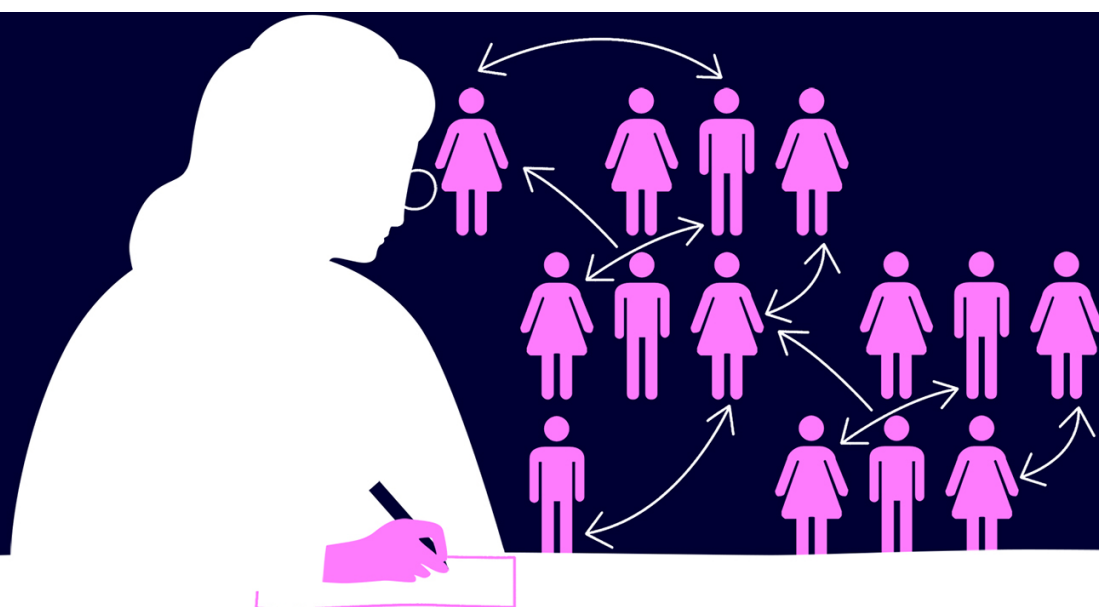


CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



MÓDULO 2

DETECCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA DE LAS AUTORAS:

PAULA PEREMIQUÉL-TRILLAS

Paula Peremiquel-Trillas es licenciada en Medicina (Universidad de Barcelona, 2014) y tiene un máster en Salud Pública (Universidad Pompeu Fabra, 2017). Se especializó en Medicina Preventiva y Salud Pública (Hospital Universitario Vall d'Hebron, 2019). Durante su formación de especialización ha realizado prácticas en la Organización Mundial de la Salud y en el Instituto Catalán de Oncología (ICO); también ha participado en diferentes proyectos de investigación en el campo de la vacunación, virología, epidemiología del cáncer y salud comunitaria.

En mayo de 2019 se incorporó al Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC) en el ICO como epidemióloga para colaborar en el Proyecto Screenwide, cuyo objetivo es detectar de manera precoz los cánceres de endometrio y ovario mediante biomarcadores genómicos. Actualmente trabaja en su doctorado bajo supervisión de la Dra. Laura Costas. Recibió una beca Río Hortega en 2020.

La Dra. Peremiquel-Trillas también es investigadora en un ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia, la inmunogenia y la seguridad de una vacuna contra el VPH-9v frente a placebo para prevenir la infección oral persistente en hombres adultos. Desde enero de 2021, también está colaborando en la puesta en marcha de un cribado organizado sobre el cáncer de cuello uterino con base en el VPH mediante el automuestreo, el cual se llevará a cabo en Cataluña.

Laura Costas Caudet es doctora en Medicina (Universidad Autónoma de Barcelona, 2005) y cuenta con un máster en Salud Pública (Universidad Pompeu Fabra, 2007). Se ha especializado en Medicina Preventiva y Salud Pública (Hospital Clínic, 2010). En 2010, fue galardonada con el premio Emili Letang de fin de residencia en el Hospital Clínic de Barcelona.

En 2012, la Dra. Costas se incorporó al IDIBELL, donde realizó sus estudios de doctorado, obteniendo un doctorado cum laude en Medicina (2012-2016). Gracias a la beca Río Hortega, en su doctorado estudió el papel de los factores reproductivos, el uso de hormonas y los disruptores endocrinos en la etiología de las neoplasias linfoides. En 2012, pasó un año en la Universidad McGill de Montreal (Canadá) y adquirió una valiosa experiencia en el análisis cuantitativo de los sesgos en los estudios epidemiológicos. Posteriormente, en 2016, completó una estancia de investigación en la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), en Lyon, Francia. En la IARC, trabajó en el grupo de Susceptibilidad Genómica del Cáncer y participó en un proyecto destinado a evaluar los factores de riesgo y los patrones mutacionales en el cáncer nasofaríngeo en el sudeste asiático.

En 2016 se incorporó al Instituto Catalán de Oncología (ICO) como investigadora principal del estudio Screenwide. Screenwide es un proyecto que pretende detectar precozmente el cáncer de endometrio y ovario a partir de la explotación genómica de métodos de muestreo mínimamente invasivos, como las citologías de cuello uterino y las automuestras vaginales; así como explorar los factores de riesgo de estos tipos de cáncer. Como resultado de sus investigaciones, cuenta con 45 publicaciones en revistas revisadas por pares.

Desde 2015 lidera la plataforma en línea "Mejor sin cáncer", dirigida al público en general y que cuenta con 1000-1500 lectores diarios. Recibió el aval de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y el premio de la Fundació Olga Torres. También ha colaborado con la plataforma de formación online e-oncología dando tutorías de cursos relacionados con la prevención del cáncer de cuello uterino.

REVISOR:

EDUARDO L. FRANCO, PROFESSOR AND CHAIRMAN

Department of Oncology, Director, Division of Cancer Epidemiology, McGill University, Montreal, Canada.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema importante de salud pública a nivel mundial y es una de las principales causas de enfermedad y muerte en muchos países; sin embargo, una parte importante de los casos pueden prevenirse. En particular, algunos tipos de cáncer pueden beneficiarse de la detección precoz o prevención primaria. En 2018, hubo más de 18 millones de nuevos diagnósticos de cáncer en todo el mundo, con más de 9,6 millones de pacientes fallecidos a causa del cáncer.

Como veremos a través de los diferentes módulos, el cáncer de cuello uterino es un cáncer susceptible de prevención a través del cribado. Debido a su evolución natural, tenemos una ventana de oportunidad para detectar lesiones precancerosas y tratarlas antes de que puedan progresar a lesiones malignas. Sin embargo, el proceso de cribado sigue siendo complejo, ya que su efecto depende de muchos componentes. La definición de la población diana, la realización de las pruebas de cribado y la gestión de los resultados positivos son aspectos clave que pueden determinar el éxito o el fracaso de los programas de cribado.

Este módulo revisa los aspectos generales del cribado del cáncer, incluidos los criterios necesarios para una prueba de cribado adecuada y los requisitos generales para la aplicación de un programa de cribado. Repasaremos los conceptos básicos de la tabla tradicional dos por dos que muestra la distribución del resultado positivo o negativo del test en función de la presencia o ausencia de enfermedad. Esta sencilla tabla nos permitirá entender los conceptos básicos del cribado, como la sensibilidad o el valor predictivo. Sin embargo, la simplicidad es aparente, ya que la misma prueba puede tener un rendimiento diferente en distintos entornos, como en el cribado primario o en una centro de referencia; por lo tanto, la circunstancia en la que se realiza el cribado es relevante.

Aunque este módulo aporta conceptos aplicables a otras enfermedades, comprender las peculiaridades de la carcinogénesis del cuello uterino es esencial para el éxito de un programa de cribado en este caso en concreto.

OBJETIVOS DE PARENDIZAJE

Al término de este curso, los participantes podrán:

- Comprender los principios del cribado del cáncer.
- Identificar los tipos de programas de cribado.
- Comprender las características de las pruebas de cribado.
- Conocer los requisitos generales para la aplicación del programa de cribado.

