cancer screening with triage") OR ("hpv testing with triage") OR ("colposcopy triage") OR ("hpv 16/18 triage") OR ("hpv 16/18 genotyping" ) OR ("via triage") OR ("vial triage") OR ("visual inspection with acetic acid triage") OR ("cytology triage") OR ("screen, triage AND treat approach") OR ("reflex triage") OR ("reflex lbc") OR ("reflex liquid based citology") OR ("reflex triage test") OR ("reflex testing")) AND (("uterine cervical neoplasms") OR ("uterine cervical dysplasia") OR ("secondary prevention") OR ("early detection of cancer") OR ("mortality") OR ("data accuracy") OR ("cervical pre-cancer lesions") OR ("accuracy")) AND ( type\_of\_study:("systematic\_reviews" OR "sysrev\_observational\_studies" OR "overview"))

## Cochrane Library

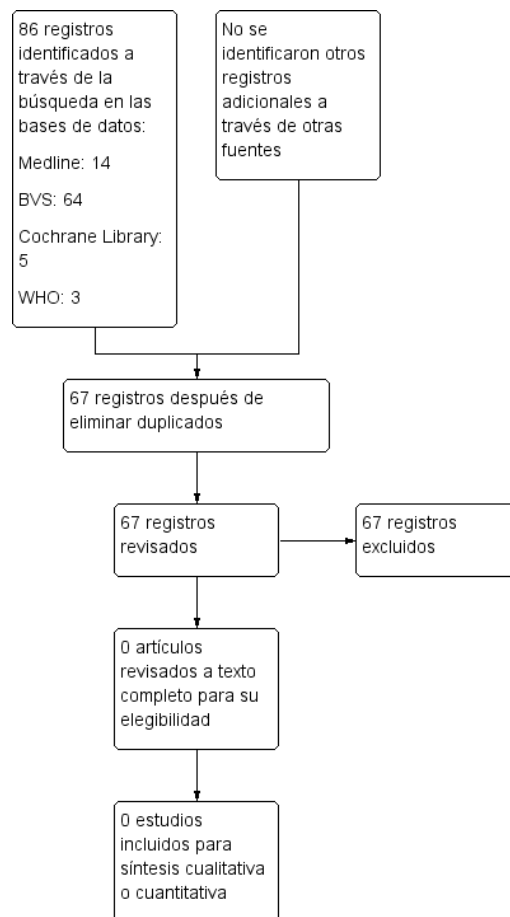
#	Término	Resultados
1.	"Human Papillomavirus DNA Tests"	11
2.	"Diagnostic Screening Programs"	4
3.	"HPV testing"	467
4.	"HPV testing strategy"	0
5.	"HPV-based cervical cancer screening"	-
6.	"HPV screening"	107
7.	"HPV DNA screening"	5
8.	"strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection"	0
9.	"strategy for HPV DNA detection"	0
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	526
11.	"Triage"	2231
12.	"Triage of HPV"	18
13.	"HPV screening with triage"	1
14.	"HPV-based cervical cancer screening with triage"	-
15.	"HPV testing with triage"	1
16.	"Colposcopy triage"	9
17.	"HPV 16/18 triage"	0
18.	"HPV 16/18 genotyping"	4
19.	"VIA triage"	1
20.	"VIAA triage"	0
21.	"visual inspection with acetic acid triage"	0
22.	"Cytology triage"	39
23.	"Screen, triage and treat approach"	0
24.	"reflex triage"	1
25.	"reflex LBC"	2
26.	"reflex liquid based citology"	0
27.	"reflex triage test"	0

28.	"reflex testing"	60
29.	#11 OR #12 OR #13 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	2293
30.	#10 AND #29	125
31.	Filtro de revisiones sistemáticas	5

## Resultados

Se identificaron un total de 86 registros de los cuales se revisaron a título y resumen 67 después de eliminar los duplicados. No se revisó ningún estudio a texto completo ya que no cumplieron con los criterios preestablecidos de selección en la revisión a título y resumen por lo que no se pudo realizar una revisión de revisiones sistemáticas de estas pruebas de tamizaje con o sin triage para prevenir y/o detectar de forma temprana lesiones precursoras del CaCu (ver Figura 1a).

**Figura 1a. Diagrama de flujo de PRISMA del proceso de selección de las revisiones sistemáticas.**



## APÉNDICE 2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA DE ESTUDIOS PRIMARIOS.

### Protocolo de búsqueda

**Pregunta en formato PICO con términos MeSH y libres correspondientes:**

**Tabla 1a. Descripción de variables consideradas en la pregunta PICO y términos MeSH y libre**

<b>Filtros:</b>			
<b>Tipo de estudios: observacionales y ECA</b>			
Formato PICO	Descripción	Términos MeSH	Términos libres
<b>Población</b>	Mujeres sanas de 30 años de edad que hayan iniciado vida sexual		
<b>Intervención</b>	Prueba de detección del ADN del VPH sin triage mediante una muestra por autotoma o tomada por personal calificado Prueba de detección del ADN del VPH de alto riesgo sin triage	"Human Papillomavirus DNA Tests" "Diagnostic Screening Programs"	"HPV testing" "HPV testing strategy" "HPV-based cervical cancer screening" "HPV screening" "HPV DNA screening" "strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection" "strategy for HPV DNA detection"
<b>Comparador (es)</b>	Prueba de detección del ADN del VPH con triage (IVAA o citología cervical convencional o de base líquida o colposcopia o genotipificación) mediante una muestra por autotoma o tomada por personal calificado Prueba de detección del VPH de alto riesgo (PCR) con triage (IVAA o citología cervical convencional o de base líquida o colposcopia) mediante una muestra por autotoma o tomada por personal calificado	"Triage"	"Triage of HPV" "HPV screening with triage" "HPV-based cervical cancer screening with triage" "HPV testing with triage" "Colposcopy triage" "HPV 16/18 triage" "HPV 16/18 genotyping" "VIA triage" "VIAA triage" "visual inspection with acetic acid triage" "Cytology triage" "Screen, triage and treat approach" "reflex triage" "reflex LBC" "reflex liquid based cytology" "reflex triage test" "reflex testing"
<b>Outcomes (resultados o desenlaces)</b>	Prevención CCU Mortalidad por CCU Precisión diagnóstica	"Uterine Cervical Neoplasms" "Uterine Cervical Dysplasia" "Secondary Prevention" "Early Detection of Cancer" "Mortality" "Data Accuracy"	"cervical pre-cancer lesions" "Accuracy"

### Estrategias de búsqueda utilizadas:

#### MEDLINE

((((((((((("Human Papillomavirus DNA Tests") OR ("Diagnostic Screening Programs")) OR ("HPV testing")) OR ("HPV testing strategy")) OR ("HPV-based cervical cancer screening")) OR ("HPV screening")) OR ("HPV DNA screening")) OR ("strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection")) OR ("strategy for HPV DNA detection")) AND (((((((((((((((("Triage") OR ("Triage of HPV")) OR ("HPV screening with triage")) OR ("HPV-based cervical cancer screening with triage")) OR ("HPV testing with triage")) OR ("Colposcopy triage")) OR ("HPV 16/18 triage")) OR ("HPV 16/18 genotyping")) OR ("VIA triage")) OR ("VIAA triage")) OR ("visual inspection with acetic acid triage")) OR ("Cytology triage")) OR ("Screen, triage and treat approach")) OR ("reflex triage")) OR ("reflex LBC")) OR ("reflex liquid based cytology")) OR ("reflex triage test")) OR ("reflex testing"))

trriage")) OR ("Colposcopy triage ") OR ("HPV 16/18 triage")) OR ("HPV 16/18 genotyping")) OR ("VIA triage")) OR ("viaa"[All Fields] AND ("trriage"[MeSH Terms] OR "trriage"[All Fields] OR "trriages"[All Fields] OR "trriaged"[All Fields] OR "trriaging"[All Fields])))) OR ("visual inspection with acetic acid triage")) OR ("Cytology triage")) OR ("Screen, triage and treat approach")) OR ("reflex triage")) OR ("reflex LBC")) OR ("reflex liquid based citology")) OR ("reflex triage test")) OR ("reflex testing")) AND (((((((("Uterine Cervical Neoplasms") OR ("Uterine Cervical Dysplasia")) OR ("Secondary Prevention")) OR ("Early Detection of Cancer")) OR ("Mortality")) OR ("Data Accuracy")) OR ("cervical pre-cancer lesions")) OR ("Accuracy")) AND (clinical study[Filter] OR clinical trial[Filter] OR controlled clinical trial[Filter] OR observational study[Filter] OR randomized controlled trial[Filter])

Resultados: 106

## Global Index Medicus

twt:(twt:(twt:(twt:(“human papillomavirus dna tests”) OR twt:(“diagnostic screening programs”) OR twt:(“hpv testing”) OR twt:(“hpv testing strategy”) OR twt:(“hpv-based cervical cancer screening”) OR twt:(“hpv screening”) OR twt:(“hpv dna screening”) OR twt:(“strategy for high-risk human papillomavirus dna detection”) OR twt:(“strategy for hpv dna detection”)))) AND twt:(twt:(twt:(“triage”) OR twt:(“triage of hpv”) OR twt:(“hpv screening with triage”) OR twt:(“hpv-based cervical cancer screening with triage”) OR twt:(“hpv testing with triage”) OR twt:(“colposcopy triage”) OR twt:(“hpv 16/18 triage”) OR twt:(“hpv 16/18 genotyping” ) OR twt:(“via triage”) OR twt:(“viaa triage”) OR twt:(“visual inspection with acetic acid triage”) OR twt:(“cytology triage”) OR twt:(“screen, triage AND treat approach”) OR twt:(“reflex triage”) OR twt:(“reflex lbc”) OR twt:(“reflex liquid based citology”) OR twt:(“reflex triage test”) OR twt:(“reflex testing”)))) AND twt:(twt:(twt:(“uterine cervical neoplasms”) OR twt:(“uterine cervical dysplasia”) OR twt:(“secondary prevention”) OR twt:(“early detection of cancer”) OR twt:(“mortality”) OR twt:(“data accuracy”) OR twt:(“cervical pre-cancer lesions”) OR twt:(“accuracy”)))) AND ( type\_of\_study:(“diagnostic\_studies” OR “screening\_studies” OR “observational\_studies” OR “clinical\_trials”) AND la:(“en” OR “es”))