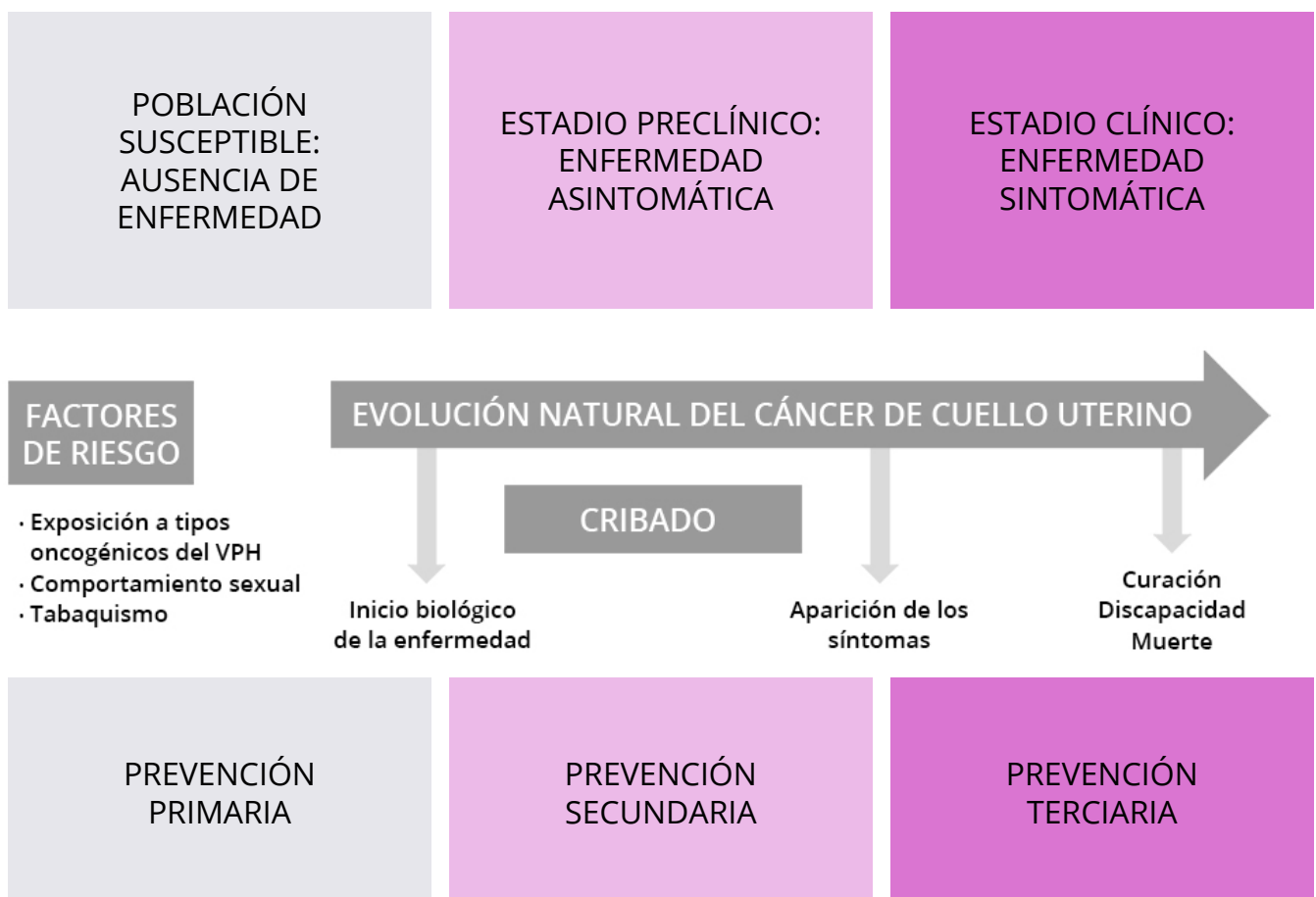
UNIDAD 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Historia natural de la enfermedad y tipos de prevención del cáncer: el cáncer de cuello uterino como ejemplo práctico

La historia natural de la enfermedad es la progresión de una enfermedad a lo largo del tiempo. Entender cómo una enfermedad evoluciona es fundamental para saber qué podemos hacer para evitar su progresión.

Muchas enfermedades presentan ciertas etapas relativamente bien definidas y conocidas en las que se pueden aplicar diferentes tipos de medidas preventivas. Por ejemplo, la FIGURA 1 muestra las diferentes etapas en la historia natural del cáncer de cuello uterino.



PREVENCIÓN PRIMARIA

El proceso de la enfermedad comienza con la exposición a factores de riesgo y etiológicos en un huésped susceptible [1].

En esta etapa, la prevención primaria [2] se centra en proteger a las personas sanas frente a la aparición biológica de enfermedades por medio de intervenciones de promoción y protección de la salud. Por ello, el objetivo de las estrategias de prevención primaria es reducir la incidencia de la enfermedad eliminando la exposición a los factores de riesgo o aumentando la resistencia de la población a los mismos.

En el cáncer de cuello uterino, la principal acción de prevención primaria es evitar la exposición a los tipos oncogénicos del VPH (que son la causa necesaria del cáncer de cuello uterino) a través de la vacunación.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

En algunas personas, se desencadena el proceso de la enfermedad y se inician los cambios patológicos, por lo general, sin que estas personas sean conscientes de ello (asintomáticas). Esto se conoce como fase subclínica de la enfermedad o período de latencia.

En esta etapa, la prevención secundaria o cribado [2] consiste en la aplicación sistemática de pruebas seguras, fáciles de usar y económicamente asequibles para conseguir un diagnóstico precoz de la enfermedad, seguido de un tratamiento oportuno. El objetivo de la prevención secundaria es identificar la existencia de problemas de salud antes de que empeoren, proporcionar tratamiento en una fase temprana y mejorar el pronóstico de la enfermedad. Así pues, el cribado tiene como objetivo reducir la prevalencia de la enfermedad, acortando su duración, reduciendo la incidencia de las complicaciones asociadas a la enfermedad y aumentando la calidad de vida de las personas afectadas por la enfermedad.

En el cáncer de cuello uterino, pueden pasar décadas hasta que la infección por el VPH progrese a cáncer. Por lo tanto, la prevención secundaria consiste en la detección de lesiones precancerosas causadas por la infección persistente por el VPH mediante citología o pruebas de detección del VPH.

PREVENCIÓN TERCIARIA

En un momento dado, la enfermedad empieza a ser sintomática y las personas buscan asistencia médica. En última instancia, el proceso patológico finaliza en recuperación, discapacidad o muerte.

La prevención terciaria tiene como objetivo reducir las repercusiones de una enfermedad en curso. Consiste en controlar la enfermedad a largo plazo (evitar las complicaciones y las recaídas) para reducir la morbilidad, la discapacidad y la mortalidad entre las personas diagnosticadas y que reciben tratamiento para la enfermedad.

La presentación y el curso del cáncer varían en diferentes personas y contextos, incluso en el caso de la misma enfermedad. En el caso del cáncer de cuello uterino, las infecciones por el VPH pueden no evolucionar nunca a cáncer en muchas mujeres, pero en otras pocas, el proceso puede provocar una enfermedad grave o mortal. Esto se llama espectro de enfermedad.

Opciones de prevención del cáncer de cuello uterino

A continuación se muestran las diferentes estrategias o intervenciones que se están utilizando para prevenir la exposición al VPH, su progresión hacia el cáncer de cuello uterino y las medidas paliativas una vez diagnosticado el cáncer.

PREVENCIÓN PRIMARIA:

- | Vacunación contra tipos oncogénicos del VPH
- | Uso de preservativos
- | Evitar relaciones sexuales
- | Información sanitaria y advertencias sobre el consumo de tabaco

PREVENCIÓN SECUNDARIA:

- | Detección de tipos oncogénicos del VPH (pruebas del VPH)
- | Detección de lesiones morfológicas celulares (citología)
- | Detección de biomarcadores relacionados con la oncogénesis del VPH

PREVENCIÓN TERCIARIA

- | Manejo personalizado
- | Terapias de precisión basadas en biomarcadores y adecuadas al estadiaje
- | Vigilancia basada en el pronóstico

Aparte de las estrategias específicas para prevenir el cáncer de cuello uterino existen otras estrategias más generales, como el Código Europeo contra el Cáncer [3], una lista de 12 recomendaciones sobre las medidas que los ciudadanos europeos pueden adoptar para ayudar a prevenir el cáncer, realizada por un grupo de expertos que evaluó los datos disponibles sobre la prevención del cáncer:

1. No fume. No consuma ningún tipo de tabaco.
2. Haga de su casa un hogar sin humo. Apoye las políticas antitabaco en su lugar de trabajo.
3. Mantenga un peso saludable.
4. Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado/a.
5. Coma saludablemente:
 - Consuma una gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras.
 - Limite los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evite las bebidas azucaradas.
 - Evite la carne procesada; limite la carne roja y los alimentos con alto contenido en sal.
6. Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas.
7. Evite la exposición excesiva al sol, sobre todo en niños. Utilice protección solar. No use cabinas de rayos UVA.
8. En el trabajo, protéjase de las sustancias cancerígenas cumpliendo las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral.
9. Averigüe si está expuesto a la radiación procedente de altos niveles naturales de radón en su domicilio y tome medidas para reducirlos.
10. Para las mujeres:
 - La lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de la madre. Si puede, amamante a su bebé.
 - La terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de ciertos cánceres, límitelo.
11. Asegúrese de que sus hijos participan en programas de vacunación contra:
 - La hepatitis B (los recién nacidos)
 - El virus del papiloma humano (VPH) (las niñas)
12. Participe en programas organizados de cribado del cáncer:
 - Cáncer de colon (hombres y mujeres)
 - Cáncer de mama
 - Cáncer del cuello uterino (mujeres)

Sin embargo, el éxito de la prevención del cáncer exige que estas acciones individuales se vean respaldadas por políticas y acciones gubernamentales.

Para obtener más información sobre el Código Europeo contra el Cáncer, visite:

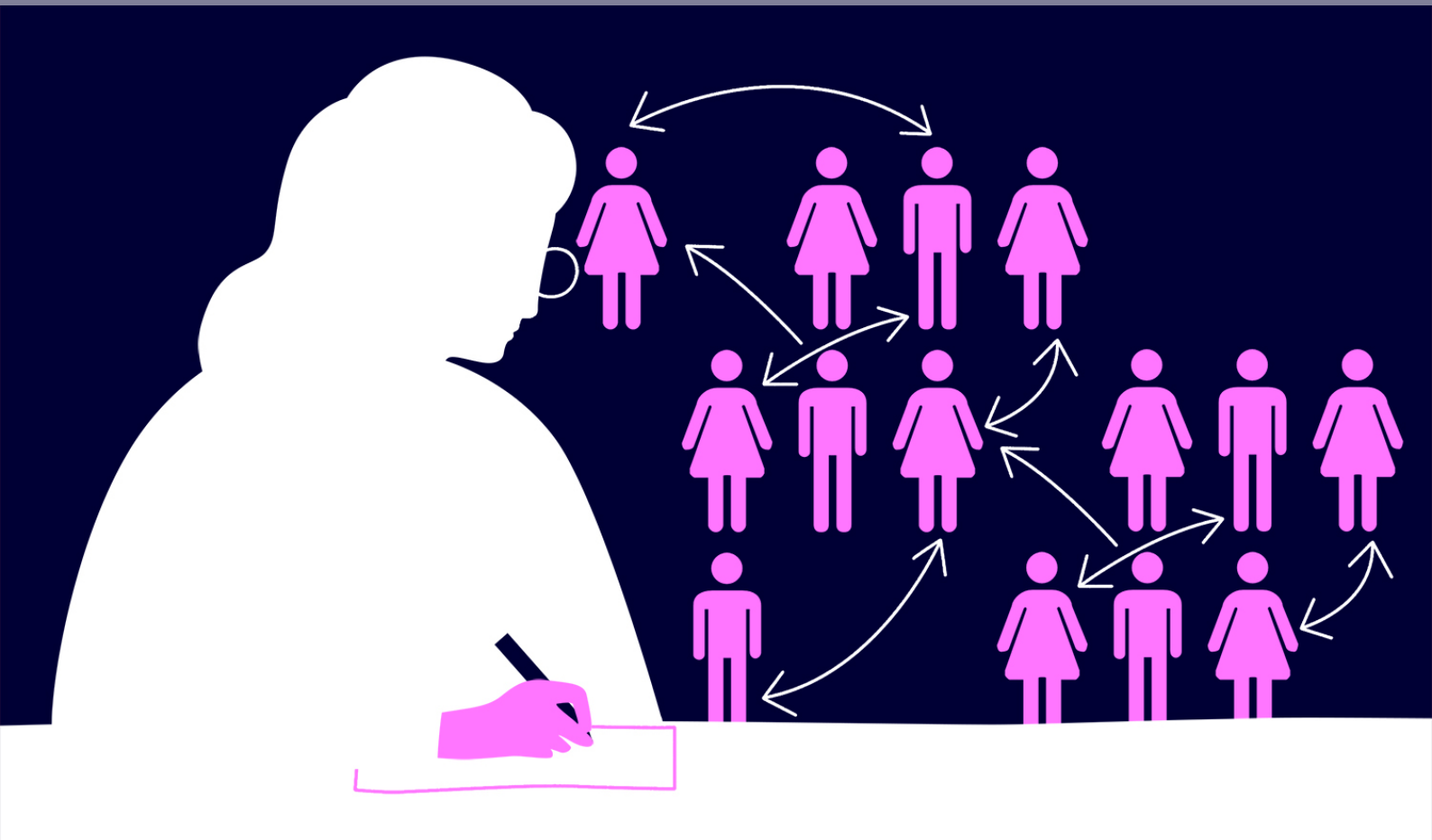
<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>

[3],[4]

UNIDAD 1

INTRODUCCIÓN

1.2 Los 10 principios del cribado de Wilson y Jungner



El cribado es la acción de buscar activamente una enfermedad en una población asintomática. Sin embargo, no se pueden cribar todas las enfermedades sino que estas deben cumplir algunos requisitos para que se consideren adecuadas para el cribado (véase el recuadro siguiente).

En 1968, Wilson y Jungner enumeraron diez principios que hay que tener en cuenta antes de la realización de un programa de cribado. Estos criterios son fundamentales para comprender la complejidad y los requisitos de un programa de cribado [5],[6].

PRINCIPIOS DE WILSON Y JUNGNER

CRITERIOS APLICADOS AL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1	La enfermedad debe ser un problema de salud importante.	El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial. En 2018, se diagnosticó cáncer de cuello uterino a 570.000 mujeres y más de 310.000 fallecieron a causa de esta enfermedad.
2	Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedad reconocida.	Las lesiones preinvasivas en un estadio avanzado (CIN2+) pueden tratarse mediante conización. En las zonas con recursos limitados pueden utilizarse métodos ablativos.
3	Debe disponerse de instalaciones para el diagnóstico y el tratamiento.	El seguimiento y el tratamiento potencial después de un resultado positivo están establecidos. En regiones con recursos limitados con potenciales dificultades en el seguimiento pueden ser de utilidad enfoques de detección y tratamiento (screen-and-treat).
4	Debe haber un estadio sintomático latente o precoz reconocible.	Pueden pasar décadas hasta que una infección por el VPH progrese a cáncer. En este período de latencia pueden detectarse tanto las infecciones por el VPH como las lesiones preinvasivas.
5	Debe existir una prueba o una exploración adecuada.	La citología y la detección del VPH son métodos eficaces para detectar las fases preclínicas.
6	La prueba debe ser aceptable para la población.	La toma de muestras del cuello uterino por parte de un clínico o por la propia mujer son métodos generalmente aceptados por las mujeres participantes.
7	La historia natural de la enfermedad, incluido el progreso de la enfermedad latente a la declarada, debe entenderse adecuadamente.	La secuencia de la enfermedad desde la infección por el VPH hasta el cáncer de cuello uterino se conoce perfectamente.
8	Debe existir una política acordada sobre a quién tratar como paciente.	En caso de que las pruebas sean anómalas, existen protocolos específicos de derivación y tratamiento.
9	El coste de la identificación de casos (incluido el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe estar compensado económicamente respecto a los posibles gastos de la asistencia médica en su conjunto.	Los programas de cribado del cáncer de cuello uterino han demostrado ser coste-efectivos.
10	La identificación de casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto realizado en un único momento a todas las personas.	Los programas de cribado exigen un enfoque sistemático con directrices multidisciplinarias y procedimientos de control de calidad.

Además de estos criterios clásicos, también son fundamentales otros criterios programáticos:

El programa de cribado debe responder a una necesidad reconocida.

Los objetivos del cribado deben definirse al principio.

Debe haber una población objetivo definida.

Debe existir evidencia científica de la eficacia del programa de cribado.

El programa debe integrar la educación, las pruebas de cribado, los servicios clínicos y la gestión del programa.

Debe haber una garantía de calidad, con mecanismos para minimizar los posibles riesgos del cribado.

El programa debe garantizar la elección informada, la confidencialidad y el respeto a la autonomía de los participantes.

El programa debe fomentar la equidad y el acceso al cribado para toda la población diana.

La evaluación del programa debe estar prevista desde el principio.

Los beneficios globales del cribado deben superar a los posibles daños.



El cribado es un proceso, no una simple prueba y, por lo tanto, los procedimientos posteriores y el posible tratamiento deben estar garantizados después de un resultado positivo.

UNIDAD 2

PARÁMETROS ANALÍTICOS Y REQUISITOS

2.1 Criterios para una prueba de cribado adecuada

Las pruebas de cribado se aplican a sujetos sin síntomas clínicos de la enfermedad. Por lo tanto, es necesario evaluar cuidadosamente las pruebas para limitar las consecuencias potencialmente negativas para la salud (retraso en el diagnóstico, resultados falsos positivos, etc.) y los gastos sanitarios.

En consecuencia, una prueba de cribado debe ser [7]:

Precisa/Exacta

la prueba detecta la enfermedad y clasifica correctamente a los sujetos que están enfermos y a los que no lo están.

Fiable/Reproducible

la prueba proporciona el mismo resultado de forma consistente cuando se repite y cuando se realiza en diferentes escenarios.

Económica

la prueba es asequible para el sistema sanitario y es útil para reducir los costes asociados a la enfermedad (monetarios y no monetarios).

Accesible

los pacientes y sus familias tienen acceso a la prueba de cribado y a los procedimientos posteriores. Además, los pasos deben ser claros y fáciles de seguir.

Aceptable

los pacientes y los profesionales sanitarios deben tolerar bien la prueba de cribado. Una prueba de cribado debe ser aceptada por la población, fácil de usar y ha de causar las mínimas molestias posibles.

Segura

el procedimiento de la prueba de cribado es seguro y los pacientes que dan positivo en la detección tienen efectos adversos mínimos. El cribado puede dar lugar a efectos nocivos asociados a la prueba de cribado utilizada, que deben considerarse, cuantificarse y evaluarse.

Sencilla

la prueba es fácil de usar y la gestión de los resultados es sencilla y fácil de seguir.



Los posibles efectos perjudiciales del cribado del cáncer de cuello uterino incluyen: daños físicos (como el dolor o la hemorragia debidos a las pruebas de cribado o diagnóstico), daños psicológicos (como la ansiedad debida a un resultado positivo), o los relacionados con los falsos positivos (como lesiones y pruebas innecesarias) y los resultados falsos negativos (enfermedad no diagnosticada) [13].

UNIDAD 2

PARÁMETROS ANALÍTICOS Y REQUISITOS

2.2 Exactitud y validez de las pruebas

Cuando se realiza una prueba, una persona puede clasificarse como positiva o negativa. Estos resultados se comparan con los resultados de una prueba de referencia («gold standard»), que es la prueba más fiable disponible para confirmar la enfermedad.

En el caso del cáncer de cuello uterino, un resultado de cribado positivo suele ir seguido por la realización de una prueba de confirmación. Si ambas pruebas son positivas, se realizará una biopsia del cuello uterino, para saber cuál es el mejor tratamiento posible.

Las medidas de exactitud o validez (*accuracy*, en inglés) de las pruebas diagnósticas indican la capacidad de las mismas para:

Discriminar entre el estado de salud y de enfermedad:	Clasificando a las personas según estén o no enfermas.
Predecir la enfermedad:	Estimando la probabilidad de tener o de desarrollar la enfermedad tras un resultado positivo o negativo en la prueba.

Las medidas principales de validez de la prueba son:

- | Sensibilidad y especificidad.
- | Valor predictivo positivo y negativo (VPP/VPN).
- | Cocientes de probabilidad (CP) o likelihood ratios.
- | El área bajo la curva (AUC) de la curva de las características operativas del receptor (ROC).
- | Exactitud diagnóstica general.
- | Razón de verosimilitud entre cociente de probabilidad (CP) Y o likelihood ratios.

Los sujetos examinados, según los resultados de las pruebas y el estado de la enfermedad, se clasifican en cuatro grupos que pueden verse en la **TABLA 1**:

TABLA 1 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS SEGÚN EL ESTADO DE SALUD / ENFERMEDAD.