Resultados: 39

**BVS**

((("human papillomavirus dna tests") OR ("diagnostic screening programs") OR ("hpv testing") OR ("hpv testing strategy") OR ("hpv-based cervical cancer screening") OR ("hpv screening" ) OR ("hpv dna screening") OR ("strategy for high-risk human papillomavirus dna detection") OR ("strategy for hpv dna detection")) AND (((("triage") OR ("triage of hpv") OR ("hpv screening with triage") OR ("hpv-based cervical cancer screening with triage") OR ("hpv testing with triage") OR ("colposcopy triage") OR ("hpv 16/18 triage") OR ("hpv 16/18 genotyping" ) OR ("via triage") OR ("viaa triage") OR ("visual inspection with acetic acid triage") OR ("cytology triage") OR ("screen, triage AND treat approach") OR ("reflex triage") OR ("reflex lbc") OR ("reflex liquid based citology") OR ("reflex triage test") OR ("reflex testing")) AND (((("uterine cervical neoplasms") OR ("uterine cervical dysplasia") OR ("secondary prevention") OR ("early detection of cancer") OR ("mortality") OR ("data accuracy") OR ("cervical pre-cancer lesions") OR ("accuracy")) AND ( type\_of\_study:("diagnostic\_studies" OR "screening\_studies" OR "observational\_studies" OR "clinical\_trials") AND la:("en" OR "es"))

Resultados: 1552

**Cochrane library**

#	Término	Resultados
1.	"Human Papillomavirus DNA Tests"	11
2.	"Diagnostic Screening Programs"	4
3.	"HPV testing"	467
4.	"HPV testing strategy"	0
5.	"HPV-based cervical cancer screening"	-
6.	"HPV screening"	107
7.	"HPV DNA screening"	5
8.	"strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection"	0
9.	"strategy for HPV DNA detection"	0
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	526

11.	"Triage"	2231
12.	"Triage of HPV"	18
13.	"HPV screening with triage"	1
14.	"HPV-based cervical cancer screening with triage"	-
15.	"HPV testing with triage"	1
16.	"Colposcopy triage"	9
17.	"HPV 16/18 triage"	0
18.	"HPV 16/18 genotyping"	4
19.	"VIA triage"	1
20.	"VIAA triage"	0
21.	"visual inspection with acetic acid triage"	0
22.	"Cytology triage"	39
23.	"Screen, triage and treat approach"	0
24.	"reflex triage"	1
25.	"reflex LBC"	2
26.	"reflex liquid based cytology"	0
27.	"reflex triage test"	0
28.	"reflex testing"	60
29.	#11 OR #12 OR #13 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	2293
30.	#10 AND #29	125

Resultados= 5

### APÉNDICE 3. DESCRIPCIÓN DE LOS MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS A TEXTO COMPLETO.

**Tabla 2a. Motivos de exclusión de los estudios revisados a texto completo del análisis cualitativo.**

Autor, año. [Referencia]	Motivo de la exclusión
Broquet C, 2023 <sup>i</sup>	Estudio incompleto
Del Mistro A, 2019 <sup>ii</sup>	No evaluó la población objetivo
Stanczuk GA, 2017 <sup>iii</sup>	Sin prueba de referencia
Torres-Ibarra L, 2016 <sup>iv</sup>	Tipo de estudio no apropiado, se presenta el protocolo de estudio
Zeng X, 2022 <sup>v</sup>	Idioma: chino

#### Referencias

- i. Broquet C, Vassilakos P, Ndam Nsangou FM, Kenfack B, Noubom M, Tincho E, et al. Utility of extended HPV genotyping for the triage of self-sampled HPV-positive women in a screen-and-treat strategy for cervical cancer prevention in Cameroon: a prospective study of diagnostic accuracy. *BMJ Open*. 2022;12(12):e057234.
- ii. Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Frayle H, Pasquale L, Campari C, Ronco G, et al. Five-year risk of CIN3 after short-term HPV-DNA negativity in cytology-negative women: a population-based cohort study. *Bjog*. 2019;126(11):1365-71.
- iii. Stanczuk GA, Baxter GJ, Currie H, Forson W, Lawrence JR, Cuschieri K, et al. Defining Optimal Triage Strategies for hrHPV Screen-Positive Women-An Evaluation of HPV 16/18 Genotyping, Cytology, and p16/Ki-67 Cytoimmunochemistry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(11):1629-35.
- iv. Torres-Ibarra L, Lazcano-Ponce E, Franco EL, Cuzick J, Hernández-Ávila M, Lorincz A, et al. Triage strategies in cervical cancer detection in Mexico: methods of the FRIDA Study. *Salud Publica Mex*. 2016;58(2):197-210.
- v. Zeng X, Li J, Kang LN, Yan LP, He Z, Liao GD, et al. [Effectiveness of Different Testing Strategies Applied for Cervical Cancer Screening in Shuangliu District, Chengdu City]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;53(5):896-903.

## APÉNDICE 4. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA Y RESUMEN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PREVENCIÓN SECUNDARIA DE CÁNCER DEL CUELLO UTERINO.

### Protocolo de búsqueda

Se realizó un protocolo de búsqueda de guías de práctica clínica en las bases de datos de Medline (PubMed), World Health Organization (Global Index Medicus), BVS (Biblioteca Virtual en Salud), BIGG (Base internacional de guías GRADE) y NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Los criterios de inclusión fueron: 1) guías de práctica clínica, 2) que emitan recomendaciones relacionadas con tamizaje secundario como medida de prevención secundaria del CCU en mujeres sanas, 3) publicaciones de 5 años o menos (propósito de que contemos con la información actualizada del tema), 4) idioma inglés o español. Se excluyeron las guías que no estaban publicadas y que abordaban medidas de tamizaje secundario para la prevención del CCU en población con enfermedades inmunosupresoras. Se realizó un resumen de las recomendaciones de las guías que cumplieron con los criterios preestablecidos de selección independientemente de la calidad metodológica.

### Resultados

Se identificaron un total de 237 documentos, de los cuales se seleccionaron y resumieron 11 guías de práctica clínica en la tabla siguiente:

**Tabla 3a. Resumen de las recomendaciones en guías de práctica clínica nacionales e internacionales relacionadas con el tamizaje para la prevención del cáncer del cuello uterino.**

País Autor (año) <sup>No. de referencia</sup>	Recomendaciones
<b>México</b> <b>Secretaría de</b> <b>Salud</b> <b>(2023)</b> <sup>27</sup>	Se recomienda utilizar como prueba de tamizaje primario la detección molecular del VPH de alto riesgo en lugar de la citología cervical para la identificación oportuna de lesiones precursoras de CCU y adenocarcinoma, en personas de 30 a 49 años de edad con un intervalo de detección de 5 años. Pudiéndose extender el tamizaje a personas de 50 a 65 años de edad. Recomiendan realizar o no triage (con IVAA, citología o genotipificación) a las mujeres con una prueba del VPH positiva. (Fuerte, GRADE) *Nota: la actualización de esta guía está en proceso; sin embargo, se consultó al equipo desarrollador y se resumieron las recomendaciones emitidas acorde a este proceso para contar con la información más actual respecto del tamizaje secundario para prevención del CCU.
<b>WHO</b> <b>(2021)</b> <sup>7</sup>	Recomienda utilizar la detección del ADN del VPH como prueba de tamizaje primaria en lugar de la IVAA o la citología en los enfoques de “detección y tratamiento” tanto entre la población general de mujeres como entre las mujeres que viven con VIH. (Recomendación fuerte; calidad de la evidencia moderada) Observaciones: Los programas existentes con citología de calidad garantizada como prueba de tamizaje primaria deben continuar hasta que las pruebas del ADN del VPH estén operativas; los programas existentes que utilizan IVAA como prueba de tamizaje primaria deberían realizar una transición rápida debido a los desafíos inherentes al control de calidad. Sugiere utilizar una prueba de tamizaje primaria del ADN del VPH, ya sea con o sin triage, para prevenir el CCU entre la población general de mujeres. (Recomendación condicional; calidad de la evidencia moderada) En un enfoque de “detección y tratamiento” que utiliza la detección del ADN del VPH como prueba de detección primaria, sugiere tratar a las mujeres que dan positivo en la prueba del ADN del VPH entre la población general de mujeres. (Recomendación condicional; calidad de la evidencia moderada) En un enfoque de “detección, triage y tratamiento” que utiliza la detección del ADN del VPH como prueba de detección primaria entre la población general de mujeres, sugiere utilizar el genotipado parcial, la colposcopia, la IVAA o la citología para clasificar a las mujeres después de una prueba de ADN del VPH positiva. (Recomendación condicional; calidad de la evidencia moderada)