Prueba de referencia o "gold standard"		
	Sujetos con la enfermedad	Sujetos sin la enfermedad
Prueba Positiva	Verdadero positivo (VP): personas enfermas detectadas a través de la prueba.	Falso positivo (FP): sujetos sanos clasificados incorrectamente como enfermos por un resultado positivo en la prueba.
Prueba Negativa	Falso negativo (FN): personas no detectadas por la prueba.	Verdadero negativo (VN): sujetos sanos correctamente clasificados a través de la prueba.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

La sensibilidad y la especificidad son las medidas utilizadas para la discriminación del estado de salud y de enfermedad [8]:

LA SENSIBILIDAD:	Mide la proporción de personas enfermas cuyo resultado en la prueba es positivo. Sensibilidad = $VP / (VP+FN)$
LA ESPECIFICIDAD:	Mide la proporción de mujeres sin enfermedad que dan negativo en la prueba. Especificidad = $VN / (FP+VN)$

PONTE A PRUEBA

Según la información mostrada en las tablas siguientes, calcule la sensibilidad y la especificidad de la prueba de detección de VPH de alto riesgo y de la citología convencional para detectar una lesión de alto grado confirmada histológicamente [9].

Lesión de alto grado confirmada histológicamente			
	Sí	No	Total
Prueba del VPH positiva	47	284	331
Prueba del VPH negativa	0	1950	1950
Total	47	2234	2281

Lesión de alto grado confirmada histológicamente			
	Sí	No	Total
Citología positiva	32	104	136
Citología negativa	15	2130	2145
Total	47	2234	2281

¿QUÉ PRUEBA TIENE LA MAYOR SENSIBILIDAD
Y CUÁL LA MAYOR ESPECIFICIDAD?



RESULTADO



Al calcular la sensibilidad y la especificidad, los resultados son los siguientes.

Sensibilidad de la **prueba del VPH** $= 47 / 47 = 1$

Especificidad de la **prueba del VPH** $= 1950 / 2234 = 0,87$

Sensibilidad de la **citología** $= 32 / 47 = 0,68$

Especificidad de la **citología** $= 2130 / 2234 = 0,95$

En este ejemplo, los cálculos se han expresado en proporciones pero habitualmente se expresan en porcentajes como se muestra en el texto de abajo. Ambos pueden usarse cuando hablemos de medidas de validez.

Así pues, la prueba del VPH es superior porque identifica las 47 lesiones de alto grado como positivas, mientras que la citología pasa por alto 15 casos confirmados (100% frente a 68% de sensibilidad). Sin embargo, la prueba del VPH clasifica como positivas a 284 mujeres sin evidencia de lesión de alto grado, mientras que la citología lo hace en 104 mujeres y, por tanto, la especificidad (95% frente a 87%) es mayor para la citología.

Una prueba perfecta clasificaría a todas las mujeres como VP o VN (sensibilidad del 100% y especificidad del 100%). No obstante, las pruebas rara vez clasifican correctamente a todos los sujetos según su estado de enfermedad, ya que existe un solapamiento de la distribución de los pacientes con enfermedad con aquellos que no la tienen.

VALORES PREDICTIVOS

En general, al personal clínico le interesa la detección o la ausencia de la enfermedad en función de los resultados de la prueba aplicada. Los valores predictivos indican la probabilidad de que la prueba ofrezca el diagnóstico correcto [10]:

En la tabla de 2 por 2 (**TABLA 1**), podemos calcular los valores predictivos de la siguiente forma.

El VPP mide la probabilidad de presencia de enfermedad cuando la prueba es positiva (proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba con un diagnóstico correcto). Valores bajos de VPP indican un número sustancial de pruebas posteriores innecesarias, un hecho que es importante de tener en cuenta en caso de que haya que realizar pruebas invasivas en sujetos con falsos positivos.

$$\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$$

El VPN mide la probabilidad de ausencia de enfermedad cuando la prueba es negativa, es decir, la proporción de pacientes con un resultado negativo en la prueba que no están enfermos.

$$\text{VPN} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN})$$

PONTE A PRUEBA

Según la información que se muestra en las tablas siguientes [9], calcule el VPP y el VPN para las pruebas de determinación de VPH de alto riesgo y la citología convencional.

Lesión de alto grado confirmada histológicamente			
	Sí	No	Total
Prueba del VPH positiva	47	284	331
Prueba del VPH negativa	0	1950	1950
Total	47	2234	2281

Lesión de alto grado confirmada histológicamente			
	Sí	No	Total
Citología positiva	32	104	136
Citología negativa	15	2130	2145
Total	47	2234	2281



RESULTADO



Para obtener el VPP de la prueba del VPH dividimos el número de resultados positivos en los enfermos (47) entre el número total de resultados positivos (331), es decir, $47 / 331 = 0,14$. De forma similar, los resultados del VPN se dividen $1950 / 1950 = 1$.

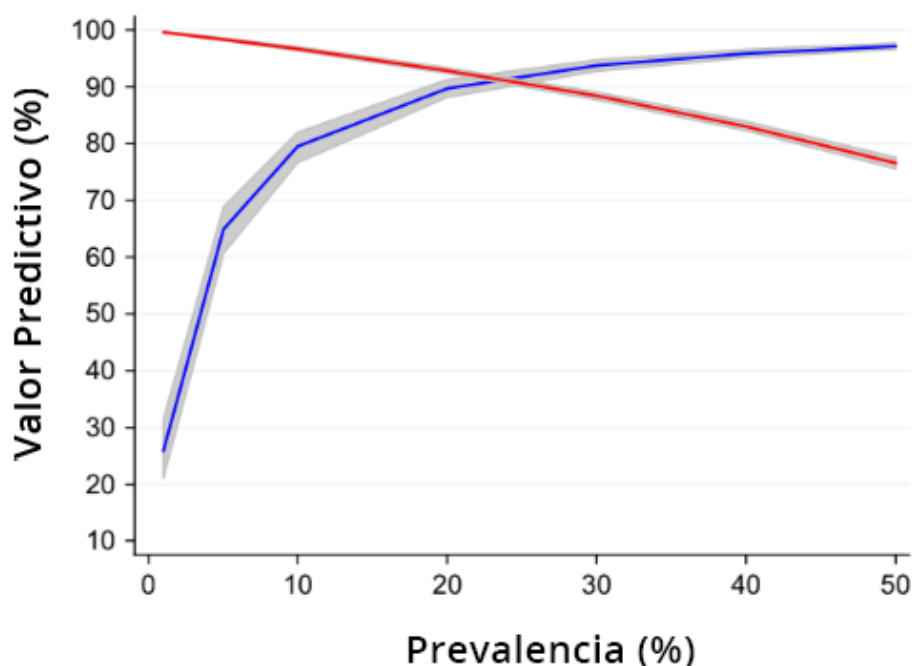
En lo que respecta a la citología, estos valores son los siguientes: $VPP = 32 / 136 = 0,23$ y $VPN = 2130 / 2145 = 0,99$

Por lo tanto, la citología presenta un mayor VPP (una mayor proporción de sujetos positivos tendrán finalmente la enfermedad), pero las pruebas del VPH tienen un mayor VPN (estaremos perdiendo menos casos entre los que dieron negativo).

Los valores predictivos se ven afectados por la prevalencia de la enfermedad. El VPP de una prueba aumenta con el aumento de la prevalencia de la enfermedad, mientras que el VPN disminuye con el aumento de la prevalencia de la enfermedad. Ambos aumentan con la gravedad de la enfermedad [11]. Entonces, el VPP y el VPN de una prueba no deben trasladarse / asumirse a otros contextos con una prevalencia de enfermedad diferente.

EJEMPLO

La figura siguiente refleja los cambios en el valor predictivo de la citología en una población simulada de 10.000 mujeres, asumiendo el rendimiento de una prueba constante de un 70% de sensibilidad y de un 98% de especificidad. Estos datos simulados muestran cómo el VPP (línea azul) de la citología aumenta a medida que aumenta la prevalencia de las lesiones cervicales, pero el VPN (línea roja) disminuye [12].



La sensibilidad y la especificidad se han considerado tradicionalmente como puntos de referencia constantes del rendimiento de las pruebas y se utilizan con frecuencia para comparar el valor diagnóstico de diferentes pruebas. Aun así, la sensibilidad y la especificidad también se ven afectadas por la prevalencia de la enfermedad [11].

Cuando la prevalencia de la enfermedad sea muy baja, el VPP será sustancialmente bajo aunque la sensibilidad y la especificidad sean altas. Por lo tanto, muchas personas con un resultado positivo que no tienen la enfermedad (falsos positivos) serán sometidas innecesariamente a pruebas posteriores.



El primero de los 10 principios del cribado de Wilson y Jungner establece que una enfermedad para ser cribada debe de ser un problema de salud importante. El cribado de una enfermedad con una baja prevalencia es muy ineficaz incluso con una buena prueba de cribado.

COCIENTES DE PROBABILIDAD (CP), RAZON DE VEROSIMILITUD o *Likelihood ratios* (LR)

A partir de la sensibilidad y la especificidad podemos obtener el CP, que resume cuántas veces más (o menos) es probable que los pacientes con la enfermedad obtengan un determinado resultado en comparación con los pacientes sin la enfermedad [13].

Un cociente de probabilidad positivo (CP+) indica cuántas veces más probable es que se produzca un resultado positivo en los sujetos con la enfermedad en comparación con los que no la padecen. Los valores oscilan entre cero e infinito. Cuanto mayor sea el valor, más probable es que el paciente presente la enfermedad. Por ejemplo, digamos que un resultado positivo de la prueba tiene un CP de 9,2. Este resultado es 9,2 veces más probable en un paciente con la enfermedad que en un paciente sin la enfermedad.

$$\text{CP+} = \text{Sensibilidad} / (1 - \text{Especificidad})$$

Un cociente de probabilidad negativo (CP-) indica cuánto menos probable es que el resultado negativo de la prueba se produzca en un sujeto con la enfermedad en comparación con un sujeto sano. Cuando el CP es inferior a 0,1, se considera que aporta pruebas suficientes para excluir el diagnóstico en la mayoría de las circunstancias. Cuanto más bajo es el CP-, más fuerte es la evidencia de la ausencia de enfermedad.

$$\text{CP-} = (1 - \text{Sensibilidad}) / \text{Especificidad}$$

Dado que la sensibilidad y la especificidad se utilizan para calcular el CP, tanto el CP+ como el CP- dependen de nuevo de la prevalencia de la enfermedad.

PONTE A PRUEBA

Según los resultados obtenidos en los ejercicios anteriores, y con la información de la tabla siguiente [9].

Lesión de alto grado confirmada histológicamente			
	Sí	No	Total
Prueba del VPH positiva	47	284	331
Prueba del VPH negativa	0	1950	1950
Total	47	2234	2281



RESULTADO



| Sensibilidad = $1 (47/47)$

| Especificidad = $1950 / 2234 = 0,87$

| CP+ de prueba del VPH = $1 / (1-0,87) = 7,69$

| CP- de prueba del VPH = $(1-1) / 0,87 = 0$

En este caso, el CP+ de 7,69 indica que este resultado es 7,69 veces más probable en un paciente con una enfermedad en comparación con un paciente sin esta enfermedad.



Una regla general para interpretar los cocientes de probabilidad [14]:

- 0 a 1: reducción de evidencia de la enfermedad. Los valores cercanos a cero presentan una mayor reducción de la probabilidad de enfermedad. Por ejemplo, un CP de 0,1 reduce la probabilidad en -45 %, mientras que un valor de -0,5 reduce la probabilidad en -15 %.
- 1: sin valor diagnóstico.
- Superior a 1: aumento de evidencia de la enfermedad. Cuanto más lejos de 1, mayor probabilidad de enfermedad. Por ejemplo, un CP de 2 aumenta la probabilidad en un 15 %, mientras que un CP de 10 aumenta la probabilidad en 45 %. Un CP superior a 10 es una evidencia muy sólida para confirmar una enfermedad.

PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS MEDIANTE DATOS CUANTITATIVOS

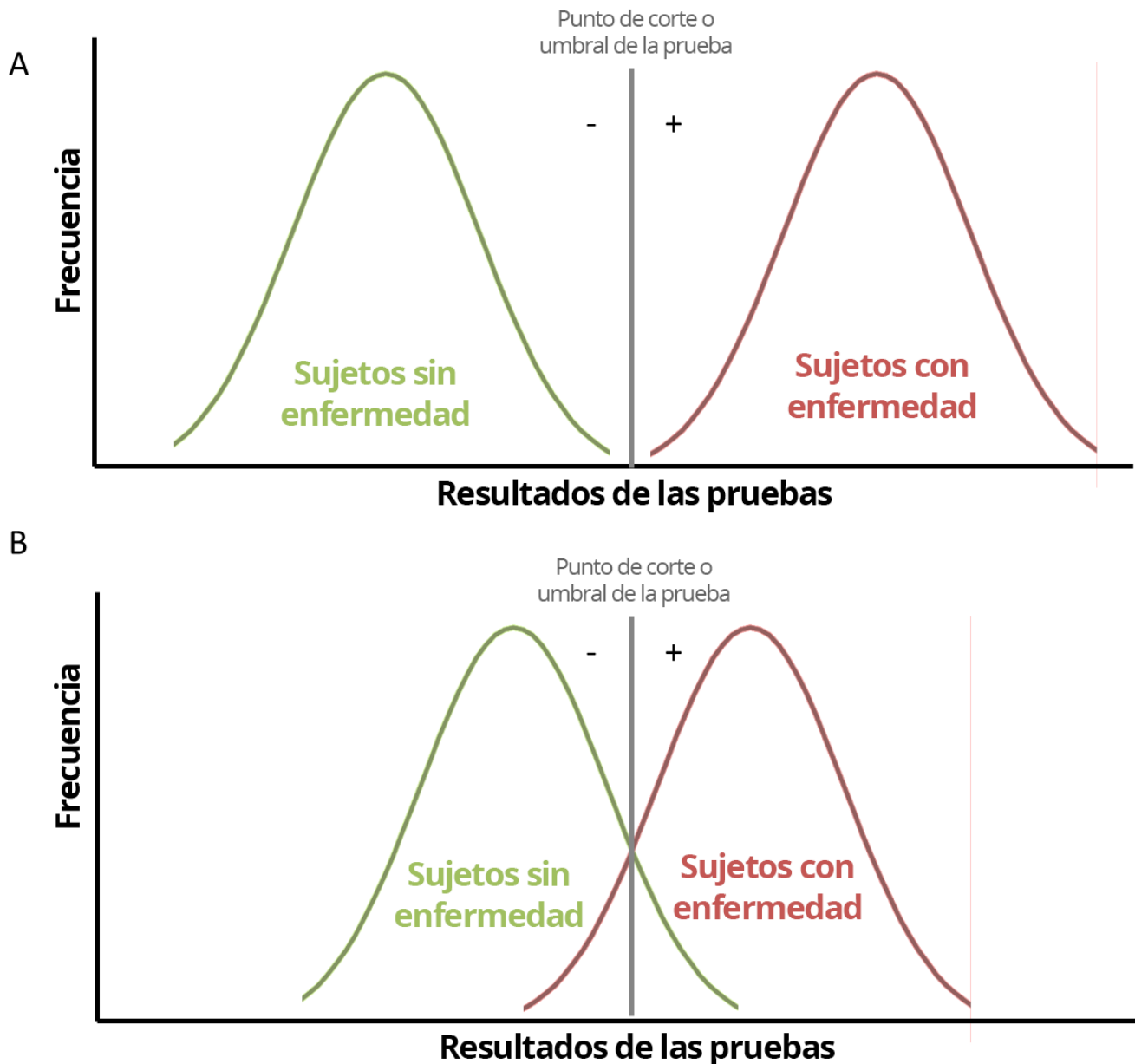
Muchas pruebas de diagnóstico son cuantitativas y es necesario establecer un punto de corte para distinguir entre el estado de buena salud y la enfermedad. Es decir, que para definir el resultado positivo o negativo de una prueba requiere establecer un criterio para determinar qué es un resultado positivo.

EJEMPLO

En el caso del diagnóstico de VPH, este puede ser una intensidad de señal particular en el ensayo de VPH medida por una determinada técnica o un conjunto específico de anomalías citológicas en citología.

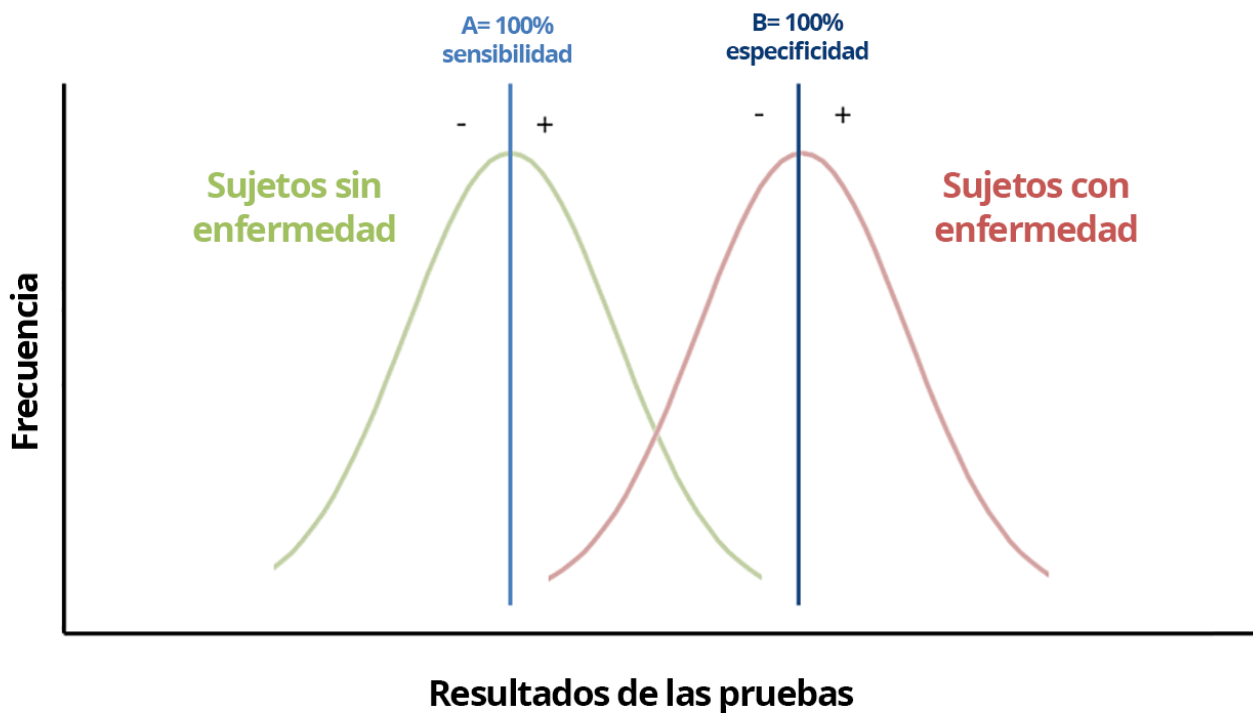
Idealmente, debido a que una prueba de detección debe tener una alta sensibilidad y especificidad, el valor de corte debe distinguir claramente a las personas que tienen la enfermedad (resultado positivo de la prueba) de las que no tienen la enfermedad (resultado negativo de la prueba) (**FIGURA 2A**). Sin embargo, la realidad no es ideal y suele haber cierta superposición entre sujetos sanos con valores altos y sujetos con la enfermedad y valores bajos (**FIGURA 2B**).

FIGURA 2 VALORES DE CORTE PARA DEFINIR EL RESULTADO POSITIVO Y NEGATIVO DE UN TEST CUANTITATIVO.



Generalmente, cuando la sensibilidad aumenta, la especificidad disminuye y viceversa. En la Figura 3, si elegimos el punto de corte A (100% de sensibilidad), detectaremos a todos los pacientes con una enfermedad, pero la mitad de los pacientes sin enfermedad serán derivados para la realización de pruebas innecesarias. Lo contrario ocurre en el punto de corte B: al evitar enviar sujetos sin enfermedad para pruebas innecesarias (100% de especificidad), la mitad de los pacientes con enfermedad no serían diagnosticados.

FIGURA 3 DISTRIBUCIÓN DE LA SALUD Y ENFERMEDAD DE ACUERDO CON EL VALOR DE CORTE DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO Y LOS EFECTOS SUBYACENTES EN LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.



EJEMPLO

Las pruebas de VPH tienen como objetivo detectar infecciones persistentes por VPH, ya que son el factor etiológico de las lesiones precancerígenas y del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, debido a que todavía no podemos diferenciar entre infecciones agudas y persistentes, las pruebas a veces pueden identificar una infección por VPH que desaparecerá espontáneamente y no causará enfermedad.



Las curvas ROC son especialmente útiles para decidir el punto de corte en una prueba cuyos resultados se proporcionan cuantitativamente como datos continuos o en diferentes categorías, como por ejemplo el número de copias virales en una prueba del VPH.

CURVA CARACTERÍSTICA OPERATIVA DEL RECEPTOR (ROC)

La curva ROC es la representación de todos los pares de valores de sensibilidad y especificidad para todos los puntos de corte que se han podido establecer en la prueba evaluada.

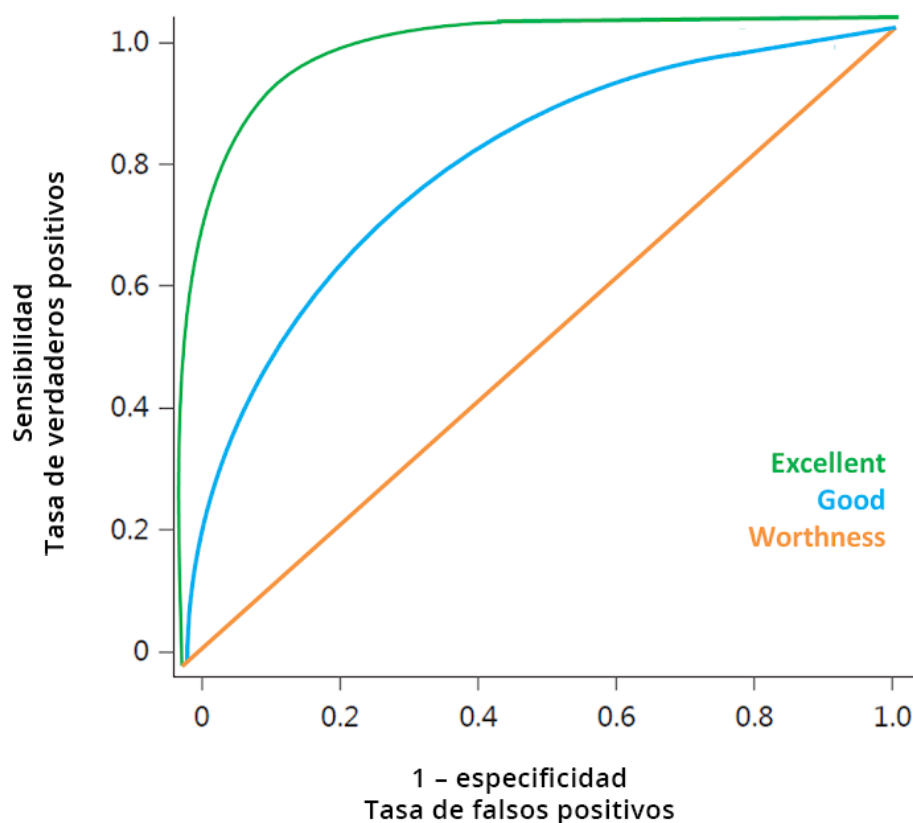
En la curva ROC, el eje x representa 1-especificidad (la tasa de falsos positivos) mientras que el eje y representa la sensibilidad (tasa de verdaderos positivos) (FIGURA 4).

La forma de la curva ROC, así como el área bajo la curva (AUC), permiten estimar la potencia discriminatoria de una prueba: cuanto más cerca esté la curva de la esquina superior izquierda (mayor sensibilidad y especificidad), mayor será el AUC y, por tanto, mejor sería la prueba para discriminar entre la salud y la enfermedad:

Un AUC de 1 representa la prueba perfecta, con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 100%.

Un AUC de 0,5 significa que la prueba no es útil dado que no permite la discriminación puesto que independientemente del punto de corte la suma de la sensibilidad más la especificidad es igual a 1 (sensibilidad 10% y especificidad 90%, sensibilidad 70% y especificidad 30%, etc.).

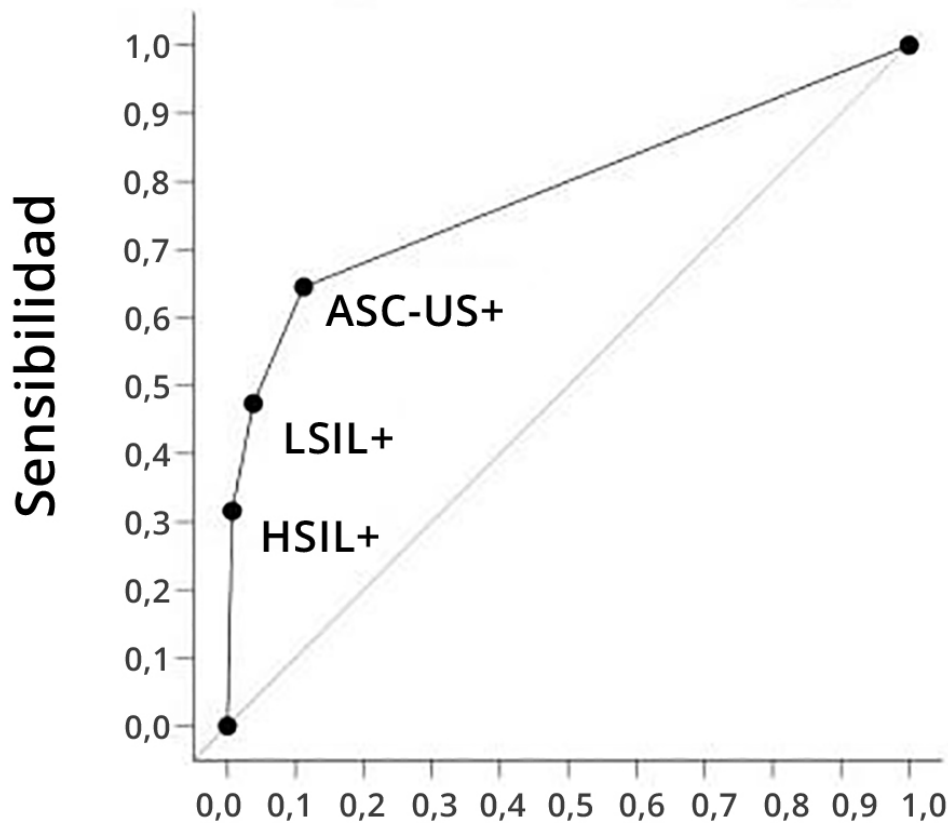
FIGURA 4 EJEMPLO DE CURVAS ROC Y AUC.



Las curvas ROC son una herramienta muy útil para evaluar una prueba, como la citología, cuyas anomalías se clasifican en términos de gravedad, como ASC-US, LSIL y HSIL.

EJEMPLO

La siguiente figura muestra la curva ROC y la estimación del AUC para la citología líquida cuando se utilizan diferentes grados de gravedad de las lesiones como punto de corte para definir la anormalidad [15]. Como cabía esperar, al aumentar la gravedad de las lesiones la especificidad mejora, pero la sensibilidad disminuye.



Para una prueba de detección de primera línea, se prioriza una alta sensibilidad frente a una alta especificidad con el objetivo de minimizar el número de falsos negativos. Para disminuir las derivaciones innecesarias para el diagnóstico y/o tratamiento (falsos positivos) en poblaciones examinadas con una prueba primaria con especificidad limitada, las personas que dan un resultado positivo en la primera prueba se vuelven a testar, esta vez, con una prueba más específica. Este paso se llama TRIAJE y puede estar integrado dentro de la prueba primaria en sí (la prueba primaria no sólo proporciona un resultado positivo frente a negativo, sino que permite estratificar aún más aquellos con un resultado positivo, como la prueba del VPH que proporciona datos de genotipado).

EXACTITUD DIAGNÓSTICA GENERAL

Por último, la exactitud diagnóstica general de una prueba es una medida global de la proporción de pacientes correctamente identificados entre la cantidad total de sujetos:

Exactitud diagnóstica general = $(VP + VN) / \text{total de sujetos}$

Esta medida también se ve afectada por la prevalencia de la enfermedad, y aumenta a medida que ésta disminuye.



Para todas las medidas de exactitud de las pruebas (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, CP+, CP- y exactitud diagnóstica general), es fundamental comunicar los resultados utilizando medidas de incertidumbre como los intervalos de confianza del 95%.

PONTE A PRUEBA

Qué prueba (pruebas de determinación de VPH de alto riesgo o citología convencional) usaría para el cribado y cuál para el triaje si:

Prueba de detección de VPH de alto riesgo: sensibilidad = 1, especificidad = 0.87
Citología: sensibilidad = 0.68, especificidad = 0.95



RESULTADO



En los países que cuentan con recursos elevados, las pruebas del VPH de alto riesgo con triaje por citología son un procedimiento estándar para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino [16]. La prueba del ADN del VPH de alto riesgo muestra una alta sensibilidad y una especificidad moderada, mientras que la citología tiene una sensibilidad de baja a moderada pero una especificidad alta y, por lo tanto, se utiliza como prueba de triaje. Debido a la moderada especificidad de las pruebas del VPH de alto riesgo, si todos los sujetos positivos se sometieran a una colposcopia, se generaría un exceso de mujeres que se someterían a las pruebas y sus costes asociados (VPP bajo). Para aumentar el VPP, se utiliza una prueba altamente específica como la citología para el triaje de las mujeres con un resultado positivo en la determinación de VPH.

UNIDAD 2

PARÁMETROS ANALÍTICOS Y REQUISITOS

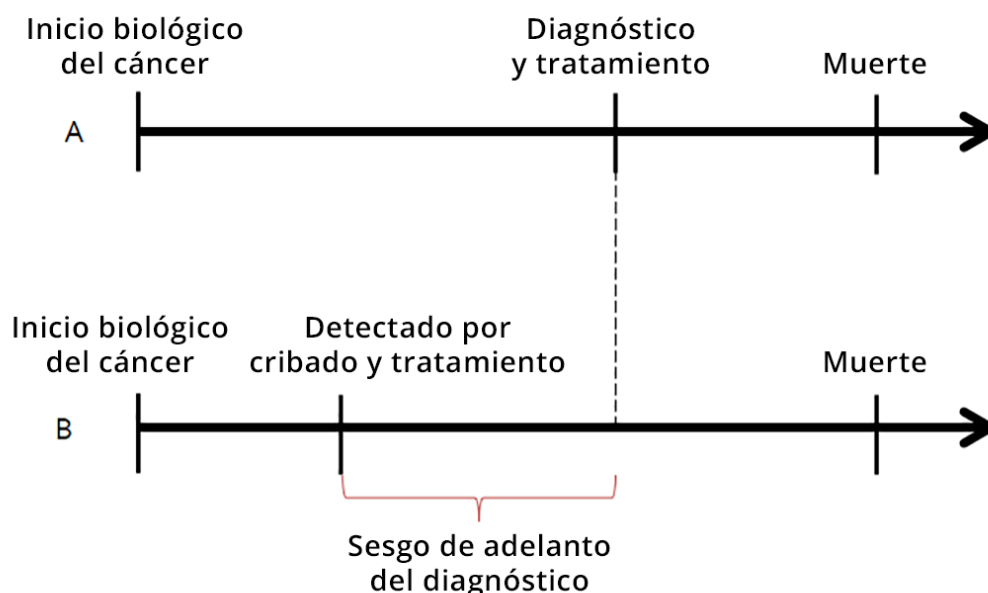
2.3 Posibles sesgos en el cribado

Una vez que las pruebas de cribado se han validado correctamente y se han aplicado a poblaciones humanas, para poder evaluar adecuadamente el impacto o la eficacia de los programas de cribado hay que tener en cuenta algunos sesgos.

SESGO DE ADELANTO DEL DIAGNÓSTICO

El cribado permite identificar la enfermedad antes, por lo que el tratamiento puede comenzar en una fase temprana para que suponga una mayor supervivencia. Sin embargo, la detección temprana de la enfermedad a veces puede ser engañosa en cuanto a los beneficios que aporta. Un programa de cribado no es útil cuando se produce un aumento de la supervivencia (más tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico), pero no una prolongación de la vida (es decir, se muere en el mismo punto temporal que si no se hubiese diagnosticado antes) [2]. Por ejemplo, consideremos dos sujetos con una evolución natural similar de la enfermedad, el sujeto A no se somete a pruebas de cribado mientras que el sujeto B, sí. El sujeto B parece sobrevivir más tiempo que el sujeto A, pero sólo porque la enfermedad se identificó antes (**FIGURA 5**).

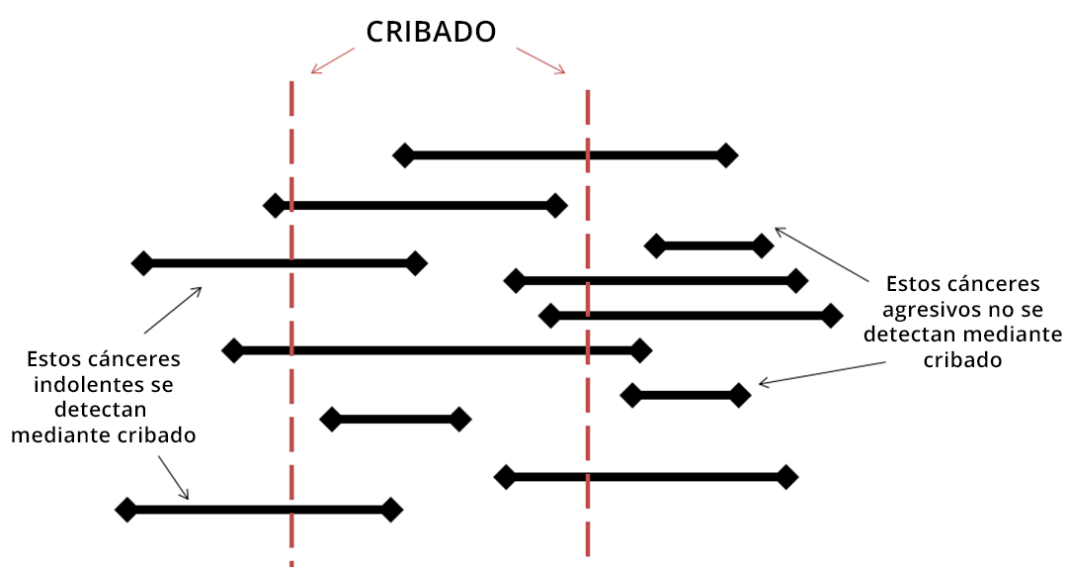
FIGURA 5 SESGO DE ADELANTO DEL DIAGNÓSTICO.



SESGO DE DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Algunos cánceres pueden presentar fases preclínicas detectables más largas que otros, mientras que otros pueden ser más agresivos y progresar rápidamente [2]. El cribado probablemente detectará aquellos cánceres con fases preclínicas detectables más largas, que tienen más probabilidades de ser más indolentes que los que no se detectan con el cribado (**FIGURA 6**). Por lo tanto, esto podría dar lugar a un aumento de los diagnósticos (con un mayor coste y posibles daños y efectos secundarios derivados del diagnóstico y los tratamientos), pero no a una reducción de la mortalidad, ya que estos cánceres nunca habrían provocado la muerte.

FIGURA 6 SESGO DE DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD.



El **sesgo de sobrediagnóstico** es una forma extrema de sesgo de duración de la enfermedad [17]. El cribado de tumores muy indolentes en el grupo sometido a cribado produce un aumento manifiesto del número de casos de cáncer. Los ensayos aleatorizados con tasas de mortalidad como criterio de valoración pueden superar los sesgos de adelanto del diagnóstico y de duración de la enfermedad.

EJEMPLO

La impotencia y la incontinencia son efectos secundarios habituales del tratamiento habitual del cáncer de próstata. Los beneficios del tratamiento superan a estas consecuencias en las formas agresivas de cáncer de próstata. Sin embargo, una proporción considerable de hombres con cáncer de próstata tienen tumores de crecimiento lento que probablemente no se diagnosticarían ni causarían daños, pero si se detectan y son tratados podrían sufrir innecesariamente estos efectos secundarios [17].

SESGO DE SELECCIÓN

Puede producirse un sesgo de autoselección porque los participantes pueden estar más sanos y seguir mejor las recomendaciones de prevención del cáncer, así como la terapia, cuando son pacientes oncológicos. Del mismo modo, los pacientes con mayor riesgo de cáncer debido a antecedentes familiares de cáncer pueden acudir con mayor frecuencia a los programas de cribado [18]. Por lo tanto, los resultados asociados a estas poblaciones pueden ser mejores y sesgar el valor aparente del programa de cribado.

Sesgo de referencia o de verificación parcial

El sesgo de verificación parcial se produce cuando se realiza una verificación desigual de la presencia de la enfermedad entre los sujetos positivos y negativos a la prueba. Por ejemplo, los participantes que dan un resultado positivo en una prueba de cribado siguen siendo estudiados para confirmar o descartar la enfermedad, mientras que se supone que los participantes que dan un resultado negativo no tienen la enfermedad y dejan de ser estudiados o se estudian en una proporción inferior. El cálculo de los índices de exactitud y validez de las pruebas (sensibilidad, especificidad, etc.) ha de tener en cuenta la posibilidad de este sesgo de verificación parcial.

EJEMPLO

Franco describió los resultados de dos estudios realizados en una población hipotética de 1000 mujeres asumiendo una sensibilidad del 67% y una especificidad del 75% para un test de cribado en estudio. En una población, la determinación de la enfermedad se realizó para todos los sujetos y en el otro estudio, la determinación de la enfermedad se restringió a muestras aleatorias del 80% de los que dieron positivo y del 10% de los que dieron negativo. El estudio que utilizó muestras desiguales sobrestimó la sensibilidad en un 27% (94% en lugar de 67%) y subestimó la especificidad en un 48% (27% en lugar de 75%). Este ejemplo destaca la relevancia de este problema de medición [19].

¿lo sabías?

A pesar de la disponibilidad de algunos métodos estadísticos para corregir el sesgo de verificación, en un análisis conjunto de múltiples estudios realizado recientemente, los autores observaron que la corrección del rendimiento clínico de las pruebas de VPH por sesgo de verificación puede sobre corregir/infraestimar su rendimiento clínico en la detección de anomalías verdaderamente precancerosas (p ej. la sensibilidad de la prueba) [20].

UNIDAD 3

PROGRAMAS DE CRIBADO OPORTUNISTAS VS ORGANIZADOS

El cribado es una estrategia de salud pública compleja y debe cumplir varios requisitos para ser eficaz. El cribado sólo debe implementarse después de:

- | Haber sido evaluada y establecida su eficacia y, en el mejor de los casos, su efectividad.
- | Se disponga de recursos suficientes para cubrir una gran proporción del grupo objetivo.
- | Sea posible establecer el seguimiento necesario de los sujetos que den positivo en el cribado para confirmar la enfermedad y garantizar las opciones de tratamiento para los enfermos.
- | La enfermedad sea lo suficientemente importante desde el punto de vista de la salud pública como para justificar el esfuerzo y los costes del cribado.

Según sus características, los programas de cribado del cáncer pueden ser organizados o oportunistas:

Un **programa de cribado organizado** es un programa poblacional diseñado por una estructura central de salud pública (nacional o regional) para alcanzar la mayor cobertura posible de una forma equitativa. Debe invitarse a participar a todas las mujeres del grupo de edad diana. Los programas organizados comprenden la realización de pruebas sistemáticas con una prueba estandarizada y de calidad garantizada, un sistema de invitación y reinvitación a una población diana bien definida, la entrega de los resultados de las pruebas así como las investigaciones adicionales, el tratamiento y la atención de seguimiento si son necesarios. La IARC define un programa de detección organizado como aquel que cuenta con "una política explícita con categorías de edad, método e intervalo de cribado especificados; una población diana definida; un equipo de gestión responsable de la aplicación; un equipo sanitario para la toma de decisiones y la atención; una estructura de garantía de calidad; y un método para identificar la aparición de cáncer en la población diana" [21].

El **cribado oportunista o espontáneo** se realiza independientemente de un programa organizado. En este caso, se invita a las mujeres a participar cuando acuden a servicios sanitarios según su propia voluntad. El cribado puede ser recomendado por un profesional sanitario durante una consulta o solicitado por una mujer y se basa en la relación paciente-médico.

El cribado organizado se considera que es más eficiente que el oportunista, ya que implica un mejor uso de los recursos disponibles y beneficia a un mayor número de personas [22],[23],[24]. El cribado organizado se centra en la obtención de una mayor cobertura y en la calidad del propio proceso, proporcionando mayores beneficios frente a los daños derivados del cribado. La elección del grupo de edad diana y la frecuencia del cribado suelen hacerse a nivel nacional o regional. Los programas de cribado organizado minimizan las desigualdades en el acceso a las pruebas de cribado, ya que permiten a todas las personas que cumplen los requisitos acceder a ellos. El cribado oportunista incurre con mayor frecuencia en barreras de acceso, con bajas coberturas de cribado en ciertos grupos de población (grupos de alto riesgo, ciertas edades, grupos con bajos recursos económicos) y sobreutilización en otros grupos. Esto implica una disminución de la eficacia del programa y de su rentabilidad.

EL CRIBADO ORGANIZADO...

...es el sistema de cribado más eficaz en los países o entornos con un sistema sanitario financiado con fondos públicos. El cribado organizado garantiza una cobertura elevada y equitativa, así como una alta calidad de los procesos involucrados. Esto implica poner en marcha un sistema de información que identifique a todos los individuos con riesgo de contraer la enfermedad e instaurar un sistema de llamadas y rellamadas para llegar a todos los miembros del grupo de edad objetivo.

...es generalmente aceptado como más rentable que el cribado oportunista, ya que hace un mejor uso de los recursos disponibles y garantiza que se beneficie el mayor número de mujeres.

EL CRIBADO OPORTUNISTA...

...tiende a llegar a las mujeres más jóvenes y de menor riesgo, por ejemplo las que acuden a los servicios prenatales, de salud infantil y de planificación familiar.

...tiende a ser ineficaz, aunque cuando se aplica siguiendo plenamente las directrices profesionales también puede lograr una gran reducción de la incidencia de la enfermedad y la mortalidad.

CRIBADO ORGANIZADO

Ejecución organizada de actividades de diagnóstico y tratamiento temprano en grupos predefinidos de población en riesgo

La población diana está claramente definida (los sujetos que deben ser examinados son identificables).

Por lo general, utiliza un registro censal para convocar a la población diana y con sistemas de llamada para los no asistentes.

Sólo ofrece técnicas de cribado validadas y cuenta con sus propios algoritmos de derivación, tratamiento y seguimiento de los casos detectados.

La evaluación y el seguimiento del programa están definidos y planificados, por lo que las tasas de incidencia y mortalidad pueden calcularse por separado para los participantes y los no participantes en el programa de cribado a nivel de la población total objetivo.

Además, establece un control de calidad para estos datos epidemiológicos.

CRIBADO OPORTUNISTA

Se ofrece únicamente a los sujetos que acuden voluntariamente a los servicios sanitarios, ya sea con el propósito de someterse a una prueba de cribado o por motivos de consulta distintos del cribado.

Su falta de organización penaliza la equidad, ya que los sujetos que no requieren consulta no son sometidos a pruebas de cribado.

Crea una confusión metodológica entre el cribado y la práctica clínica, lo cual es poco eficiente y eficaz.

Tiende a repetir innecesariamente la prueba de cribado y es difícil alcanzar niveles suficientes de cobertura.

Es potencialmente más caro que cualquier modelo de cribado poblacional y los resultados de su aplicación son difíciles de evaluar.

RESUMEN

El cribado consiste en la aplicación sistemática de pruebas seguras, fáciles de usar y económicamente asequibles, para ofrecer una identificación temprana de la enfermedad. El cribado tiene como objetivo reducir la prevalencia de la enfermedad acortando su duración, reducir la incidencia de las complicaciones asociadas a la enfermedad y aumentar la calidad de vida de los afectados por la misma.

El cribado organizado es un programa poblacional diseñado por una estructura central de salud pública (nacional o regional) para alcanzar la mayor cobertura posible de mujeres. El cribado oportunista o espontáneo se realiza independientemente de un programa organizado o poblacional: se invita a las mujeres a participar cuando acuden a los servicios de salud por su propia voluntad.

Las medidas de exactitud de las pruebas diagnósticas informan sobre la capacidad de la prueba para: 1) discriminar el estado de buena salud y de enfermedad para clasificar a las personas entre las que están enfermas y las que no lo están (sensibilidad y especificidad); 2) predecir la enfermedad: estimación de la probabilidad posterior a la prueba de padecer dicha enfermedad dado un determinado resultado de la prueba (valores predictivos).

Para organizar un programa de cribado del cáncer se necesitan varios elementos, como una población diana definida; intervalos de edad definidos y prueba(s) de detección a utilizar; un sistema de atención sanitaria con capacidad para realizar las pruebas de detección, el seguimiento de los casos positivos y el tratamiento indicado; y sistemas de control de calidad, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

- 01.** Principles of Epidemiology | Lesson 1 - Section 9 [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 20].
- 02.** Eeles RA, Tobias JS, Berg CD, editors. Cancer prevention and screening: concepts, principles and controversies. Hoboken, NJ: Wiley; 2018. 1 p.
- 03.** Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. Cancer Epidemiol. 2015 Dec;39 Suppl 1:S1-10.
- 04.** Código Europeo contra el cáncer. 12 formas de reducir el riesgo de cáncer. [Internet]. [cited 2021 May 17].
- 05.** Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization - WHO; 1968 [cited 2018 Mar 21].
- 06.** Andermann A. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bulletin of the World Health Organization. 2008 Apr 1;86(4):317-9.
- 07.** Gray JAM. New concepts in screening. British Journal of General Practice. 2004;7.
- 08.** Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. BMJ. 1994 Jun 11;308(6943):1552.
- 09.** Clavel C, Masure M, Bory J-P, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer. 2001 Jun;84(12):1616-23.
- 10.** Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. BMJ. 1994 Jul 9;309(6947):102.
- 11.** Brenner H, Gefeller O. Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence. Stat Med. 1997 May 15;16(9):981-91.
- 12.** Franco EL, Mahmud SM, Tota J, Ferenczy A, Coutlée F. The expected impact of HPV vaccination on the accuracy of cervical cancer screening: the need for a paradigm change. Arch Med Res. 2009 Aug;40(6):478-85.
- 13.** Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. BMJ. 2004 Jul 17;329(7458):168-9.

14. McGee S. Simplifying Likelihood Ratios. *J Gen Intern Med*. 2002 Aug;17(8):647–50
15. Hu L, Bell D, Antani S, Xue Z, Yu K, Horning MP, et al. An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Jan 10;111(9):923–32.
16. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørnskov D, Waldstrøm M. Clinical Performance of Human Papillomavirus (HPV) Testing versus Cytology for Cervical Cancer Screening: Results of a Large Danish Implementation Study. *Clin Epidemiol*. 2020;12:203–13.
17. Bunting PS. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: beware the biases. *Clin Chim Acta*. 2002 Jan;315(1–2):71–97.
18. Cox B, Sneyd MJ. Bias in breast cancer research in the screening era. *Breast*. 2013 Dec;22(6):1041–5.
19. Franco EL. Statistical issues in human papillomavirus testing and screening. *Clin Lab Med*. 2000 Jun;20(2):345–67.
20. Castle PE, Pierz AJ, Adcock R, Aslam S, Basu PS, Belinson JL, et al. A Pooled Analysis to Compare the Clinical Characteristics of Human Papillomavirus–positive and -Negative Cervical Precancers. *Cancer Prev Res*. 2020 Oct 1;13(10):829–40.
21. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention. PREAMBLE FOR SCREENING. Lyon, France; 2009.
22. Diaz M, Moriña D, Rodríguez-Salés V, Ibáñez R, Espinás JA, de Sanjosé S. Moving towards an organized cervical cancer screening: costs and impact. *Eur J Public Health*. 2018 01;28(6):1132–8.
23. Schiller-Fruehwirth I, Jahn B, Einzinger P, Zauner G, Urach C, Siebert U. The Long-Term Effectiveness and Cost Effectiveness of Organized versus Opportunistic Screening for Breast Cancer in Austria. *Value Health*. 2017;20(8):1048–57.
24. Dubé C. Organized Screening Is Better Than Opportunistic Screening at Decreasing the Burden of Colorectal Cancer in the United States. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1302–4.

Material adicional

Bandos AI, Rockette HE. Use of likelihood ratios for comparisons of binary diagnostic tests: Underlying ROC curves. *Med. Phys*. 37 (11):5821-5830.

Dobrow, Mark J., Victoria Hagens, Roger Chafe, Terrence Sullivan, and Linda Rabeneck. Consolidated Principles for Screening Based on a Systematic Review and Consensus Process. *CMAJ* 190, no. 14 (9 April 2018): E422–29.

Hofvind S, ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:57-66.

Public Health England. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Last access: 20/11/2020

World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020.

World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice (2nd edition). Geneva: WHO editions; 2014