	<p>Observaciones: Los beneficios, daños y costos programáticos de las opciones de triage son similares; por lo tanto, la elección del método de triage dependerá de la viabilidad, la capacitación, la garantía de la calidad del programa y los recursos de los países. El genotipado del VPH16/18 podría integrarse en la prueba de ADN del VPH.</p> <p>Recomienda comenzar a realizar pruebas periódicas de detección del CCU a la edad de 30 años en la población general de mujeres. (Recomendación fuerte; calidad de la evidencia moderada)</p> <p>Después de los 50 años, sugiere suspender las pruebas de detección después de dos resultados negativos consecutivos, de acuerdo con los intervalos de detección regulares recomendados tanto para la población general de mujeres como para las mujeres que viven con el VIH. (Recomendación condicional; calidad de la evidencia baja)</p> <p>Sugiere un intervalo de detección regular de cada 5 a 10 años cuando se utiliza la detección del ADN del VPH como prueba de tamizaje primaria entre la población general de mujeres. (Recomendación condicional; calidad de la evidencia baja)</p>
<b>Canadá Willows (2023)<sup>28</sup></b>	<p>Las personas con una prueba positiva de tamizaje del VPH se deben realizar la genotipificación del VPH y citología refleja antes de que se refiera a colposcopia (recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta).</p>
<b>El Salvador INS (2023)<sup>29</sup></b>	<p>En las mujeres en general, al usar la prueba de tamizaje de ADN del VPH para la estrategia de detección y tratamiento, se sugiere iniciar tratamiento en las pacientes con resultado positivo de la prueba. Certeza de la evidencia: moderada; recomendación fuerte a favor.</p> <p>En mujeres incluyendo la población de mujeres que viven con VIH, al usar la prueba de detección de ADN del VPH como prueba primaria para el tamizaje, triage y el tratamiento, se sugiere usar la genotipificación parcial, la colposcopia, la IVAA o la citología para clasificar a las mujeres después de conocer el resultado positivo de una prueba de detección de ADN del VPH. Certeza de la evidencia: moderada; recomendación condicional a favor.</p> <p>Los beneficios, daños y costos programáticos de las opciones de triage son similares; por lo tanto, la elección del método de clasificación dependerá de la viabilidad, la capacitación, la garantía de calidad del programa y los recursos con los que dispongan las instituciones. Recomendación fuerte a favor.</p>
<b>Brasil Carvalho (2022)<sup>30-31</sup></b>	<p>Para las mujeres mayores de 30 años en Brasil, la prueba del VPH por sí sola debería reemplazar a la citología. La citología debería utilizarse como una prueba de triage para los casos con resultado positivo en la prueba del VPH.</p> <p>La prueba del VPH por sí sola es tan efectiva como la realización conjunta de pruebas (co-testing) y tiene un costo más bajo. No se recomienda realizar pruebas conjuntas para el tamizaje primario.</p> <p>La citología debería realizarse después de una prueba del VPH positiva, para evitar colposcopias innecesarias. La citología líquida utilizando la misma muestra (como una prueba refleja) es preferible para evitar pérdidas en el seguimiento.</p>
<b>EUA ASCO (2022)<sup>32</sup></b>	<p>Las recomendaciones emitidas fueron realizadas tomando en consideración la disponibilidad de recursos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Máximos</b> Se debe ofrecer tamizaje del CCU con pruebas de detección del ADN del VPH cada 5 años desde los 25 hasta los 65 años (ya sea muestra mediante autotoma o tomada por un personal experto). A nivel individual, las mujeres pueden optar por recibir el cribado hasta los 70 años de edad. Triage: si el resultado de la prueba de detección del ADN del VPH es positivo, el clínico debe realizar un triage con genotipificación refleja para el VPH 16/18 (con o sin VPH 45) y/o citología tan pronto como sea de su conocimiento el resultado. (Calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte)</li> <li><b>Reforzados</b> Se debe ofrecer el tamizaje del CCU con pruebas de detección del ADN del VPH a mujeres de 30 a 65 años, cada 5 años (es decir, la segunda prueba 5 años después de la primera) (ya sea muestra mediante autotoma o tomada por un personal experto). Triage: si el resultado de la prueba de detección del ADN del VPH es positivo, el clínico debe realizar un triage con genotipificación refleja para el VPH 16/18 (con o sin VPH 45) y/o citología tan pronto como sea de su conocimiento el resultado. (Calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte)</li> <li><b>Limitados</b> Se debe ofrecer el tamizaje del CCU con pruebas de detección del ADN del VPH a mujeres de 30 a 49 años cada 10 años, lo que corresponde a dos o tres veces en la vida (ya sea muestra mediante autotoma o tomada por un personal experto). Triage: si el resultado de la prueba de detección del ADN del VPH es positivo, el clínico debe realizar un triage con citología refleja (con calidad asegurada) y/o genotipificación del VPH 16/18 (con o sin</li> </ol>

	<p>VPH 45) o con IVAA. Si las instituciones utilizan actualmente la citología refleja deben de realizar la transición de citología a genotipificación del VPH. (Calidad de la evidencia para citología y genotipificación alta; recomendación fuerte) (Calidad de la evidencia para IVAA baja; recomendación débil)</p> <p>4. Básicos</p> <p>Los sistemas de salud en entornos básicos deben adoptar el tamizaje poblacional con pruebas de detección del VPH lo más pronto posible (ya sea muestra mediante autotoma o tomada por un personal experto). Si las pruebas de detección del ADN del VPH no están disponibles, entonces se debe realizar la IVAA. El tamizaje se debe realizar a mujeres de 30 a 49 años, al menos cada 10 años (aumentando la frecuencia a cada 5 años si los recursos lo permiten).</p> <p>Triage: si el resultado de la prueba de detección del VPH disponible es positivo, el clínico debe realizar una IVAA seguida de tratamiento con ablación térmica y/o procedimiento de extirpación electroquirúrgica con asa, dependiendo del tamaño y localización de la lesión. (Calidad de la evidencia baja; fuerza de la recomendación moderada)</p>
<b>EUA ACS (2020)<sup>33</sup></b>	<p>Recomienda que las personas con un cuello uterino inicien la detección del cáncer cervical a los 25 años y se sometan a pruebas primarias de detección del VPH cada 5 años hasta los 65 años (preferible). Si la prueba primaria de detección del VPH no está disponible, las personas de entre 25 y 65 años deben hacerse co-testing (detección del VPH en combinación con citología) cada 5 años o citología sola cada 3 años (aceptable) (recomendación fuerte).</p> <p>Las pruebas combinadas o las pruebas de citología solas son opciones aceptables para la detección del cáncer cervical, ya que el acceso a una prueba primaria de detección del VPH aprobada por la FDA puede ser limitado en algunos entornos. A medida que Estados Unidos hace la transición a la prueba primaria de detección del VPH, el uso de pruebas combinadas y citología para la detección del cáncer cervical no se incluirá en futuras directrices.</p> <p>Respecto al abordaje y seguimiento de una prueba positiva en el tamizaje primario, refieren que se debe consultar la Guía de Consenso de Gestión Basada en el Riesgo de la ASCCP 2020.</p>
<b>EUA ASCCP (2020)<sup>34</sup></b>	<p>Cuando se utiliza la detección primaria del VPH, se prefiere el rendimiento de una prueba de triage refleja adicional (por ejemplo, citología refleja) para todas las pruebas positivas del VPH, independientemente del genotipo (esto incluye pruebas positivas para los genotipos VPH 16/18) (CIII).</p> <p>Sin embargo, si los resultados del genotipo de la prueba primaria de detección del VPH son positivos para VPH 16 o VPH 18 y no es factible realizar una prueba de triage refleja a partir de la misma muestra de laboratorio, es aceptable remitir para colposcopia antes de obtener pruebas adicionales (CIII).</p> <p>Si el genotipo para VPH 16 o VPH 18 es positivo y no se realiza la prueba de triage antes de la colposcopia, se recomienda recopilar una prueba de triage adicional (por ejemplo, citología) en la visita de la colposcopia (CIII).</p>
<b>EUA USPSFT (2018)<sup>35</sup></b>	<p>Recomienda realizar pruebas de detección de CCU cada 3 años solo con citología cervical en mujeres de 21 a 29 años. Para mujeres de 30 a 65 años, recomienda hacer pruebas de detección cada 3 años solo con citología cervical, cada 5 años con pruebas del VPH de alto riesgo solamente, o cada 5 años con pruebas de VPH de alto riesgo en combinación con citología (co-testing).</p> <p>Recomienda no realizar pruebas de detección del CCU en mujeres mayores de 65 años que hayan tenido pruebas de detección adecuadas previas y que no tengan otro tipo de riesgo elevado de este tipo de cáncer.</p> <p>Respecto del triage no emiten una recomendación específica. Solo refieren consideraciones clínicas de la manera siguiente:</p> <p>Existen varios protocolos diferentes para el triage de resultados anormales obtenidos mediante pruebas de detección con citología, pruebas de VPH de alto riesgo o co-testing. La evidencia de ensayos clínicos y los modelos sugieren que los distintos protocolos de triage tienen tasas de detección generalmente similares para NIC de grado 2 y 3; sin embargo, pasar directamente a la colposcopia diagnóstica sin triage adicional conlleva un número mucho mayor de colposcopias en comparación con el uso de otros protocolos de triage. Para mantener beneficios y riesgos comparables en la detección con citología sola o prueba del VPH de alto riesgo sola, es necesario que los pacientes, los médicos y las organizaciones de atención médica sigan los protocolos actualmente recomendados para repeticiones de pruebas, colposcopias diagnósticas y tratamiento.</p>
<b>Kenya Ministry of Health</b>	<p>1. Se recomienda la prueba de detección del VPH como el método principal de tamizaje para mujeres mayores de 30 años de edad.</p>

<b>(2018)<sup>36</sup></b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Cuando la prueba de detección del VPH aún no esté disponible o exista riesgo de pérdida de seguimiento, se recomienda el uso de la IVAA o la IVAA y la Inspección Visual con Yodo de Lugol (IVAA/IVYL) como método principal de tamizaje.</li> <li>3. Se recomienda el Papanicolaou como método principal de tamizaje en las siguientes situaciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Para mujeres que no son elegibles para IVAA o IVAA/IVYL debido a que su unión escamo-columnar no es visible y no se dispone de detección del VPH.</li> <li>b. Como prueba principal en mujeres menores de 30 años de edad.</li> <li>c. Como prueba conjunta con la detección del VPH en mujeres con VIH positivo cuando los recursos estén disponibles.</li> </ol> </li> <li>4. Recomiendan el enfoque de “tamizaje y tratamiento”. Cuando un resultado de la prueba de detección del VPH es positiva recomienda realizar colposcopia para definir tratamiento. En caso de no contar con colposcopia se recomienda IVAA o IVAA/IVYL para definir el tratamiento.</li> </ol>
<b>Europa ESMO (2017)<sup>37</sup></b>	<p>La prevención secundaria ha cobrado impulso con la llegada de pruebas sensibles de detección del ADN del VPH para mejorar los programas tradicionales de tamizaje citológico mediante el Papanicolaou [II, A].</p> <p>Si sale una prueba positiva del ADN del VPH o una citología anormal recomiendan realizar una colposcopia como triage para biopsia.</p>

**Abreviaturas:** CCU: cáncer del cuello uterino, ADN: ácido desoxirribonucleico, VPH: virus del papiloma humano, IVAA: inspección visual con ácido acético, WHO: World Health Organization, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, ASCO: American Society of Clinical Oncology, INS: Instituto Nacional de Salud, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, FDA: Food and Drug Administration, USPSTF: US Preventive Services Task Force, NIC: neoplasia intraepitelial cervical, GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.

## APÉNDICE 5. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA ECONÓMICA.

### A5.1 Pregunta de investigación

**Tabla 4a. Pregunta PICO de la evidencia económica**

Variables	
<b>Pacientes</b>	Mujeres de 25 a 69 años
<b>Intervención</b>	Prueba de ADN positiva sin triage
<b>Comparador</b>	Triage: IVAA, Citología, Colposcopia, genotipificación del VPH 16/18
<b>Resultados</b>	Razón Costo Efectividad Incremental (RCEI) Años de Vida Ganados (AVG) Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) Costos

*Fuente:* Elaboración propia.

### A5.2 Metodología

#### A5.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas completas de acuerdo con la definición de Drummond y Cols.<sup>41</sup> donde se evaluaron los costos y beneficios asociados al uso de la prueba de ADN para la detección del VPH comparado con no hacer nada (sin triage) o realizar triage con las siguientes pruebas de detección: IVAA, citología, genotipificación del VPH 16/18 o colposcopia. Como criterios de inclusión se consideraron las siguientes características:

- Artículos indexados provenientes de revistas de circulación periódica.
- Artículos publicados en revistas nacionales o extranjeras en inglés o español.
- Evaluaciones económicas completas que evalúen el perfil de costo – efectividad, costo – utilidad o costo – beneficio de la prueba de ADN para detección del VPH comparados con o sin triage (pruebas como IVAA, citología, genotipificación del VPH 16/18 o colposcopia; utilizados para la detección del cáncer de cuello uterino).

Los resúmenes, posters, estudios en desarrollo o cartas al editor fueron excluidos. Los estudios a considerar fueron del 1 de enero de 2022 hasta agosto de 2023.

#### A5.2.2 Localización de estudios

La revisión sistemática de la literatura económica incluyó las bases de datos: Pubmed Central, Value in Health y ScienceDirect; la fecha fue limitada del 1 de enero de 2022 a agosto de 2023.

#### A5.2.3 Términos empleados

Términos libres:

Human Papillomavirus DNA Tests; Diagnostic Screening Programs; HPV testing; HPV testing strategy; HPV-based cervical cancer screening; HPV screening; HPV DNA screening; strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection; strategy for HPV DNA detection; Triage; Triage of HPV; HPV screening with triage; HPV-based cervical cancer screening with triage; HPV testing with triage; Colposcopy triage; HPV 16/18 triage; HPV 16/18 genotyping; VIA triage; VIAA triage.

"via"	All Fields
"triage"	MeSH Terms
"citology"	All Fields

"self-collection"	All Fields
"Economics"	Mesh
"economics"	Subheading /All Fields
"economics, medical"	MeSH Terms
"medical economics"	All Fields
"health economic"	All Fields
"cost-Benefit Analysis"	Mesh
"cost-benefit analysis"	All Fields
"cost effectiveness"	All Fields
"economic evaluation"	All Fields
"costs and cost analysis"	MeSH Terms/All Fields

#### A5.2.4 Algoritmo de búsqueda

A continuación, se presentan los algoritmos de búsqueda utilizados en las diferentes bases de datos consultadas:

##### PubMed Central:

(((((("Human Papillomavirus DNA Tests") OR ("Diagnostic Screening Programs")) OR ("HPV testing")) OR ("HPV testing strategy")) OR ("HPV-based cervical cancer screening")) OR ("HPV screening")) OR ("HPV DNA screening")) OR ("strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection")) OR ("strategy for HPV DNA detection")) AND (((((((((((("Triage") OR ("Triage of HPV")) OR ("HPV screening with triage")) OR ("HPV-based cervical cancer screening with triage")) OR ("HPV testing with triage")) OR ("Colposcopy triage")) OR ("HPV 16/18 triage")) OR ("HPV 16/18 genotyping")) OR ("VIA triage")) OR ("VIAA triage")) OR ("viaa"[All Fields] AND ("triage"[MeSH Terms] OR "triage"[All Fields] OR "trriages"[All Fields] OR "triaged"[All Fields] OR "triaging"[All Fields]))) OR ("visual inspection with acetic acid triage")) OR ("Cytology triage")) OR ("Screen, triage and treat approach")) OR ("reflex triage")) OR ("reflex LBC")) OR ("reflex liquid based citology")) OR (("reflex"[MeSH Terms] OR "reflex"[All Fields] OR "reflexes"[All Fields] OR "reflexe"[All Fields] OR "reflexic"[All Fields] OR "reflexive"[All Fields] OR "reflexively"[All Fields] OR "reflexives"[All Fields] OR "reflexivity"[All Fields]) AND ("liquid"[All Fields] OR "liquid s"[All Fields] OR "liquids"[All Fields]) AND ("based"[All Fields] OR "basing"[All Fields]) AND "citology"[All Fields])) OR ("reflex triage test")) OR ("reflex testing")) AND ((("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields]) OR ("economics, medical"[MeSH Terms] OR "medical economics"[All Fields]) OR "health economic"[All Fields] OR ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "costs and cost analysis"[All Fields])) AND ( ("2022/01/01"[PDat] : "2023/08/29"[PDat] ) )

##### Value in Health:

- #1 "HPV testing" within All Content
- #2 "Triage" within All Content
- #3 "cost-effectiveness" within All Content
- #1 AND #2 AND #3

##### ScienceDirect:

(HPV testing) AND (triage) AND (cost-effectiveness) IN 2023 AND 2022 IN Review articles AND Research articles

#### A5.2.5 Extracción de datos

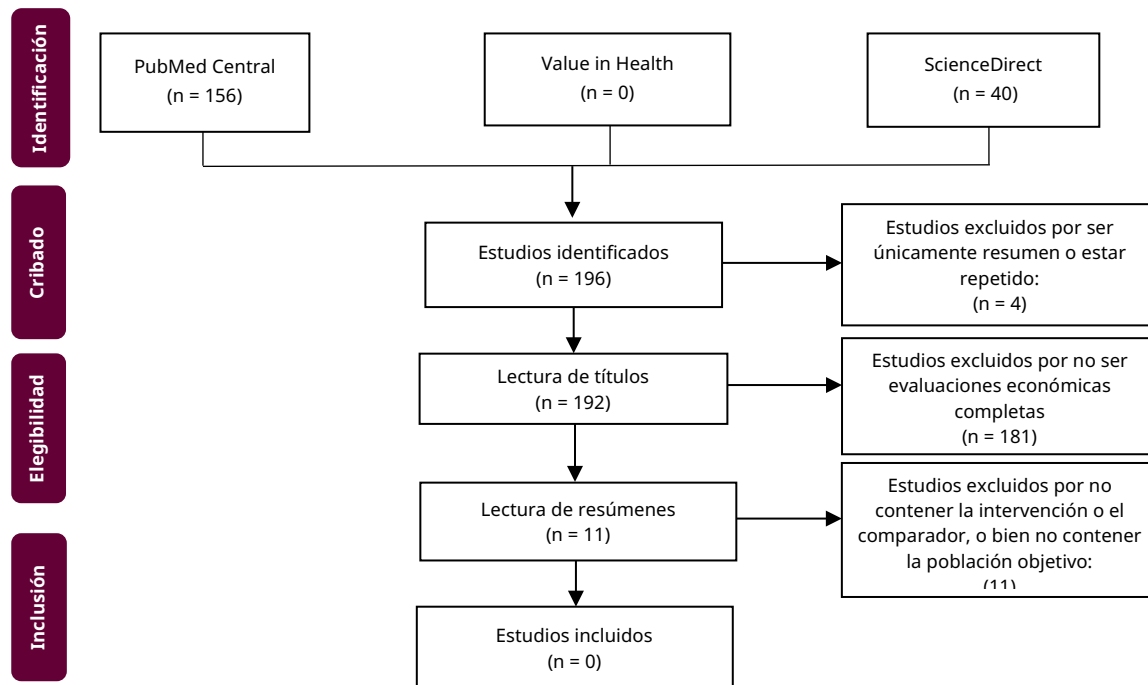
En caso de que algún o algunos artículos cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, se elaborarán cuadros para resumir la información.

### A5.3 Resultados

#### A5.3.1 Evaluaciones localizadas

En total se localizaron 196 publicaciones, de las cuales 4 fueron excluidas por ser únicamente resúmenes. Se procedió a dar lectura a 192 títulos de los cuales 181 fueron excluidos por no ser evaluaciones económicas completas. Finalmente se dio lectura a los resúmenes de 11 publicaciones, mismos que fueron excluidos por no contener a la intervención o al comparador o no ser la población objetivo. Por lo anterior ningún estudio fue incluido en la revisión. (ver Figura 2a)

**Figura 2a. Diagrama de flujo PRISMA de la revisión de literatura económica**



Fuente: Elaboración propia, CENETEC.

#### A5.3.2 Descripción de artículos encontrados

Ningún artículo fue seleccionado por no cumplir con todos los criterios de elegibilidad.

### A5.5 Conclusiones

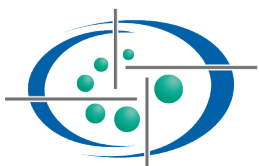
Posterior a la búsqueda sistemática de estudios de evaluaciones económicas completas del uso de la prueba de ADN para la detección del VPH positiva sin triage comparado con triage con las siguientes pruebas de detección: IVAA, citología, genotipificación del VPH 16/18 o colposcopia; no se encontró ningún artículo que cumpliera con todos los criterios de elegibilidad, lo cual es congruente al no poder identificar evidencia clínica que permita realizar una evaluación económica



# Salud

Secretaría de Salud

---



## CENETEC

CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA  
TECNOLÓGICA EN SALUD

**DIRECCIÓN DE  
EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD**