

Eficacia y coste- efectividad de incluir el genotipado de VPH en el cribado de cáncer de cérvix

*Effectiveness and cost-
effectiveness of including
HPV genotyping in cervical
cancer screening.*

Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Eficacia y coste- efectividad de incluir el genotipado de VPH en el cribado de cáncer de cérvix

*Effectiveness and cost-
effectiveness of including
HPV genotyping in cervical
cancer screening.*

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Gutiérrez-Pizarraya, Antonio

Eficacia y coste-efectividad de incluir el genotipado de VPH en el cribado de cáncer de cérvix / Antonio Gutiérrez-Pizarraya, José María Maesa-Márquez, Rocío Rodríguez López, Juan Antonio Blasco-Amaro, Francisco Jódar-Sánchez, Nuria García-Agua-Soler, María Luz González-Álvarez, Antonio J García-Ruiz. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2024.

152 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Genotipado 2. Virus papiloma humano 3. Adultos. I. Gutiérrez-Pizarraya, Antonio II. Maesa-Márquez, José María III. Rodríguez López, Rocío IV. Blasco Amaro, Juan Antonio V. Jódar Sánchez, Francisco VI. García-Agua Soler, Nuria VII. González Álvarez, María Luz VIII. García Ruiz, Antonio J. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Antonio Gutiérrez-Pizarraya, José María Maesa-Márquez, Rocío Rodríguez López, Juan Antonio Blasco-Amaro, Francisco Jódar-Sánchez, Nuria García-Agua-Soler, María Luz González-Álvarez, Antonio J García-Ruiz.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 5 de abril de 2024

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Sanidad, Presidencia y Emergencias

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación n.º 5. Edificio ARENA 1. Planta baja
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

Depósito legal: SE 2175-2026

NIPO: 133-26-045-7

DOI: <http://doi.org/10.52766/NWDQ7431>



Eficacia y coste-efectividad de incluir el genotipado de VPH en el cribado de cáncer de cérvix. © 2026 de Antonio Gutiérrez Pizarraya está bajo licencia CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Cita sugerida:

Gutiérrez-Pizarraya A, Maesa-Márquez JM, Rodríguez López R, Blasco-Amaro JA, Jódar-Sánchez F, García-Agua-Soler N, González-Álvarez ML, García-Ruiz AJ. Eficacia y coste-efectividad de incluir el genotipado de VPH en el cribado de cáncer de cérvix. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2026.

Eficacia y coste- efectividad de incluir el genotipado de VPH en el cribado de cáncer de cérvix

*Effectiveness and cost-
effectiveness of including
HPV genotyping in cervical
cancer screening.*

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, Antonio Gutiérrez Pizarra y José María Maesa Márquez.
- Documentación: Rocío Rodríguez López, Antonio Gutiérrez Pizarra y José María Maesa Márquez.
- Obtención de los datos: Antonio Gutiérrez Pizarra y José María Maesa Márquez.
- Análisis y presentación de los resultados: Antonio Gutiérrez Pizarra y José María Maesa Márquez.
- Planificación, diseño, obtención de datos y elaboración del análisis económico: Francisco Jódar Sánchez, Nuria García-Agua-Soler, María Luz González Álvarez y Antonio J García Ruiz.
- Elaboración del manuscrito: Antonio Gutiérrez Pizarra, José María Maesa Márquez y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Revisión final del documento: Antonio Gutiérrez Pizarra, José María Maesa Márquez, Rocío Rodríguez López, Juan Antonio Blasco Amaro, Francisco Jódar Sánchez, Nuria García-Agua Soler, María Luz González Álvarez y Antonio J García Ruiz.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por Guillem Artigues Vives (Consejería de salud de las Illes Balears), Isabel María Fernández Román (Asesora Técnico en Servicio de Prevención. DGSPyOF. Consejería de Sanidad, Presidencia y Emergencias, Junta de Andalucía. FEA Hematología).

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Listado de abreviaturas	17
Resumen estructurado	19
Executive summary	21
Justificación	23
Introducción	25
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología	25
Descripción de la tecnología	31
Objetivo	33
Metodología	35
1. Tipo de estudio	35
2. Búsqueda	35
3. Criterios de selección de los artículos recuperados	36
4. Extracción de los datos	36
5. Evaluación de la calidad metodológica	37
6. Síntesis de los resultados de eficacia y seguridad	37
7. Evaluación económica	37
Resultado	61
Resultado de la búsqueda	61
Descripción de los artículos	61
Principales resultados eficacia / efectividad	94
Evaluación económica	95
Impacto presupuestario	105
Aspectos económicos	111
Estudios en marcha	113

Discusión.....	115
Limitaciones del informe	122
Lagunas de conocimiento	123
Conclusiones.....	125
Referencias.....	127
Anexos	137
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	137
Anexo 2. Diagrama de flujo	143
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo	144
Anexo 4. Meta-análisis	146

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Recursos sanitarios y costes unitarios para el cribado de VPH.....	46
Tabla 2. Datos de sensibilidad y especificidad de cada test diagnóstico	47
Tabla 3. Resultados del meta-análisis de los test para el diagnóstico de infección por VPH	48
Tabla 4. Valores diagnósticos de los test para VPH en una cohorte de personas	49
Tabla 5. Probabilidades de diagnósticos en mujeres de 25 – 29 años	53
Tabla 6. Probabilidades de diagnósticos en mujeres de 30 – 65 años	54
Tabla 7. Efectividad de la colposcopia tras diferentes seguimientos.....	55
Tabla 8. Colposcopias y Lesiones CIN2+/H-SIL tras cribado poblacional	55
Tabla 9. Coste del cribado poblacional en mujeres de 25 – 29 años. Test VPH-AR vs. Test VPH-16/18	58
Tabla 10. Coste del cribado poblacional en mujeres de 30 – 65 años. Test VPH-AR vs. Test VPH-16/18.....	59
Tabla 11. Características de los estudios incluidos	86
Tabla 12. Resultados del análisis coste-efectividad (caso base)	95
Tabla 13. Resultados del análisis coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)	98
Tabla 14. Resultados del análisis coste-efectividad (caso base)	100
Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)	103
Tabla 16. Impacto presupuestario (IP) del cribado poblacional de VPH-16/18 vs. VPH-AR según cobertura	107
Tabla 17. IP del cribado poblacional con VPH-16/18 según precio del test VPH-16/18	108
Tabla 18. Eficiencia del cribado: impacto presupuestario y efectividad.....	109

Figura 1. Árbol de decisión y probabilidades en el cribado de VPH en mujeres de 25 a 29 años cribadas.....	41
Figura 2. Árbol de decisión y probabilidades en el cribado de VPH en mujeres de 30 a 65 años cribadas.....	44
Figura 3. Diagnósticos de los test empleados en el cribado de VPH en la población española.....	51
Figura 4. Curva ROC de los test para cribado de VPH	94
Figura 5. Plano coste-efectividad.....	96
Figura 6. Diagrama de tornado (coste incremental)	97
Figura 7. Diagrama de tornado (efectividad incremental).....	97
Figura 8. Diagrama de tornado (RCEI).....	98
Figura 9. Plano coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)	99
Figura 10. Curva de aceptabilidad (análisis de sensibilidad probabilístico)	100
Figura 11. Plano coste-efectividad.....	101
Figura 12. Diagrama de tornado (coste incremental)	102
Figura 13. Diagrama de tornado (efectividad incremental).....	102
Figura 14. Diagrama de tornado (RCEI).....	103
Figura 15. Plano coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)	104
Figura 16. Curva de aceptabilidad (análisis de sensibilidad probabilístico)	105

Listado de abreviaturas

AETSA: Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

ARR: *Absolute risk reduction* (reducción del riesgo absoluto).

AER: *Adverse event rate in experimental group* (tasa de eventos adversos en el grupo experimental).

ARI: *Absolute risk increase* (incremento del riesgo absoluto).

ASC-H: *Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade lesion* (células escamosas atípicas; no se puede descartar una lesión de alto grado).

ASC-US: *Atypical squamous cells of undetermined significance* (células escamosas atípicas de significado indeterminado).

CER: *Control event ratio* (tasa de eventos esperada en el grupo control).

CCU: Cáncer de cuello uterino.

DAE: *Discontinuation due to adverse events* (interrupción del tratamiento debido a eventos adversos).

EER: *Experimental event rate* (tasa de eventos esperada en el grupo experimental).

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

H-SIL: *High-grade squamous intraepithelial lesion* (lesión intraepitelial escamosa de alto grado).

HR: *Hazard ratio*.

IC: Intervalo de confianza.

ICER: *Incremental cost-effectiveness ratio* (razón de coste-efectividad incremental).

LHH: *Likelihood to be helped or harmed* (probabilidad de ser beneficiado o perjudicado).

L-SIL: *Low-grade squamous intraepithelial lesion* (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado).

MBE: *Evidence-based medicine* (medicina basada en la evidencia).

NNH: *Number needed to harm* (número necesario para dañar).

NNT: *Number needed to treat* (número necesario a tratar).

OR: *Odds ratio*.

ORD: *Diagnostic odds ratio* (odds ratio diagnóstica).

SAE: *Serious adverse events* (acontecimientos adversos graves).

VPH: Virus del papiloma humano (*Human papillomavirus*, HPV).

Resumen estructurado

Título: Eficacia y coste-efectividad de incluir el genotipado de VPH en el cribado de cáncer de cérvix.

Autores: Antonio Gutiérrez-Pizarra, José María Maesa-Márquez, Rocío Rodríguez-López, Juan Antonio Blasco-Amaro, Francisco Jódar-Sánchez, Nuria García-Agua-Soler, María Luz González-Álvarez, Antonio J García-Ruiz.

Introducción

La infección crónica del VPH es la causa fundamental en más del 99 % de los casos de cáncer de cérvix. La identificación del genotipo responsable de la infección influye en la actitud clínica, de ahí la importancia del genotipado. Por tanto, es necesario que las pruebas de detección de VPH-AR puedan detectar de forma individualizada los genotipos de mayor oncogenicidad.

Objetivo

El objetivo es valorar la eficacia y coste-efectividad de incluir el genotipado parcial de VPH-16 y VPH-18 en el cribado de cáncer de cérvix, como prueba primaria en mujeres entre 30 – 35 y 65 años, y también como estudio complementario tras un resultado citológico anormal en el cribado realizado en mujeres entre 25 y 29 – 34 años.

Método

Revisión sistemática de la literatura, incluyendo informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas, ECAs y estudios observacionales. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta julio de 2024 (con lenguaje libre y controlado): Medline, EMBASE, *Trip Medical Database Pro*, Epistemonikos, *Web of Science* (WOS), CINAHL y *Cochrane Library*. También se exploraron la *International HTA Database* (INAHTA), y las webs de NICE, CDA-AMC, HIS y HIQA. La selección de los estudios se realizó por dos investigadores independientes. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas.

Resultados

Si bien las dos tecnologías presentan un rendimiento técnico similar, la prueba VPH-16/18 es superior en el impacto poblacional, al detectar un mayor número de lesiones CIN2+/H-SIL y reducir significativamente los falsos positivos. En el grupo de mujeres de 30 a 65 años, la estrategia de cribado con genotipado parcial (VPH-16/18) es coste-efectiva, con una Razón de Coste-

Efectividad Incremental (RCEI) de 4.088 € por cada lesión CIN2+/H-SIL adicional detectada. Por el contrario, en el grupo de 25 a 29 años, la estrategia con la prueba VPH-AR resulta dominante, al ser menos costosa y más efectiva para este tramo de edad. El análisis de impacto presupuestario para la cohorte de 30-65 años estima un incremento de 180,4 millones de euros en 5 años (con una cobertura del 70 %). El análisis demuestra que un coste por debajo de 40 € la convertiría en una alternativa con ahorro de costes.

Conclusiones

Para la población de 30 a 65 años, se recomienda implementar el cribado primario con la prueba VPH que incluye genotipado parcial para los tipos 16 y 18. Esta estrategia ha demostrado ser coste-efectiva y clínicamente superior, al mejorar la estratificación del riesgo, aumentar la detección de lesiones precancerosas (CIN2+/H-SIL) y reducir el número de colposcopias innecesarias. En el grupo de mujeres de 25 a 29 años, se recomienda mantener la estrategia actual con la prueba VPH-AR como triaje de citologías con resultado ASC-US, al ser la opción dominante en términos de coste-efectividad. La sostenibilidad de la estrategia de genotipado depende de una negociación del precio de la prueba, ya que el análisis demuestra que un coste por debajo de 40 € la convertiría en una alternativa con ahorro de costes.

Executive summary

Title: Effectiveness and cost-effectiveness of including HPV genotyping in cervical cancer screening.

Authors: Gutiérrez-Pizarra Antonio, Maesa-Márquez JM, Rodríguez-López Rocío, Blasco-Amaro JA, Jódar-Sánchez F, García-Agua-Soler N, González-Álvarez ML, García-Ruiz AJ.

Introduction

Chronic HPV infection is the underlying cause in more than 99 % of cervical cancer cases. Identification of the genotype responsible for the infection influences clinical management, hence the importance of genotyping. This is not possible with HR-HPV screening tests without genotyping, which do not provide individual information about them.

Objective

The objective is to assess the efficacy and cost-effectiveness of including partial HPV-16 and HPV-18 genotyping in cervical cancer screening, as a primary test in women between 30 – 35 and 65 years of age, and also as a complementary study after an abnormal cytological result in screening in women between 25 and 29 – 34 years of age.

Methods

Systematic literature review, including technology assessment reports, systematic reviews, RCTs and observational studies. For its preparation, the following reference databases were consulted until July 2024 (using both free and controlled language): Medline, EMBASE, Trip Medical Database Pro, Epistemonikos, Web of Science, CINAHL, and Cochrane Library. The International HTA Database (INAHTA), RedETS, and the NICE, CDA-AM, HIS and HIQA websites were also explored. The selection of the studies and the analysis of their quality were carried out by two independent researchers. The synthesis of the results was carried out qualitatively. The quality of the studies was evaluated AMSTAR-2 tool for systematic reviews.

Results

While both technologies show a similar technical performance, the HPV-16/18 test is superior in terms of population impact by detecting a higher number of CIN2+/H-SIL lesions and significantly reducing false positives. For the 30 to 65 age group, the screening strategy with partial genotyping (HPV-16/18) is cost-

effective, with an Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) of €4,088 per additional CIN2+/H-SIL lesion detected. Conversely, for the 25 to 29 age group, the strategy with the High-Risk HPV test is dominant, as it is less costly and more effective for this age range. The budget impact analysis for the 30-65 cohort estimates an increase of €180.4 million over 5 years (at 70 % coverage). The analysis shows that a cost below €40 would make it a cost-saving alternative.

Conclusions

For the population aged 30 to 65, implementing primary screening with the HPV test that includes partial genotyping for types 16 and 18 is recommended. This strategy has proven to be cost-effective and clinically superior, as it improves risk stratification, increases the detection of precancerous lesions (CIN2+/H-SIL), and reduces the number of unnecessary colposcopies. In the 25 to 29 age group, maintaining the current strategy with the High-Risk HPV test for triaging ASC-US cytology results are recommended, as it is the dominant option in terms of cost-effectiveness. The sustainability of the genotyping strategy is dependent on negotiating the test price, as the analysis shows that a cost below €40 would make it a cost-saving alternative.

Justificación

Este informe ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, bajo petición del Ministerio de Sanidad para evaluar la eficacia y coste-efectividad de incluir el genotipado parcial de VPH-16 y VPH-18 en el cribado de cáncer de cérvix, como prueba primaria en mujeres entre 30 – 35 y 65 años, y también como estudio complementario tras un resultado citológico anormal en el cribado realizado en mujeres entre 25 y 29 – 34 años.

En España, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el cáncer de cérvix se sitúa como la 15.^a causa de cáncer en mujeres y el 4.º cáncer más frecuente en mujeres de 15 a 44 años (1). La incidencia de cáncer de cérvix se sitúa por debajo de la media de la Unión Europea. La Red Española de Registros de Cáncer estimó 1972 nuevos casos en 2020 y el Instituto Nacional de Estadística (INE) 673 muertes por esta causa, con una prevalencia de VPH en mujeres entre los 35 y 65 años de en torno al 5 – 10 % en función de la prueba utilizada y la población estudiada (2).

La infección crónica del VPH es la causa fundamental en más del 99 % de los casos de cáncer de cérvix. Se consideran factores de riesgo todos aquellos relacionados con la adquisición de la infección. Hay otros cánceres relacionados con la infección crónica por VPH como el cáncer de vulva (46 %), vagina (70 %), anal (88 %), pene (50 %) y orofaringe (26 – 50 % dependiendo de la región geográfica) (3). En España se estiman alrededor de 673 muertes como consecuencia de un cáncer de cérvix en 2020, y a nivel mundial 342.000 mujeres fallecidas por esta causa, suponiendo el 7,7 % de todas las muertes por cáncer, una elevada tasa de mortalidad mundial (1). El objetivo principal del cribado de cáncer de cuello uterino (CCU) es descartar la presencia de lesiones premalignas en la población de mujeres sanas, pero además otro segundo objetivo, también muy importante, es detectar a las mujeres con lesiones >CIN2 (displasia moderada) según la clasificación de Bethesda (4), para iniciar su tratamiento. La citología, prueba utilizada tradicionalmente en el cribado, ha sido muy eficaz en estos años reduciendo notablemente la incidencia de cáncer de cuello uterino o de cérvix pero carece de sensibilidad adecuada para detectar algunas lesiones premalignas y, sobre todo, el adenocarcinoma de útero cuya incidencia está aumentando en estos últimos años (5,6).

Introducción

Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

El VPH es un patógeno que forma parte de la condición humana, está bien adaptado a infectar el epitelio y es tan frecuente como para ser casi inevitable su relación con el hospedador.

A diferencia de los virus que establecen enfermedades graves agudas poco después de la infección, el modelo de las infecciones por VPH es principalmente latente, subclínica y oportunista, con una reproducción y transmisión esporádica, encontrándose generalmente en un estado ecológico de equilibrio con el hospedador. Es inevitable reconocer la extraordinaria prevalencia y lo inevitable de la infección y, sobre todo, su importancia como precursor del cáncer de cuello de útero, lo que permite que intervenciones preventivas como la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y los programas de cribado mediante citología o detección del VPH reduzcan de forma significativa la incidencia y la mortalidad asociadas a esta enfermedad. En el caso de una cohorte de mujeres de 25 a 29 años cribadas, la detección temprana de su infección por VPH puede resultar en la reducción razonable y posible de ciertos tipos de tumores, especialmente el cáncer de cuello uterino, que afectan a la humanidad.

En las mujeres, la infección por el VPH se ha asociado principalmente a CCU, cáncer de vagina y de vulva. En muchos países industrializados la prevalencia de las infecciones por VPH en mujeres adultas jóvenes es tan alta como del 40 al 80 % y la probabilidad de infectarse a lo largo de la vida de un 80 – 90 %. La mayoría de estas infecciones desaparecen espontáneamente sin signos o síntomas clínicos. Las nuevas infecciones que aparecen a cualquier edad son benignas a menos que persista el virus. La historia natural de la infección por el VPH y los primeros pasos de la carcinogénesis cervical son bien conocidos por estudios prospectivos.

El CCU es la etapa final poco frecuente de una infección en el cérvix no resuelta por el VPH, en la que persiste el ADN del VPH en muestras cervicales. Esta persistencia (más de dos años) en el cérvix es el evento necesario para el desarrollo de CCU. La fracción de portadores persistentes de VPH en la edad media se estima en un rango del 4 al 10 % y estas mujeres son el verdadero grupo de alto riesgo para el CCU y probablemente para cualquier otro tipo de cáncer relacionado con el VPH.

Según los datos del *Global Cancer Observatory* (GCO) publicados en 2020, el cáncer de cérvix es la 4.^a neoplasia más frecuente, entre las mujeres a nivel mundial, se calcula que en 2020 se diagnosticaron unos 604.127 nuevos casos, suponiendo un 6,5 % de los cánceres en mujeres y se registraron un total de 341.831 muertes (7). Las tasas de incidencia y de mortalidad más altas se producen en los países con un nivel de ingresos bajo.

En Europa, la tasa fue de 3,8 muertes, mientras que a nivel nacional esta cifra se reduce a 1,7 muertes (825 muertes) por cada 100.000 mujeres, ajustadas por edad en la población mundial (12.^o cáncer entre mujeres y 15.^o en tasas brutas) (8). En España, la estimación de la tasa de incidencia estandarizada por edad en 2020 fue 5,4 por 100.000 mujeres y año.

Según los datos extraídos del estudio elaborado por REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer), en el que participan los siguientes registros poblacionales de cáncer: Albacete, Asturias, Canarias (Gran Canaria y Tenerife), Castellón, Castilla y León (Salamanca), Ciudad Real, Cuenca, Euskadi, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona, las estimaciones para el año 2023 en el número de casos incidentes en España coloca al cáncer de cérvix en la 15.^a posición, muy alejado del lugar que ocupa en el *ranking* mundial.

Como se refleja en el informe de REDECAN, de enero de 2026, hay que tener en cuenta que la pandemia de Covid-19 ha afectado a los cribados de cáncer en mayor o menor medida por lo que, con toda probabilidad, aunque no se sabe en qué magnitud, el número real de cánceres diagnosticados en 2020 fue menor al que se había estimado sin la pandemia. Por lo tanto, las estimaciones de la incidencia realizadas tanto para España, como a nivel mundial, de cáncer para 2020 fueron con mucha probabilidad sobreestimaciones respecto a la incidencia real, ya que dichas estimaciones se realizan a partir de proyecciones realizadas con datos de los registros de cáncer de población de años anteriores, y usando métodos estadísticos que son válidos si no se producen fenómenos, como ha sido la pandemia, que alteren significativamente la capacidad diagnóstica. Por tanto, las estimaciones de incidencia de 2023 que se presentan en dicho informe deben entenderse como la incidencia que habría si no hubiera habido pandemia (9).

En los últimos 30 años, la evolución de la mortalidad por cáncer de cuello uterino en España ha mostrado una clara disminución de aproximadamente 3,2 % anual. Sin embargo, desde 2003 hemos sido testigos de un cambio de tendencia que parece evidente para las poblaciones mayores de 44 años, mientras que las cohortes más jóvenes mantienen la tendencia descendente (10).

Se sabe que aproximadamente 40 genotipos de VPH están involucrados en infecciones genitales por VPH, 13 de los cuales han sido designados como los tipos de VPH de mayor riesgo debido a su fuerte potencial oncogénico (11). Se estima que siete de los 13 tipos (tipos de VPH-16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) representan más del 90 % de los cánceres cervicales invasivos (12). Se estima

que más del 80 % de la población adquirirá una infección por VPH en su vida, y la mayoría (alrededor del 90 %) de estas infecciones son transitorias y se resuelven por sí solas en uno o dos años sin causar ningún problema (13).

Respecto a la carga económica que supone la infección por VPH, en una publicación se estimó que los costes directos totales asociados con los casos incidentes anuales de las nueve afecciones más prevalentes relacionadas con el VPH ascendieron a 528,6 millones de euros, con un rango plausible de 480,1 a 686,2 millones. En esta línea, según un informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la agencia irlandesa de salud, el cambio hacia un cribado primario del VPH mediante genotipado seguido de un triaje con citología en base líquida (LBC), a intervalos de cinco años para todas las mujeres elegibles de 25 a 60 años, mejoraría la eficiencia del programa nacional de cribado de cáncer de cérvix. Esta estrategia ofreció una eficacia comparable a la del programa de cribado vigente con la citología como primera prueba, y generaría un ahorro neto de costes de hasta 35 millones de euros durante los primeros ocho años de su aplicación (2018 a 2025).

En el caso de una cohorte de mujeres no vacunadas frente al VPH-16 y el VPH-18, la detección primaria del VPH seguida de un triaje mediante citología en base líquida si la primera prueba es positiva, a intervalos de cinco años entre los 25 y los 60 años resultó ser coste-efectiva, con una razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de 29.788 € por año de vida ajustado por calidad (AVAC), con un umbral de disposición a pagar de 20.000 a 45.000 euros por AVAC (12).

La precisión de una prueba diagnóstica indica las características de rendimiento de una prueba de detección y describe cómo la prueba discrimina entre quienes tienen y no tienen la enfermedad. La sensibilidad es la capacidad de una prueba de detección para identificar con precisión a quienes tienen la enfermedad, es decir, la proporción de personas con la enfermedad que tienen un resultado positivo en la prueba. Una prueba más sensible dará como resultado que menos mujeres reciban un resultado falso negativo. La especificidad de una prueba de detección es su capacidad para identificar correctamente a quienes no tienen la enfermedad, es decir, la proporción de personas sin la enfermedad que tienen un resultado negativo en la prueba. Una prueba con una alta especificidad dará como resultado que menos mujeres reciban un resultado falso positivo. Si bien es obviamente deseable tener una prueba que sea altamente sensible y altamente específica, generalmente esto no es posible y hay que buscar un equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad (12,14).

En España, las sociedades científicas implicadas en la prevención del CCU (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [SEGO], Sociedad española de Anatomía Patológica [SEAP], Sociedad Española de Citología [SEC] y Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia [AEPCC]) publicaron en 2014 una guía clínica nacional que recomendaba de forma

preferente el cribado primario con prueba VPH (15). Un año después la Guía Europea de cribado del CCU recomendaba a nivel internacional el cribado primario con prueba VPH (16). En 2019 el Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar modificó el Real Decreto de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (17) por el cual las comunidades autónomas debían sustituir progresivamente el cribado citológico por la prueba VPH y el cribado oportunista por el cribado poblacional. Finalmente, en diciembre del 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el documento sobre las “Estrategias globales de eliminación del cáncer de cuello de útero como problema de salud pública” (18), priorizando la implementación del cribado mediante prueba VPH. Actualmente, la mayoría de los países, entre ellos España, están en pleno proceso de transformación de los programas de cribado del CCU, incorporando el cribado primario con prueba VPH y el triaje de las mujeres VPH positivas previo a la colposcopia.

En 2013 se publicaron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical y del Colegio Americano de Patólogos sobre la terminología de las lesiones escamosas del tracto anogenital relacionadas con el VPH, denominada terminología LAST (del inglés *Lower Anogenital Squamous Terminology*) (19). Esta terminología, adoptada por la OMS en su clasificación de 2014 (20), se mantiene en la edición actual de 2020 (21), y es una clasificación ampliamente usada por la inmensa mayoría de los patólogos. La clasificación LAST propone utilizar la misma terminología para el diagnóstico histológico y la citología. Ello incluye dos grados: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL, del inglés *low-grade squamous intraepithelial lesion*) y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL, del inglés *high-grade squamous intraepithelial lesion*) (19). La clasificación LAST sustituye a la terminología clásica de Richart de neoplasia intraepitelial cervical (CIN, de sus siglas en inglés, *cervical intraepithelial neoplasia*) con tres grados diferenciados, CIN1, equivalente a L-SIL, y CIN2 o CIN3, ambos englobados dentro del diagnóstico de H-SIL.

Además de facilitar la correlación con la citología, esta clasificación en dos grados es acorde con las hipótesis actuales sobre la biología de la infección VPH. L-SIL indica una lesión celular asociada a la infección vírica productiva con muy baja capacidad de progresión a carcinoma, mientras que H-SIL indica una verdadera lesión oncogénica precursora con capacidad de progresión a cáncer. Otra ventaja importante de esta clasificación es que la terminología es común para todas las lesiones asociadas a VPH independientemente de su localización (cuello uterino, vagina, vulva, ano, región perianal o pene en el hombre) (19). Si no se trata, el CIN puede convertirse en cáncer de cuello uterino, pero también puede retroceder. No es posible determinar qué CIN retrocederá o progresará, por lo que actualmente se tratan todos los CIN 2+ (grado 2 o superior). Como tal, el CIN 2+ es el punto clínicamente relevante

en el desarrollo del cáncer de cuello uterino que una prueba de detección debe poder detectar con precisión.

Se sabe que el resultado del genotipo también aporta información sobre el riesgo de desarrollar H-SIL/CIN3+ y por tanto afecta la conducta clínica. Las mujeres con infección por VPH-16/18 tienen un riesgo inmediato de H-SIL/CIN3+ superior a las mujeres infectadas con otros tipos de alto riesgo (22,23).

Aunque las pruebas de ADN del VPH pueden utilizarse para identificar la infección por VPH, no proporcionan información individual sobre los tipos de VPH presentes. El uso de información específica del genotipo para el VPH proporciona potencialmente una estratificación adicional del riesgo en mujeres con VPH positivo debido a la marcada diferencia en el riesgo de anomalías precancerosas y cáncer cervical invasivo con los diversos tipos de VPH. Esto es de particular relevancia en la detección de los tipos de VPH-16 y VPH-18, ya que los estudios de pronóstico han demostrado que están asociados con un mayor riesgo de desarrollar anomalías histológicas de alto grado que otros tipos de VPH oncogénicos. Se han desarrollado nuevas pruebas de VPH, con la capacidad de genotipificación parcial concurrente o refleja, que detectan los principales genotipos de VPH y distinguen aquellos como el VPH-16 y el VPH-18 que están asociados con el mayor potencial oncogénico. Por otro lado, a medida que las mujeres vacunadas frente a los tipos 16 y 18 del VPH vayan constituyendo una proporción cada vez mayor de la población sometida a pruebas de detección, la utilidad de la genotipificación del VPH-16 y VPH-18 disminuirá a medida que disminuya la prevalencia de estos genotipos.

Tecnología alternativa en uso

El objetivo específico del informe es valorar la eficacia, seguridad y eficiencia de incluir las pruebas de detección de VPH con genotipado, con información específica al menos para el VPH-16 y VPH-18, en el cribado de cáncer de cérvix, como prueba primaria en mujeres entre 30 – 35 y 65 años, en sustitución de las pruebas actuales de detección del VPH de alto riesgo (VPH-AR), y también como estudio complementario / triaje, en aquellos casos que lo precisen, tras un resultado citológico anormal en el cribado realizado en mujeres entre 25 y 29 – 34 años.

La citología cervical ha contribuido de forma importante a la reducción de la incidencia y mortalidad por CCU desde que se introdujo a mediados del siglo XX. Esta técnica se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por raspado o cepillado de la superficie del exocérvix y endocérvix.

Estas células son susceptibles de presentar alteraciones secundarias a la infección VPH, pero también por otros organismos, o cambios en la flora vaginal normal. La capacidad diagnóstica de los citotecnólogos y citopatólogos se basa en: 1) distinguir los cambios específicos de la infección VPH (lesiones

precursoras del CCU) de los inespecíficos y 2) graduar el daño celular, que nos informa del riesgo de lesión subyacente. La citología sigue siendo el método de cribado del CCU más utilizado actualmente a nivel mundial. La nomenclatura más ampliamente aceptada y utilizada para describir los hallazgos citológicos es la de Bethesda (24).

Los avances más importantes en la citología durante estos últimos años son la incorporación de la citología en medio líquido y la lectura automatizada. En el caso de la citología cervical convencional, ésta consiste en la extensión y fijación de la muestra cervical sobre un soporte de cristal (portaobjetos). Múltiples estudios evidencian que la sensibilidad de la citología convencional para H-SIL/CIN2+ se sitúa alrededor del 50 %, no superando el 80 % en las mejores condiciones de calidad. La baja sensibilidad de una citología única se ha compensado con la repetición de la prueba. Esta estrategia en parte ha sido posible por el relativo bajo coste del procedimiento. En contraste con esta baja sensibilidad, la citología ha demostrado una elevada especificidad, inherente a que dicha prueba detecta las alteraciones relacionadas con la lesión.

La citología en medio líquido como alternativa a la citología convencional permite:

- Fijar de forma inmediata la muestra.
- Realizar una extensión celular en “monocapa”.
- Disminuir considerablemente la presencia de artefactos y obtener un fondo más limpio gracias a la eliminación de la celularidad inflamatoria y los detritus celulares.

Con este método se consigue una mejoría de la calidad de la muestra y un menor porcentaje de citologías inadecuadas para valoración. Además, este método permite la utilización de sistemas de análisis automatizados con escáneres y sistemas de inteligencia artificial, lo que facilita su evaluación.

Entre los diferentes sistemas de citología en medio líquido desarrollados, dos de ellos han sido validados en ensayos clínicos y por diferentes organismos como la Food and Drug Administration (FDA) (ThinPrep de Hologic y SurePath de BD). Por tanto, la citología en medio líquido se ha implementado en la mayoría de los grandes laboratorios de Europa y Estados Unidos (25-27). El material obtenido con la toma cervical se conserva y fija inmediatamente en suspensión en un medio líquido, normalmente de base alcohólica, que facilita su almacenaje y transporte. El procesamiento técnico, la extensión y la tinción se realizan de forma automatizada en el laboratorio de citología.

La recogida de la muestra en medio líquido frente a la citología convencional permite el uso de la misma muestra para distintas pruebas, como son la determinación de VPH y la de otros biomarcadores potenciando claramente su utilización (28,29).

Descripción de la tecnología

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN de doble cadena que infecta la piel y las membranas mucosas del tracto respiratorio superior y el tracto anogenital. Existen más de 100 tipos conocidos de VPH, de los cuales aproximadamente 40 pueden infectar el tracto genital. La infección por VPH es una infección de transmisión sexual. Es extremadamente común en mujeres y hombres jóvenes en su primera década de actividad sexual, sin embargo, aproximadamente el 90 % de las infecciones por VPH se resuelven espontáneamente.

El cáncer de cuello uterino se asocia con la infección persistente con "tipos oncogénicos", los llamados VPH de alto riesgo (16,18,31,33,39,45,51,52,56,58,59). Pueden ocurrir cambios celulares benignos después de una infección aguda por VPH, la mayoría de los cuales remiten sin ningún tratamiento. Sin embargo, la infección persistente por VPH puede provocar cambios en las células cervicales que resultan en el desarrollo de anomalías precancerosas moderadas o graves del cuello uterino. Una proporción de estas anomalías progresarán, si no se tratan, a cáncer de cuello uterino en un período de 10 a 20 años (12).

La citología cervical en el cribado del CCU se ha cuestionado en los últimos años, ya que múltiples estudios transversales y longitudinales han demostrado consistentemente que la prueba VPH confiere una mayor protección frente al CCU que la citología, debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones escamosas premalignas y lesiones glandulares (5,6).

En la actualidad, existen múltiples técnicas de detección molecular del VPH comercializadas. Aunque la mayor parte de ellas han sido contrastadas, en al menos, un estudio, existen diferencias notables entre ellas en cuanto al nivel de evidencia sobre su eficacia en el cribado del CCU. Esto significa que existen diferencias importantes en su sensibilidad y especificidad analítica y clínica (30-32).

Desde un punto de vista técnico, hay diferentes tipos de tecnologías para detectar la presencia del virus VPH. Éstas pueden basarse en la detección de ADN viral o ARNm de los genes del VPH relacionados con la transformación neoplásica (33-35). También están los métodos basados en PCR o en amplificación de señal, es decir, técnicas que permiten la amplificación de los fragmentos de ácido nucleico viral diana mediante PCR o los que trabajan con ADN total y se basan en amplificación de la señal.

Todas las técnicas de detección de VPH utilizadas en cribado detectan los 14 genotipos virales de alto riesgo oncogénico, con la sola excepción de VPH-66 y Hybrid Capture-2 (HC2), con 13.

Por otro lado, algunas de las tecnologías de detección de VPH, además de dar el resultado positivo/negativo para el pool de los 14 tipos, añaden un resultado de genotipación parcial. Esta información del genotipado, individual

o parcial, puede ser de utilidad, puesto que existen evidencias cada vez más claras del riesgo que aportan los diferentes genotipos, especialmente del VPH-16 en la carcinogénesis cervical.

Tanto las guías europeas como las nacionales recomiendan la detección del VPH en el cribado poblacional en mujeres mayores de 30 – 35 años como prueba preferente. A diferencia del cribado con citología, un mayor número de mujeres tendrá una prueba VPH positiva, lo que justifica la necesidad de realizar pruebas de triaje que permitan seleccionar a las mujeres con mayor riesgo de tener o desarrollar una lesión H-SIL/CIN2+, para remitirlas a colposcopia.

Objetivo

El objetivo es valorar la eficacia y coste-efectividad de incluir el genotipado parcial de VPH-16 y VPH-18 en el cribado de cáncer de cérvix, como prueba primaria en mujeres entre 30 – 35 y 65 años, y también como estudio complementario tras un resultado citológico anormal en el cribado realizado en mujeres entre 25 y 29 – 34 años

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática, de síntesis de evidencia incluyendo RS, informes de ETS y meta-análisis, hasta julio de 2024 sin límite de fecha, respondiendo a la pregunta de investigación planteada previamente, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA (37).

2. Búsqueda

Para la revisión de la evidencia científica se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales Medline (Ovid), Embase (Elsevier), *Cochrane Library* (Wiley), *International HTA Database* (INAHTA), WOS (FECYT) y CINAHL (EBSCO). Por otro lado, se consultaron recursos como Trip Medical Database Pro y Epistemonikos, así como las principales webs de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: CDA-AM (*Canada's Drug Agency*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), HIS (*Healthcare Improvement Scotland*), HIQA (*Health Information and Quality Authority*) y la base de datos de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS), con el objetivo de localizar informes de síntesis (informes de evaluación de tecnología sanitaria, rapid reviews, revisiones sistemáticas o meta-análisis), que puedan servir para responder a las preguntas de investigación planteados, en cuyo caso, se procederá a realizar una adopción o adaptación del informe correspondiente, total o parcialmente. Las búsquedas para cada base de datos están disponibles en el Anexo 1.

Aunque la estrategia de búsqueda se diseñó para identificar principalmente revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de síntesis y estudios de evaluación económica, durante el proceso de cribado se consideraron de forma adicional aquellos estudios de otros diseños que, aun no cumpliendo los criterios predefinidos, aportaban información relevante para responder a la pregunta de investigación.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas y metaanálisis, así como informes de síntesis, y estudios de evaluación económica.
- Población de mujeres entre 30 – 35 y 65 años, y de entre 25 y 29 – 34 años.
- Intervención: prueba de genotipado parcial.
- Comparador: citología cervical, prueba VPH-AR.
- Publicaciones en inglés, español o francés.

Criterios de exclusión

- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al director, estudios de evaluación económica no completos, como análisis de costes y análisis de impacto presupuestario y comunicaciones a congresos.
- Estudios que no aportan resultados de eficacia o coste-efectividad.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español, inglés o francés.

Se obtendrán copias a texto completo de las referencias potencialmente relevantes y se registrarán las razones para la exclusión de los estudios leídos a texto completo que no cumplan con los criterios de inclusión establecidos.

4. Extracción de los datos

Las tablas diseñadas para la extracción de los datos que constituirán los resultados, se presentarán según la tabla de resumen de hallazgos (SoFt) que recogerá las principales variables incluidas en cada estudio, así como una descripción de todos los estudios que se incluyan en el informe.

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores en caso de presentarlos y el tipo y duración del seguimiento.

5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Para garantizar la objetividad y minimizar el sesgo en la evaluación, la calidad metodológica de todos los estudios seleccionados fue valorada por duplicado y de manera independiente por dos miembros del equipo investigador. Para este fin, se empleó una lista de verificación estandarizada basada en la herramienta AMSTAR-2 (38). Las discrepancias iniciales entre los dos evaluadores se resolvieron mediante reuniones de discusión y consenso. En los casos puntuales en los que no se logró un acuerdo, se recurrió a la intervención de un tercer investigador senior para tomar una decisión final.

6. Síntesis de los resultados de eficacia y seguridad

Se elabora un documento de síntesis que incluye los resultados en salud localizados en la literatura y analizados desde la perspectiva de la lectura crítica y el riesgo de sesgo. La síntesis de los resultados se realizará de forma cuantitativa siempre que sea posible desde el punto de vista metodológico.

Tras el filtrado, en primer lugar, se realiza una descripción de los estudios seleccionados. En segundo lugar, teniendo en cuenta que para la evaluación económica se precisa de un dato único de eficacia de las distintas pruebas, se realiza un meta-análisis de eficacia de las mismas, para obtener la sensibilidad y especificidad promedio de cada uno de ellos y así como un análisis de meta-regresión, para obtener el rendimiento diagnóstico de cada uno de los tests comparados. Además de las citadas sensibilidad y especificidad, también se calcularon la diferencia de riesgos (MA DerSimonian-Laird), Q de heterogeneidad, índice I^2 , la capacidad predictiva y la eficacia en cribado poblacional de cada test diagnóstico.

7. Evaluación económica

La evaluación económica realizada consta de dos tipos de análisis. Por un lado, un análisis coste-efectividad en el que se evalúan los costes y los resultados en salud que se lograrían con el “Programa de Cribado Poblacional de Cáncer de Cérvix”, si se utilizase el test VPH-16/18 en comparación con el test VPH-AR, y completado con un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. La medida de efectividad que se ha seleccionado ha sido el número de lesiones CIN2+/H-SIL detectadas. Por otro lado, se realiza un análisis de impacto presupuestario sobre la implementación de dicha estrategia,

teniendo en cuenta además que la pauta de cribado es diferente para las mujeres de 25 a 29 años y para las de 30 a 65 años.

Los datos de población se han consultado en el Instituto Nacional de Estadística (INE) para 2024 (12) y son:

- Mujeres de 25 años hasta 29 años: 1.285.959 hab.
- Mujeres de 30 años hasta 65 años: 12.552.799 hab.

7.1 Análisis Coste-Efectividad

La perspectiva que se ha adoptado para el análisis coste-efectividad es la del financiador, es decir, la del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, incorporando únicamente los costes sanitarios directos que recaen en el SNS. Por otro lado, se realiza un análisis diferenciado para dos grupos de edad: 1) Mujeres entre 25 y 29 años no vacunadas frente a VPH y 2) Mujeres entre 30 y 65 años, tal como establece el Grupo de trabajo de Cribado de Cáncer de Cérvix de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública en el Documento de consenso sobre la modificación del Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix. Adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas (39).

El horizonte temporal contemplado para el análisis del primer grupo de edad es de tres años y cinco años para el segundo grupo de edad. Por lo cual, se han aplicado tasas de descuento del 3 % a los costes.

El efecto en la salud se ha estimado en términos de lesiones precancerosas detectadas. Respecto a los costes, se incluyen el precio de ambos test y el consumo de recursos de la asistencia sanitaria en Atención Primaria y Hospitalaria que implica el programa de cribado poblacional. Los resultados del caso base se expresan en términos de la ratio coste-efectividad incremental (RCEI).

Modelo conceptual

La evaluación económica se ha basado en un modelo en forma de árbol de decisión, el cual sintetiza el manejo del cribado poblacional de cáncer de cuello uterino, diferenciando el esquema de diagnóstico según edad (Figuras 1 y 2). El uso de esta técnica se justifica por el enfoque en decisiones diagnósticas dentro del proceso de cribado, a un horizonte temporal de medio plazo. Estos árboles responden al algoritmo de conducta actualmente aprobado por la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, los cuales han sido revisados por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). En términos sencillos, muestra qué pasos se recomiendan (citología, co-test, colposcopia, repetir prueba, etc.) y con qué probabilidad ocurre cada escenario, según los resultados de la prueba de

VPH que se emplee y/o la citología cervical, con objeto de cuantificar las consecuencias del cribado, tanto en términos de efectos en la salud, por lesiones precancerosas detectadas, como de costes.

Mujeres de 25 a 29 años cribadas y no vacunadas

En este grupo de edad, actualmente, según el documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix en el SNS (39), se consideran tanto a mujeres no vacunadas como aquellas que han sido vacunadas pero que han recibido al menos una dosis a partir de los 15 años. En este grupo, el nodo inicial de la Figura 1 parte de la citología como prueba primaria de cribado y las distintas subramas y sucesivos nodos incorporarán datos específicos de nuestro país, tales como la sensibilidad y especificidad de la citología en base líquida (40), la efectividad de las colposcopias tras el seguimiento de citologías alteradas, test VPH, o co-test (15), proporción de casos positivos a VPH-16/18 y a VPH-No-16/18 (39) o la sensibilidad y especificidad de los test VPH, calculadas estas últimas mediante meta-análisis a partir de los datos de prevalencia en España. En cada nodo final de cada subrama se han incluido las probabilidades estimadas para cada situación, las cuales indican la proporción esperada de mujeres que se encontrarían en ese estado. Estas cifras se comentarán en el apartado de Parámetros del modelo – Caso base y se resumen en el Anexo 3.

- Si la citología es normal o negativa, la opción recomendada es continuar con el cribado rutinario cada 3 años en este grupo de edad.
- En cambio, para las mujeres que presentan citologías anormales, en función de los resultados de esta (ASC-US, L-SIL, ASC-H, H-SIL)^a se establecen distintas vías de diagnóstico:
 - Si la citología es anormal por L-SIL, ASC-H o H-SIL se derivarán a colposcopia.
 - Si la citología es anormal por ASC-US, es preciso completar el cribado con una prueba VPH. En función de los resultados de esta y del tipo de prueba que se realice (VPH-AR o VPH-16/18) se establecen diferentes estrategias:
 - Si con el test VPH-AR el resultado es positivo, se derivan a colposcopia.

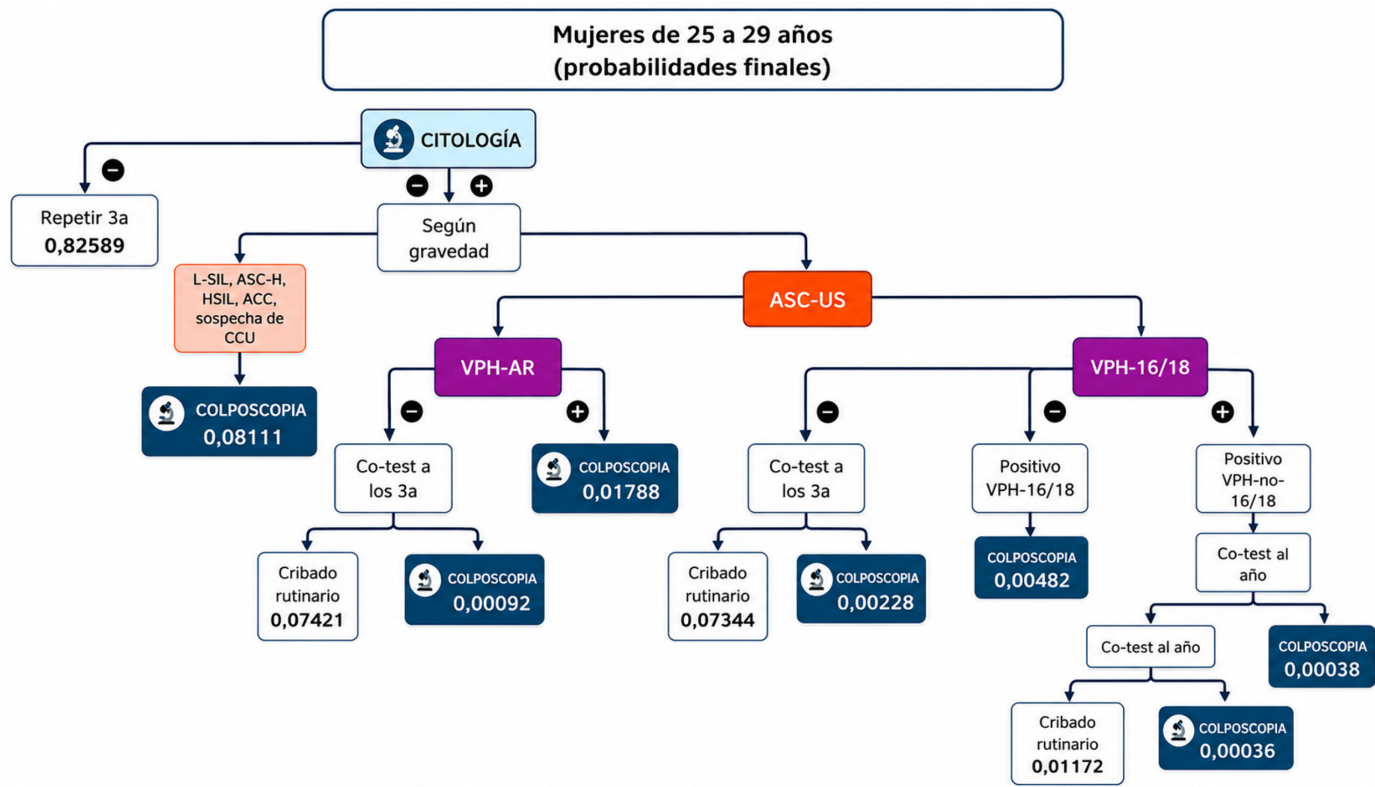
^a ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; L-SIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; ASC-H: células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado; HSI-L: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

- Si con el test VPH-AR el resultado es negativo, se realizará un seguimiento con co-test (citología + VPH-AR) al cabo de 3 años. En caso de que el resultado a los tres años sea negativo, se derivarán a cribado rutinario, y si resulta positivo, pasarán a colposcopia.
- Si con el test VPH-16/18 el resultado es negativo, se actuará de la misma forma que con VPH-AR, es decir, seguimiento con co-test (citología + VPH-16/18) al cabo de 3 años. Y la misma actuación con los resultados de esa prueba a los tres años.
- Si con el test VPH-16/18 el resultado es positivo para uno o ambos tipos de virus, se derivan a colposcopia.
- Si con el test VPH-16/18 es positivo, pero a VPH-No-16/18, se realizará un co-test al año. Si este es positivo, la paciente se deriva a colposcopia. Si es negativo, se repite el co-test al año, en caso de que este segundo co-test sea positivo, se derivará a colposcopia, si es negativo nuevamente, pasará a cribado rutinario.

En resumen, el cribado en mujeres de 25 – 29 años se enfoca en la vía de cribado con citología inicial, seguida de prueba de VPH para las citologías anormales, y la progresión natural de decisiones (colposcopia inmediata, seguimiento a corto plazo o vuelta a cribado cada 3 años) dependerá del resultado del test VPH y de la gravedad de la citología.

El análisis económico en este grupo de edad comparará cuál es la mejor estrategia, utilizar como prueba de triaje el test de VPH-AR o el test VPH-16/18, tras citología anormal por ASC-US.

Figura 1. Árbol de decisión y probabilidades en el cribado de VPH en mujeres de 25 a 29 años cribadas



Nota. Las cifras en negrita en cada nodo final representan la probabilidad estimada para cada situación

Mujeres de 30 a 65 años cribadas

A diferencia del anterior grupo de edad, en este caso el Programa de Cribado Poblacional de Cáncer de Cérvix establece que el test VPH sea la prueba de cribado primario, por tanto, en este árbol (Figura 2) se van a comparar dos ramas, una para cada tipo de test. Los datos utilizados para estimar porcentajes y probabilidades también proceden de datos específicos de nuestro país, tales como la sensibilidad y especificidad de la citología en base líquida (40), la efectividad de las colposcopias tras el seguimiento de citologías alteradas, test VPH, o co-test (41), proporción de VPH-16/18 y VPH-No-16/18 tras dar positivo (39) o la sensibilidad y especificidad de los test VPH, calculadas estas últimas mediante meta-análisis a partir de los datos de prevalencia en España. Estas cifras, también se comentarán en el apartado de Parámetros del modelo – Caso Base y se resumen en el Anexo 3.

Rama Test VPH-AR

En función de los resultados del test, la estrategia a seguir es:

- Si el test es negativo, la opción recomendada es continuar con el cribado rutinario a los 5 años en este grupo de edad.
- Si el test resulta positivo para VPH-AR, se les realizará citología como prueba de triaje:
 - Si la citología resulta negativa o normal, el procedimiento de diagnóstico dependerá del resultado del cribado anterior o si no se realizó esa prueba previamente:
 - Si la prueba previa de VPH-AR fue negativa, se repetirá el test de VPH al año.
 - Si tuvo una prueba VPH-AR previa positiva o es desconocida, se le realizará una colposcopia.
 - Si la citología resulta positiva o anormal, la estrategia dependerá del tipo de lesiones detectadas:
 - Si es H-SIL/ASC-H, se derivará a colposcopia.
 - Si es ASC-US/L-SIL, habrá que revisar si tiene una prueba VPH-AR previa:
 - Si tuvo una prueba VPH-AR previa positiva o es desconocida, se le realizará una colposcopia.
 - Si la prueba previa de VPH-AR es negativa, entonces se le realizará co-test al año durante dos años, los casos positivos se harán colposcopia y si tras dos años sigue dando negativo, pasará a cribado rutinario.

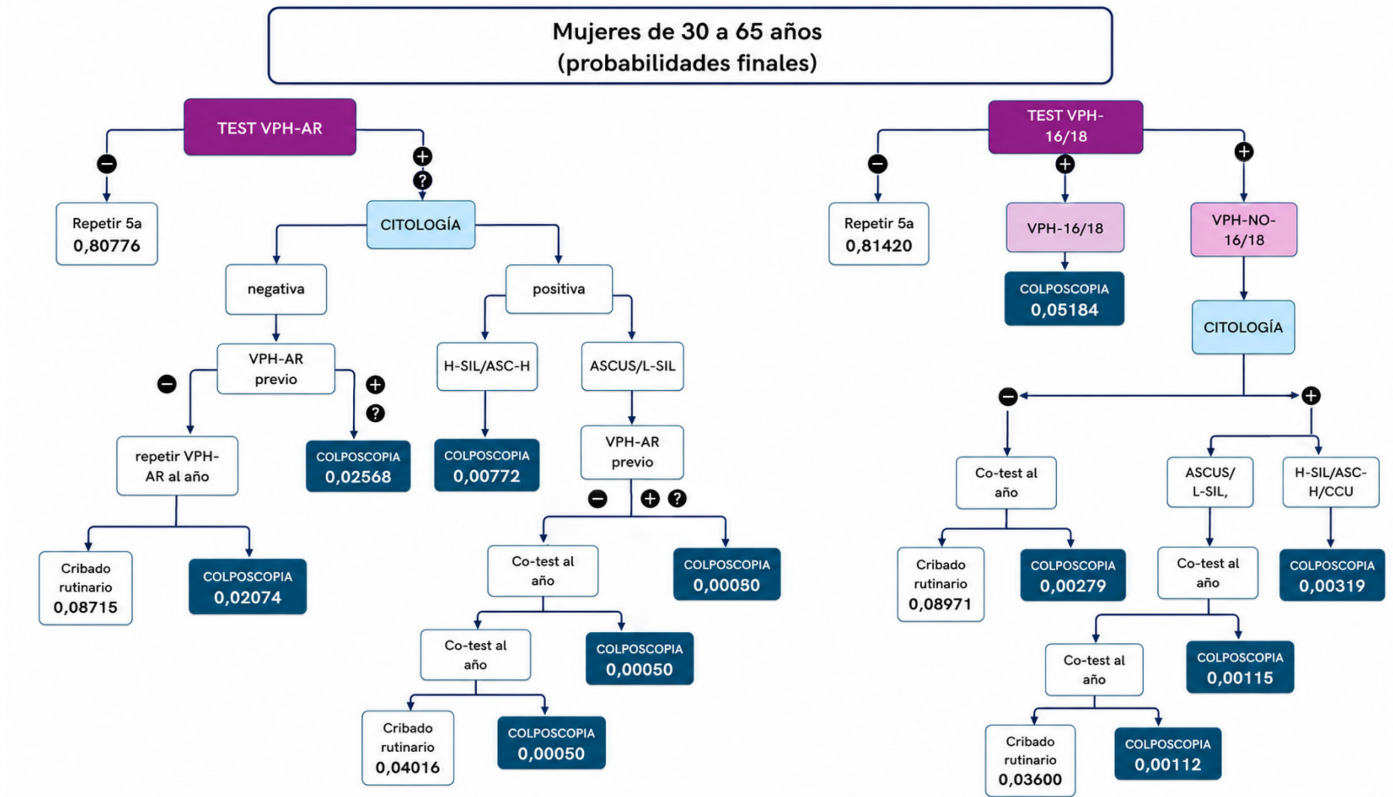
Rama Test VPH-16/18

En función de los resultados del test, la estrategia a seguir es:

- Si el test es negativo, la opción recomendada es continuar con el cribado rutinario a los 5 años en este grupo de edad.
- Si el test resulta positivo para virus de alto riesgo, el procedimiento de diagnóstico dependerá si lo es para el virus 16/18 o para el resto de virus de alto riesgo:
 - Si la prueba resulta positiva para VPH-16/18, la paciente se deriva a colposcopia.
 - Si la prueba resulta positiva para otros genotipos distintos a 16/18, se le realizará una citología como prueba de triaje, y en función del resultado el cribado difiere:
 - Si la citología es normal, se realizará un co-test al año. Si este es positivo, la paciente se derivará a colposcopia. Si es negativo nuevamente, pasará a cribado rutinario.
 - Si la citología es anormal por ASC-H o H-SIL, se derivarán a colposcopia.
 - Si la citología es anormal por ASC-US o L-SIL, es preciso completar el cribado con un co-test al año durante dos años, los casos positivos se harán colposcopia y si tras dos años sigue dando negativo, pasará a cribado rutinario (em situación de menopausia derivación a colposcopia).

En resumen, el cribado en el grupo de 30 a 65 años se enfoca a la utilización de la prueba VPH como cribado primario, con el objetivo de comprobar si la prueba con genotipado mejora la estratificación del riesgo, permitiendo una derivación inmediata a colposcopia en casos de mayor riesgo (VPH-16/18), así como reducir pruebas y visitas innecesarias. El análisis económico que se plantea para este grupo de edad comprobará si el cribado con test VPH-16/18 muestra una mejor eficiencia diagnóstica que el test VPH-AR, con menos colposcopias y menor uso de citologías, manteniendo una cobertura de riesgo adecuada.

Figura 2. Árbol de decisión y probabilidades en el cribado de VPH en mujeres de 30 a 65 años cribadas



Nota. Las cifras en negrita en cada nodo final representan la probabilidad estimada para cada situación

Parámetros del modelo - Caso base

El detalle sobre los parámetros respecto a probabilidades, costes y efectividad se incluye en el Anexo 3. Ciertos parámetros son comunes para los dos grupos de edad, mientras que otros cambian dependiendo del test y de la rama de diagnóstico. Por otro lado, para cada variable se especifica la distribución de probabilidad que se ha fijado para el cálculo del análisis de sensibilidad probabilístico.

1. Prevalencia VPH alto riesgo

La prevalencia del VPH de alto riesgo se ha establecido en el 12,2 %, según fuentes del Ministerio de Sanidad (39,42). La prevalencia se ha ajustado como una distribución beta a partir del número de éxitos (parámetros alfa) y fracasos (parámetros beta).

2. Cobertura del programa de cribado

La cobertura del Programa de Cribado Poblacional de cáncer de cérvix no es un dato disponible, ya que aún todas las CCAA no han acabado de implantarlo completamente. Por tal motivo se ha establecido en el 70 %, la cifra que la OMS ha establecido como uno de los tres objetivos imprescindibles para la prevención del cáncer de cérvix (43). El 30 % restante se ha incluido en el árbol de decisión como una rama adicional, para obtener cifras de coste por persona potencial. La cobertura del programa de cribado se ha ajustado como una distribución triangular.

3. Costes

Para el cálculo de los costes directos sanitarios que implica el programa de cribado se ha tenido en cuenta la asistencia sanitaria en las diferentes situaciones, según los algoritmos de cribado aprobados. Se ha incluido la consulta de matrona (tanto para realizar la citología como la prueba del test VPH), ya que se considera que debería ser el profesional sanitario que hiciese estas pruebas en atención primaria, además del coste de realizar cualquiera de ellas y el informe correspondiente. En caso de precisar colposcopia, el coste de la visita y la propia prueba, y en caso de necesitar co-test, se sumarían los costes de realizar el test y la citología, y, finalmente, el precio de los test VPH-16/18 y VPH-AR. Todos estos datos fueron proporcionados, tras petición específica, por el Servicio de Salud Poblacional de la Dirección General de Salud Pública y Atención a la Salud Mental de la Consejería de Salud del Principado de Asturias^b. La siguiente tabla detalla dichos costes y la distribución gamma es la que se ha ajustado para todos ellos.

^b Agradecimiento a M.^a Azucena Fariñas Cabrero, responsable del departamento.

Tabla 1. Recursos sanitarios y costes unitarios para el cribado de VPH		
Recursos sanitarios empleados	Coste / unidad	Abreviatura
Matrona	35 €	mat
Test VPH-AR	36 €	VPH
Test VPH-16/18	58 €	VPH-16/18
Informe test	15 €	inf
Citología	35 €	cit
Visita para colposcopia	45 €	v.col
Colposcopia	55 €	colp
Co-test VPH-AR (Matrona + Test + Informe + Citología)	121 €	co-VPH-AR
Co-test VPH-16/18 (Matrona + Test 16/18 + Informe + Citología)	143 €	co-VPH-16/18

Fuente: Consejería de Salud del Principado de Asturias. Fecha costes 2024, euros.

4. Sensibilidad y especificidad de los test VPH-AR y VPH-16/18

La literatura sobre la validación del comparador VPH-16/18 frente al test base VPH-AR es prolija y se viene realizando desde 2011, sin embargo, atendiendo al estudio más reciente de Arbyn *et al.* (36), únicamente se han seleccionado estudios que evalúan ambos test con cuatro pruebas: RealTime High-Risk HPV Test (Abbott), Cobas 4800 HPV test (Roche Molecular System), Onclarity HPV Assay (BD Diagnostics) y Anyplex II HPV-HR Detection (Seegene). Estas son las únicas que cumplen los criterios necesarios para considerarlos test de comparación de segunda generación, es decir, identifican los 12 genotipos definidos como oncogénicos; en al menos tres estudios de validación tienen una sensibilidad relativa de 0,95 y especificidad relativa de 0,98; y especifican el medio de almacenamiento y procedimientos de manipulación.

En la Tabla 2 se muestran los datos de sensibilidad (SE) y especificidad (ES) de distintos estudios, atendiendo a dichos criterios, obtenidos en la comparación de los dos test diagnósticos para detectar lesiones precancerosas (CIN2+) producidas por VPH.

Tabla 2. Datos de sensibilidad y especificidad de cada test diagnóstico

Prueba	Estudio	VPH-AR		VPH-16/18	
		Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
RealTime High-Risk HPV Test (Abbott)	Carozzi, 2011* (44)	0,976	0,926	0,964	0,923
	Poljak, 2011 (45)	0,974	0,918	1,000	0,933
	Hesselink, 2013 (46)	0,985	0,918	0,956	0,920
	Cuzick, 2013 (47)	1,000	0,888	1,000	0,903
	Lftner, 2016 (48)	0,972	0,976	0,935	0,992
	Dhillon, 2021 (49)	0,959	0,929	0,969	0,945
Cobas 4800	Heideman, 2011 (50)	0,917	0,944	0,900	0,946
	Cuzick, 2013 (47)	-	-	1,000	0,879
	Lloveras, 2013 (51)	0,983	0,853	0,983	0,862
	Ostrbenk, 2018 (52)	0,959	0,927	0,969	0,939
	Ejegod, 2020 (53)	0,926	0,892	0,926	0,912
	Dhillon, 2021 (49)	0,959	0,929	0,969	0,941
Onclarity HPV Assay	Cuzick 2013 (47)	-	-	1,000	0,877
	Ejegod, 2014 (54)	0,942	0,888	0,929	0,877
	Cuschieri, 2015 (55)	0,932	0,924	0,955	0,913
	Ejegod, 2016 (54)	0,980	0,900	0,970	0,900
	Bonde, 2020 (53)	0,926	0,892	0,926	0,926
Anyplex II HPV-HR Detection	Hesselink, 2016 (56)	0,983	0,941	0,983	0,936
	Jung, 2016* (57)	0,931	0,818	0,944	0,817
	Ostrbenk, 2018 (52)	-	-	0,969	0,941

* Incluyen mujeres < 30 años. El resto de estudios son para mujeres de 30 y más años

La evaluación económica precisa de un dato único de eficacia de las distintas pruebas, por lo que es necesario realizar un meta-análisis. Éste se ha realizado con el *software open source* denominado MetaBayesDTA^c. Desde la perspectiva de la actividad clínica, en principio más individualizada, la prevalencia de una enfermedad corresponde a la estimación de la probabilidad de padecer la enfermedad antes de realizar la prueba, por ello se empleó el análisis bayesiano y se tomó como prevalencia del VPH el ya citado 12,2 %, según fuentes del Ministerio de Sanidad español (39,42).

Este *software* permitió analizar los diferentes estudios de cada test (VPH-AR y VPH-16/18) para obtener la sensibilidad y especificidad promedio de cada uno de ellos y finalmente también se compararon ambos test entre sí mediante meta-análisis de regresión, para obtener el rendimiento diagnóstico de cada uno de los test comparados.

^c <https://crsu.shinyapps.io/metabayesdta>

Además de las citadas sensibilidad y especificidad también se calcularon la diferencia de riesgos (MA DerSimonian-Laird), Q de heterogeneidad, índice I², la capacidad predictiva y la eficacia en cribado poblacional de cada test diagnóstico^d.

Las conclusiones de los resultados mostrados en la Tabla 3 son:

Tabla 3. Resultados del meta-análisis de los test para el diagnóstico de infección por VPH

Parámetros meta-análisis	Test VPH-AR		Test VPH-16/18	
	Media	DE	Media	DE
Sensibilidad	0,964	0,012	0,976	0,008
IC 95 %	(0,935; 0,982)		(0,957; 0,987)	
Especificidad	0,915	0,012	0,924	0,009
IC 95 %	(0,890; 0,935)		(0,905; 0,941)	
Tasa de falsos positivos (1-Especificidad)	0,085	0,008	0,076	0,009
IC 95 %	(0,065; 0,110)		(0,059; 0,095)	
Odds ratio diagnóstico (13)	291,634	110,766	498,157	162,909
IC 95 %	(159,879; 590,522)		(281,863; 911,976)	
Likelihood ratio positivo	11,367	1,599	12,850	1,582
IC 95 %	(8,746; 14,771)		(10,302; 16,403)	
Likelihood ratio negativo	0,039	0,013	0,026	0,008
IC 95 %	(0,020; 0,070)		(0,014; 0,046)	

Nota: la *odds ratio* diagnóstica (ORD) es una medida de la eficacia de una prueba diagnóstica, que se define como la relación entre la probabilidad de que la prueba dé positivo si el sujeto tiene una enfermedad y la probabilidad de que la prueba dé positivo si el sujeto no tiene la enfermedad. Es un indicador del rendimiento de una prueba o test diagnóstico (58).

- Diferencia de sensibilidades: 0,012 (IC 95 %: 0,005 a 0,022). No se observan diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad diagnóstica. Ambos test muestran un rendimiento similar en la detección de mujeres con infección o lesiones relevantes.
- Diferencia de especificidades: 0,009 (IC95 %: 0,006 a 0,015). Tampoco se identifican diferencias en la especificidad. Los dos test presentan una capacidad comparable para descartar correctamente a las mujeres sin enfermedad.
- Ratio de sensibilidades: 1,012 (IC 95 %: 1,005 a 1,024). El cociente próximo a la unidad y su intervalo de confianza sugieren una equivalencia clínica entre ambas pruebas en términos de sensibilidad.
- Ratio de especificidades: 1,010 (IC 95 %: 1,006 a 1,017). No se detectan diferencias relevantes en la especificidad entre las dos estrategias diagnósticas.

^d Los resultados más detallados del meta-análisis pueden consultarse en el Anexo 4.

A partir de los datos del meta-análisis se calcularon los valores diagnósticos de cada prueba (Verdadero Positivo (VP), Falso Positivo (FP), Verdadero Negativo (VN) y Falso Negativo (FN)), para una prevalencia del 12,2 % de VPH de alto riesgo en nuestro país, cuyos datos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Valores diagnósticos de los test para VPH en una cohorte de personas

Test	VPH-AR	VPH-16/18
Sensibilidad	0,964	0,976
Especificidad	0,915	0,924
Verdadero Positivo (VP)	0,11761	0,11907
Falso Positivo (FP)	0,07463	0,06673
Verdadero Negativo (VN)	0,80337	0,81127
Falso Negativo (FN)	0,00439	0,00293
Valor Predictivo Positivo (VPP) (%)	61,179	64,085
Valor Predictivo Negativo (VPN) (%)	99,456	99,640
Casos correctamente diagnosticados (%)	92,098	93,034

El test VPH-16/18 presenta mejores cifras en todos los indicadores clave: sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN). Esto sugiere que es más preciso, tanto para detectar como para descartar la enfermedad, lo que lo convierte en una opción superior para el cribado poblacional, especialmente si se considera la forma de prevención del cáncer cervical.

- Ambas pruebas tienen alta sensibilidad, pero VPH-16/18 detecta ligeramente mejor los verdaderos positivos, es decir, los casos reales de enfermedad. También en especificidad es mejor VPH-16/18, lo que indica que incurre en menos falsos positivos. Es mejor para identificar correctamente a quienes no tienen la enfermedad.
- Aunque ambos son moderados, el VPP del test VPH-16/18 es mayor. Cuando da positivo, es más probable que el paciente realmente tenga una lesión precancerosa.
- Ambos test tienen un VPN alto, lo cual es una virtud en cribado poblacional. Si el resultado es negativo, casi con seguridad la paciente está libre de enfermedad. Nuevamente, VPH-16/18 ofrece una ligera ventaja.

Para una cohorte de 100.000 mujeres cribadas, la diferencia en diagnósticos correctos (VP+VN) es de 936 casos a favor del test VPH-16/18, lo cual tiene implicaciones clínicas y farmacoeconómicas, pues podrían ser casos CIN2+ diagnosticados y, por tanto, cánceres evitados. Esto tendrá repercusiones respecto a la calidad de vida relacionada con la salud al evitarse un caso de cáncer, pues cada diagnóstico correcto adicional evita entre el 70 – 80 % de los casos de cáncer invasivo (59,60).

El traslado de estos resultados del meta-análisis a la población total de mujeres a las que va destinado el cribado poblacional de cáncer de cérvix en España, permite obtener resultados de eficacia epidemiológica. En la siguiente figura se realiza una comparativa entre las dos pruebas de VPH para los dos grupos de edad que establece el Programa de Cribado del Ministerio de Sanidad desde 2023 (39), para los cuales el abordaje del cribado es diferente.

Aunque las diferencias numéricas entre ambos test son pequeñas en términos relativos, como se puede observar en la Figura 3, tienen significado clínico, si estos test fuesen la única prueba de cribado, un buen número de mujeres adicionales se van a beneficiar de un diagnóstico temprano (evitando pasar desapercibidas) y a la vez miles de mujeres sanas evitarán la ansiedad y procedimientos de un falso positivo.

En el grupo de mujeres de 25 a 29 años, utilizar la prueba VPH-16/18 en lugar del test VPH-AR permitiría:

- Detectar aproximadamente 1.800 casos más de lesiones CIN2+/H-SIL.
- Evitar más de 10.000 falsos positivos, reduciendo ansiedad por un diagnóstico falso, pruebas adicionales y costes.
- Mejorar la precisión global en algo más de 12.000 mujeres.

En el grupo de mujeres de 30 a 65 años, utilizar la prueba VPH-16/18 en lugar del test VPH-AR permitiría:

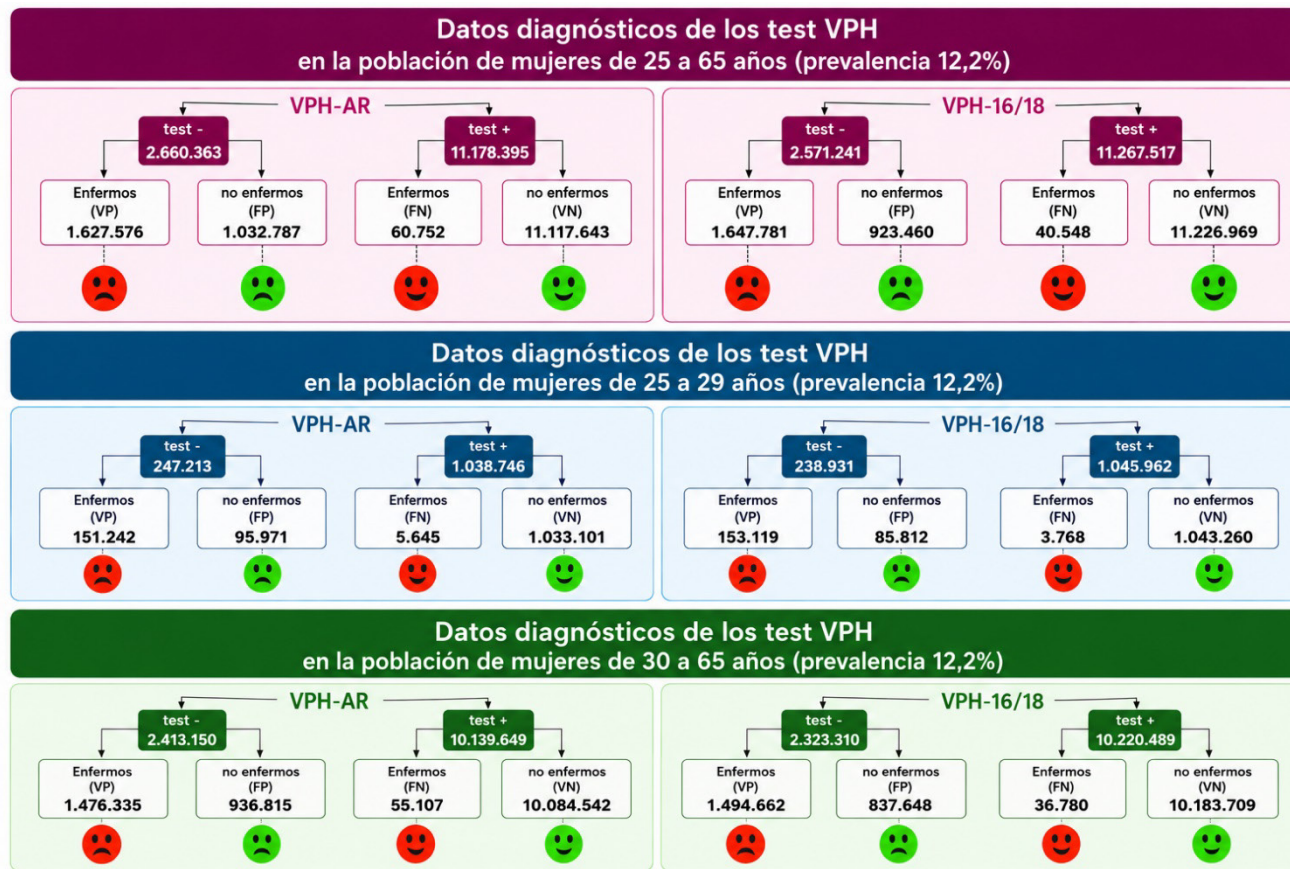
- Detectar aproximadamente 18.300 casos más de lesiones CIN2+/H-SIL.
- Evitar algo más de 99.000 falsos positivos, reduciendo sobrecarga y sobretratamiento.
- Mejorar la precisión global en más de 117.000 mujeres.

Así, los datos indican que unas 20.000 mujeres más con lesiones CIN2+ serían tratadas gracias al test VPH-16/18, y a casi 110.000 mujeres no habría que realizarles una colposcopia innecesaria. No obstante, cabe resaltar que la magnitud de mejora es modesta, dado que ambas pruebas ya de por sí identifican correctamente a más del 92 % de la cohorte. Desde el punto de vista de salud pública, este beneficio incremental debe sopesarse frente a otros factores como el coste y la logística de implementar una u otra prueba a gran escala.

Como resultado de este análisis, los datos que se han incorporado a los árboles de decisión (Figuras 1 y 2) son la probabilidad o porcentaje de positivos y el porcentaje de negativos que proporciona cada test, ya sea como prueba primaria de cribado en el grupo de 30–65 años o como prueba de triaje después de citología con patología ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) para el grupo de 25 a 29 años.

Las probabilidades se han ajustado como distribuciones beta a partir del número de éxitos (parámetros alfa) y fracasos (parámetros beta).

Figura 3. Diagnósticos de los test empleados en el cribado de VPH en la población española



5. Proporción de virus 16/18 vs. no 16/18, tras dar positivo en el test VPH-16/18

Para la estrategia de genotipado parcial, es preciso diferenciar qué porcentaje de casos positivos se identifican con los más oncogénicos (16/18), puesto que el posterior seguimiento es diferente. El valor que se ha asumido es de un 27,9 %, según los datos publicados por el Documento de Consenso del Grupo de trabajo sobre cribado de cáncer de cérvix (2023) (39). Para el análisis de sensibilidad, las probabilidades se han ajustado como distribuciones beta a partir del número de éxitos (parámetros alfa) y fracasos (parámetros beta).

6. Sensibilidad y especificidad de la citología en base líquida

Las dos cifras que se han considerado han sido las disponibles de una revisión Cochrane (40) de 2017, concretamente, una sensibilidad de 0,729 y una especificidad de 0,903 y que da por válidas el Ministerio (39). Para el análisis de sensibilidad, las probabilidades se han ajustado como distribuciones beta a partir del número de éxitos (parámetros alfa) y fracasos (parámetros beta).

7. Distribución de citologías normales y alteradas

Estos valores van a diferir para los dos grupos de edad, ya que las citologías en un caso son cribado primario y en otro son prueba de triaje tras test VPH y, por otro lado, el tipo de alteración de la citología también tiene distinto seguimiento. Los datos que se han utilizado en el modelo de evaluación económica se han obtenido del trabajo de Hernández-Aguado *et al.* (41), si bien este trabajo no contempla a mujeres en el grupo de edad de 25 a 29 años, se han aplicado igualmente a este grupo al carecer de otra fuente de información.

En el grupo de 25 a 29 años, todas las alteraciones salvo ASC-US se derivan a colposcopia, representando estas un porcentaje del 46,58 % frente al 53,42 % de lesiones ASC-US a las que se somete a un test VPH, ya sea AR para una rama o VPH-16/18 para la otra.

En el grupo de 30 a 65 años, tras VPH-AR positivo solo se derivan a colposcopia las lesiones H-SIL y ASC-H que representan el 13,16 %, mientras que las citologías alteradas con ASC-US o L-SIL dependerán de si tienen un test previo o del estado menopáusico. En cambio, tras un test VPH-16/18 positivo, pero a virus no 16/18, las citologías alteradas con H-SIL y ASC-H representan un porcentaje menor, concretamente un 7,69 %, las cuales se derivan a colposcopia y las ASC-US o L-SIL repetirán un co-test al año.

Dado que las opciones a partir de este nivel del árbol son múltiples, todas se han resumido en las siguientes tablas, siguiendo el esquema de los árboles de decisión.

La prevalencia estandarizada por edad del VPH-16 es del 2,9 %, la del VPH-18 es del 0,5 % y la prevalencia estandarizada de todos los genotipos oncogénicos es del 12,2 %, por tanto, los dos genotipos 16/18 representan el 27,9 % del total.

Tabla 5. Probabilidades de diagnósticos en mujeres de 25 – 29 años

	Probab.	Explicación
VPH-AR		
Citología		
Negativa → Cribado rutinario	0,82589	Revisión Cochrane (40)
Positiva	0,17411	
LISL/ASC-H/H-SIL → Colposcopia	0,46584	Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41)
ASC-US	0,53416	
VPH-AR Positivo → Colposcopia	0,19224	Meta-análisis
VPH-AR Negativo	0,80776	
Co-test 3 años negativo → Cribado rutinario	0,98782	Combinación Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41) y Meta-análisis
Co-test 3 años positivo → Colposcopia	0,01218	
VPH-16/18		
Citología		
Negativa → Cribado rutinario	0,82589	Revisión Cochrane (40)
Positiva	0,17411	
LISL/ASC-H/H-SIL → Colposcopia	0,46584	Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41)
ASC-US	0,53416	
VPH-16/18 Positivo → Colposcopia	0,05184	Combinación Meta-análisis y Documento de consenso (13)
VPH-No-16/18 Positivo	0,13396	
Co-test positivo → Colposcopia	0,03013	Combinación Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41) y Meta-análisis
Co-test negativo	0,96987	
2º co-test positivo → Colposcopia	0,03013	
2º co-test negativo → Cribado rutinario	0,96987	
VPH-16/18 Negativo	0,81420	Meta-análisis
Co-test 3 años negativo → Cribado rutinario	0,96987	Combinación Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41) y Meta-análisis
Co-test 3 años positivo → Colposcopia	0,03013	

Fuente: Elaboración propia a partir de fuentes citadas

Tabla 6. Probabilidades de diagnósticos en mujeres de 30 – 65 años		
	Probab.	Explicación
VPH-AR		
VPH-AR Negativo → Cribado rutinario	0,80776	Meta-análisis
VPH-AR Positivo → Citología	0,19224	
Citología positiva	0,30522	Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41)
H-SIL/ASC-H → Colposcopia	0,13158	
ASC-US/L-SIL	0,86842	
VPH-AR previo positivo → Colposcopia	0,19224	Meta-análisis
VPH-AR previo negativo	0,80776	
Co-test 1 año positivo → Colposcopia	0,01218	Combinación Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41) y Meta-análisis
Co-test 1 año negativo	0,98782	
Co-test 2º año positivo → Colposcopia	0,01218	
Co-test 2º año negativo → Rutinario	0,98782	
Citología negativa	0,69478	Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41)
VPH-AR previo positivo → Colposcopia	0,19224	Meta-análisis
VPH-AR previo negativo → repetir 1a	0,80776	
Co-test 1 año negativo → Rutinario	0,80776	Combinación Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41) y Meta-análisis
Co-test 1 año positivo → Colposcopia	0,19224	
VPH-16/18		
VPH-16/18 Negativo → Cribado rutinario	0,81420	Meta-análisis
VPH-16/18 Positivo	0,18580	
VPH-16/18 → Colposcopia	0,27900	Documento de consenso (39)
VPH-No-16/18 → Citología	0,72100	
Citología positiva	0,30950	Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41)
H-SIL/ASC-H → Colposcopia	0,07692	
ASC-US/L-SIL → co-test 1a	0,92308	
Co-test 1 año positivo → Colposcopia	0,03013	Combinación Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41) y Meta-análisis
Co-test 1 año negativo	0,96987	
Co-test 2º año positivo → Colposcopia	0,03013	
Co-test 2º año negativo → Rutinario	0,96987	
Citología negativa	0,69050	Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41)
Co-test 1 año positivo → Colposcopia	0,03013	Combinación Hernández-Aguado <i>et al.</i> (41) y Meta-análisis
Co-test 1 año negativo → Rutinario	0,96987	

Fuente: Elaboración propia a partir de fuentes citadas

Las probabilidades se han ajustado como distribuciones beta a partir del número de éxitos (parámetros alfa) y fracasos (parámetros beta).

8. Efectividad: lesión precancerosa detectada CIN2+/H-SIL

La efectividad del programa de cribado se ha expresado en términos de lesiones precancerosas detectadas tras derivación a colposcopia. Los datos del estudio de Hernández Aguado *et al.* (41) sobre la comparativa del protocolo CRYGEN 16/18 con otras nueve estrategias de cribado han permitido discriminar el porcentaje de lesiones detectados tras colposcopia en función de la estrategia de diagnóstico previo, es decir, la efectividad de la colposcopia es diferente si proviene de una citología con L-SIL/ASC-H/H-SIL, o de una prueba VPH-AR positiva, o de una VPH-16/18 positiva para esos dos genotipos, o de un co-test positivo, entre otras posibilidades, como se puede comprobar en la siguiente tabla.

Edad	Seguimiento previo	Probab.
25 – 29 años	Citología alterada (ASC-US) y VPH-AR	0,2062
	Citología alterada (ASC-US) y co-test VPH-AR	0,0778
	Citología alterada (ASC-US) y VPH-16/18	0,1688
	Citología alterada (ASC-US) y co-test VPH-No-16/18	0,1688
	Citología alterada (ASC-US) y co-test VPH-16/18	0,0778
	Citología alterada (L-SIL/H-SIL/ASC-H)	0,1242
30 – 65 años	VPH-16/18 positivo	0,2099
	Citología alterada (H-SIL/ASC-H) y VPH-No-16/18	0,1786
	Citología alterada (ASC-US/L-SIL) y co-test VPH-No-16/18	0,2632
	Citología normal y co-test VPH-No-16/18	0,2632
	Citología alterada (H-SIL/ASC-H) y VPH-AR	0,1688
	Citología alterada (ASC-US/L-SIL) y VPH-AR previo	0,2632
	Citología alterada (ASC-US/L-SIL) y co-test VPH-AR	0,2632
	Citología normal y VPH-AR previo	0,0778
Citología normal y co-test VPH-AR previo	0,0778	

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Hernández-Aguado *et al.* (15)

Con dichas probabilidades se han calculado el número de colposcopias y las lesiones CIN2+/H-SIL en cada grupo de edad para las dos alternativas en comparación, test VPH-AR y test VPH-16/18, asumiendo los parámetros de prevalencia, cobertura, sensibilidad, especificidad y probabilidades comentados en apartados anteriores, cuyos resultados se muestran en la siguiente tabla.

Edad	Test	Colposcopias	Lesiones CIN2+/H-SIL	
		Número	Número	%
25 – 29 años	VPH-AR	89.936	12.453	13,846
	VPH-16/18	80.070	10.075	12,583
	Diferencia	-9.866	-2.378	
30 – 65 años	VPH-AR	570.532	68.158	11,946
	VPH-16/18	527.973	111.856	21,186
	Diferencia	-42.559	43.698	

En el cribado de la población de 25 a 29 años, con la estrategia del test VPH-AR se realizan unas 9.900 colposcopias más, pero se detecta un mayor número de lesiones CIN2+/H-SIL (2.378) que con el test VPH-16/18. La mayor tasa de detección de lesiones (13,85 %) en comparación con la estrategia de VPH-16/18 (12,58 %) indica que la prueba VPH-AR es más efectiva en identificar mujeres con alto riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en este grupo poblacional, pero, si tenemos en cuenta los datos de sensibilidad y especificidad de la Tabla 4 o los casos de la Figura 3, puede que se haya realizado una sobre-estimación de colposcopias necesarias debido a un mayor número de falsos positivos.

Para el cribado de la población de 30 a 65 años, la estrategia del test VPH-16/18 muestra una mayor tasa de detección de lesiones CIN2+/H-SIL (21,19 %) en comparación con la estrategia de VPH-AR (11,95 %). Esto indica que la prueba de genotipado parcial para VPH-16/18 es más efectiva en identificar mujeres con alto riesgo de desarrollar lesiones precancerosas. En este grupo de edad, con el test VPH-16/18 se reduciría el número de colposcopias en más de 42.500 y a su vez es capaz de detectar más de 43.500 lesiones CIN2+/H-SIL.

Las efectividades se han ajustado como distribuciones beta a partir del número de éxitos (parámetros alfa) y fracasos (parámetros beta).

Análisis de sensibilidad

Para cada escenario la incertidumbre del caso base se ha analizado mediante análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. El primero de ellos se ha realizado modificando un ± 15 % los parámetros del modelo de forma individual (univariante) con objeto de determinar el efecto en el coste incremental, la efectividad incremental y la Ratio Coste-Efectividad Incremental (RCEI). Para algunas variables del modelo no pueden asumirse variaciones tan altas, al tener un valor base próximo al máximo valor posible, en cuyo caso se les ha aplicado la variación máxima permitida. Por ejemplo, para los parámetros de sensibilidad y especificidad de los test VPH-16/18 y VPH-AR se han utilizado los límites de los intervalos de confianza calculados en el meta-análisis (Tabla 2). Y para los parámetros de sensibilidad y especificidad de la citología en base líquida se han utilizado los límites de los intervalos de confianza de la revisión Cochrane (40). Los resultados se representan con diagramas de tornado.

Por otro lado, el análisis de sensibilidad probabilístico se realizó mediante 5.000 simulaciones de Monte Carlo de segundo orden. En cada simulación se asigna una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros del modelo y se obtienen los resultados del análisis coste-efectividad del cribado poblacional mediante el genotipado parcial con el test VPH-16/18 en comparación con el cribado poblacional mediante el test VPH-AR. Estos resultados se utilizaron para representar el plano coste-efectividad y la curva de aceptabilidad. El primero consiste en la representación en un plano del coste incremental y de la efectividad incremental de cada simulación. La curva de aceptabilidad se basa en el cálculo del porcentaje de simulaciones en las que las estrategias estudiadas tienen una RCEI inferior a una determinada disponibilidad a pagar.

7.2 Impacto presupuestario

A continuación, se detalla la metodología empleada para el análisis de impacto presupuestario (IP) que supondría emplear el test de VPH-16/18 como cribado primario en el grupo de mujeres entre 30 y 65 años, y como prueba de triaje después de citología para el grupo de mujeres entre 25 y 29 años. El horizonte temporal es de tres años para este último grupo de edad y de cinco años para el cribado de mujeres entre 30 y 65 años.

Para obtener la cifra del impacto presupuestario es necesario tener en cuenta: 1) El precio del test VPH-16/18, 2) Costes de realización de las distintas pruebas, 3) Grado de cobertura del programa de cribado y 4) Sensibilidad y especificidad de los test y citologías, y efectividad de las colposcopias realizadas.

- 1) El precio del test VPH-16/18 se ha establecido en 58 € frente a 36 € del VPH-AR. Son las mismas cifras que se han considerado en el análisis coste-efectividad para el caso base.
- 2) Por lo que respecta a los costes de la asistencia sanitaria, se emplearán los comentados en el punto 3 del apartado de Parámetros del modelo - Caso base.
- 3) En cuanto al porcentaje de cobertura del cribado, se ha considerado la misma proporción que para el análisis coste-efectividad, es decir, se fija en un 70 %.
- 4) Respecto a los datos de sensibilidad, especificidad de los test y citologías, y efectividad de las colposcopias realizadas, también se han aplicado las mismas cifras que las mostradas en las Tablas 4 y 7 o en la Tabla A3 del Anexo 3.

A partir de todos estos datos se puede realizar una estimación del coste total de implementar una técnica diagnóstica u otra para el cribado poblacional en mujeres de 25 a 65 años. En la Tabla 9 se muestra el coste para el grupo de menor edad en el que la estrategia con VPH-AR y VPH-16/18 se basa en una citología inicial, lo que conlleva múltiples pruebas secuenciales. En el caso de VPH-AR se logra un coste promedio bajo. El cribado con VPH-16/18 tiende a identificar antes los genotipos de alto riesgo, lo que conlleva más pruebas directas y un mayor coste unitario, pero también permite reducir pruebas innecesarias en mujeres sin riesgo relevante. De la misma forma en la Tabla 10 se detalla el coste total para el grupo de 30 a 65 años, obteniéndose el mismo resultado, el coste medio del test VPH-16/18 es más alto.

Tabla 9. Coste del cribado poblacional en mujeres de 25 – 29 años. Test VPH-AR vs. Test VPH-16/18

Población: 1.285.959 Mujeres cribadas: 900.171	Probab.	Personas	Coste unitario (€)	Coste total (€)	Recursos empleados
Citología					
Negativa → Cribado rutinario	0,82589	743.442	70	74.344.247	mat+cit
Positiva	0,17411	156.729			
LISL/ASC-H/H-SIL → Colposcopia	0,46584	73.011	170	17.731.135	mat+cit+v.col+colp
ASC-US	0,53416				
VPH-AR Positivo → Colposcopia	0,19224	16.094	221	5.081.106	mat+cit+VPH+inf+v.col+colp
VPH-AR Negativo	0,80776				
Co-test 3 años negativo → Cribado rutinario	0,98782	66.801	242	23.093.900	mat+cit+VPH+inf+co-VPH
Co-test 3 años positivo → Colposcopia	0,01218	824	342	402.452	mat+cit+VPH+inf+co-test+v.col+colp
		Coste medio por persona	65,68	84.456.988	
Citología					
Negativa → Cribado rutinario	0,82589	743.442	70	74.344.247	mat+cit
Positiva	0,17411	156.729			
LISL/ASC-H/H-SIL → Colposcopia	0,46584	73.011	170	17.731.135	mat+cit+v.col+colp
ASC-US	0,53416				
VPH-16/18 Positivo → Colposcopia	0,05184	4.340	243	1.506.584	mat+cit+VPH-16/18+inf+v.col+colp
VPH-No-16/18 Positivo	0,13396		286		
Co-test positivo → Colposcopia	0,03013	338	386	186.330	mat+cit+VPH-16/18+inf+co-test+v.col+colp
Co-test negativo	0,96987				
2º co-test positivo → Colposcopia	0,03013	328	529	247.666	mat+cit+VPH-16/18+inf+co-test×2+v.col+colp
2º co-test negativo → Cribado rutinario	0,96987	10.549	429	6.465.196	mat+cit+VPH-16/18+inf+co-test×2
VPH-16/18 Negativo	0,81420				
Co-test 3 años negativo → Cribado rutinario	0,96987	66.110	286	27.010.598	mat+cit+VPH-16/18+inf+co-test
Co-test 3 años positivo → Colposcopia	0,03013	2.054	386 €	1.132.391	mat+cit+VPH-16/18+inf+co-test+v.col+colp
		Coste medio por persona	70,02	90.036.904	
		Diferencia	4,34	5.579.916	

Tabla 10. Coste del cribado poblacional en mujeres de 30 – 65 años. Test VPH-AR vs. Test VPH-16/18

Población: 12.552.799 Mujeres cribadas: 8.786.959	Probab.	Personas	Coste unitario (€)	Coste total (€)	Recursos empleados
VPH-AR Negativo → Cribado rutinario	0,80776	7.097.754	86	610.406.865	mat+VPH+inf
VPH-AR Positivo → Citología	0,19224	1.689.205			
Citología positiva	0,30522				
H-SIL/ASC-H → Colposcopia	0,13158	67.840	221	14.992.619	mat+VPH+inf+cit+v.col+colp
ASC-US/L-SIL	0,86842				
VPH-AR previo positivo → Colposcopia	0,19224	86.073	221	19.022.220	mat+VPH+inf+cit+v.col+colp
VPH-AR previo negativo	0,80776				
Co-test 1 año positivo → Colposcopia	0,01218	4.405	342	1.506.541	mat+VPH+inf+cit+co-test+v.col+colp
Co-test 1 año negativo	0,98782				
Co-test 2º año positivo → Colposcopia	0,01218	4.351	463	2.014.715	mat+VPH+inf+cit+co-test×2+v.col+colp
Co-test 2º año negativo → Rutinario	0,98782	352.909	363	128.106.090	mat+VPH+inf+cit+co-test×2
Citología negativa	0,69478				
VPH-AR previo positivo → Colposcopia	0,19224	225.618	221	49.861.543	mat+VPH+inf+cit+v.col+colp
VPH-AR previo negativo → repetir 1a	0,80776				
Co-test 1 año negativo → Rutinario	0,80776	765.763	242	185.314.641	mat+VPH+inf+cit+co-test
Co-test 1 año positivo → Colposcopia	0,19224	182.245	342	62.327.813	mat+VPH+inf+cit+co-test+v.col+colp
		Coste medio por persona	85,52	1.073.553.048	

Tabla 10. Coste del cribado poblacional en mujeres de 30 – 65 años. Test VPH-AR vs. Test VPH-16/18 (continuación)

Población: 12.552.799 Mujeres cribadas: 8.786.959	Probab.	Personas	Coste unitario (€)	Coste total (€)	Recursos empleados
VPH-16/18 Negativo → Cribado rutinario	0,81420	7.154.342	108	772.668.964	mat+VPH-16/18+inf
VPH-16/18 Positivo	0,18580	1.632.617			
VPH-16/18 → Colposcopia	0,27900	455.500	208	94.744.032	mat+VPH-16/18+inf+vcol+colp
VPH-No-16/18 → Citología	0,72100				
Citología positiva	0,30950				
H-SIL/ASC-H → Colposcopia	0,07692	28.023	243	6.809.666	mat+VPH-16/18+inf+cit+v.col+colp
ASC-US/L-SIL → co-test 1a	0,92308				
Co-test 1 año positivo → Colposcopia	0,03013	10.133	386	3.911.164	mat+VPH-16/18+inf+cit+co-test+v.col+colp
Co-test 1 año negativo	0,96987				
Co-test 2º año positivo → Colposcopia	0,03013	9.827	529	5.198.618	mat+VPH-16/18+inf+cit+co-test×2+v.col+colp
Co-test 2º año negativo → Rutinario	0,96987	316.335	429	135.707.524	mat+VPH-16/18+inf+cit+co-test×2
Citología negativa					
Co-test 1 año positivo → Colposcopia	0,03013	24.490	386	9.453.001	mat+VPH-16/18+inf+cit+co-test+v.col+colp
Co-test 1 año negativo → Rutinario	0,96987	788.310	286	225.456.537	mat+VPH-16/18+inf+cit+co-test
Coste medio por persona	99,89	1.253.949.506			
Diferencia	14,37	180.396.458			

Resultado

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 1.570 referencias, se identificaron 866 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 783 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 49 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron por pares, 15 para su análisis. El motivo mayoritario de las exclusiones fueron la intervención y el diseño inadecuados. El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2.

Descripción de los artículos

A continuación se detallan los quince estudios seleccionados, cuya evidencia es heterogénea y complementaria. El conjunto de trabajos abarca desde revisiones sistemáticas y metaanálisis que sintetizan la evidencia global, hasta informes de evaluación de tecnologías sanitarias que analizan la coste-efectividad y los retos de implementación. Esta evidencia se complementa con estudios prospectivos que validan el rendimiento de pruebas específicas, ofreciendo una visión integral sobre la precisión diagnóstica, la efectividad clínica y la aplicabilidad de las diferentes estrategias de cribado y triaje del cáncer cervical. A continuación, se presenta un resumen individual de cada uno de ellos. Las características de los 15 trabajos incluidos para el análisis se detallan en la Tabla 11.

El estudio de Xu *et al.* (61) consiste en un análisis agrupado de cuatro estudios internacionales realizados en el marco del proyecto VALGENT (VALidation of HPV GENotyping Tests), cuyo objetivo fue evaluar la precisión clínica del uso de la genotipificación de los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) para el triaje de mujeres diagnosticadas con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL). El análisis se propuso para determinar la sensibilidad y especificidad clínica del uso combinado de los genotipos VPH-16 y VPH-18 en comparación con la detección general de tipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR).

El diseño metodológico implicó realizar un análisis de precisión diagnóstica basado en datos provenientes de cuatro paneles del marco de estudios VALGENT: VALGENT-1 realizado en Bélgica, VALGENT-2 en Escocia, VALGENT-3 en Eslovenia, y VALGENT-4 en Dinamarca. Las muestras evaluadas correspondieron a mujeres diagnosticadas con L-SIL

citológico y fueron analizadas mediante 24 pruebas comerciales diferentes para la detección de VPH, cada una con capacidades variables para identificar genotipos específicos del virus. El resultado clínico principal considerado fue la presencia confirmada histológicamente de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o mayor (CIN2+), obtenido durante los períodos de seguimiento definidos según los protocolos nacionales específicos de cada región participante.

El estudio evaluó un total de 24 pruebas de VPH, incluyendo pruebas de genotipado parcial (VPH-16/18) y pruebas de genotipado completo (14 tipos de VPH de alto riesgo). Estas pruebas se compararon con las pruebas estándar de VPH de alto riesgo (VPH-AR), como HC2 y GP5+/6+ PCR-EIA, que detectan la presencia de VPH de alto riesgo sin especificar el genotipo. Los estudios incluidos abarcaron distintos contextos geográficos, con poblaciones de edades variables (rango promedio entre 31 a 39 años). La evaluación combinada mostró que la sensibilidad agrupada para identificar lesiones CIN2+ mediante genotipificación específica para VPH-16/18 fue del 52,9 % (IC 95 %: 48,4 – 57,4 %), mientras que la especificidad para excluir dichas lesiones alcanzó el 83,5 % (IC 95 %: 79,9 – 86,5 %). En comparación, la prueba general para la detección de VPH-AR mostró una sensibilidad considerablemente mayor del 95,5 % (IC 95 %: 91,0 – 97,8 %) pero una especificidad significativamente inferior del 25,3 % (IC 95 %: 22,2 – 28,6 %).

Adicionalmente, el estudio analizó los riesgos pre-test y post-test asociados a cada resultado obtenido por las pruebas. En términos de riesgo, el estudio encontró que las mujeres positivas para VPH-16/18 tenían un riesgo promedio de CIN2+ del 46,1 %, lo que justifica su derivación inmediata a colposcopia. Por otro lado, las mujeres negativas para VPH-16/18 pero positivas para otros tipos de VPH-AR tenían un riesgo del 15,5 %, lo que sugiere que podrían ser sometidas a vigilancia en lugar de una derivación inmediata. Finalmente, las mujeres negativas para VPH-AR tenían un riesgo muy bajo de CIN2+, del 4,3 %, lo que indica que podrían ser reintegradas al cribado rutinario sin necesidad de intervenciones adicionales.

El análisis adicional evaluó específicamente la precisión diagnóstica de la genotipificación VPH-16/18 como una segunda etapa de triaje únicamente en mujeres previamente identificadas como VPH-AR positivas. En este escenario, la sensibilidad combinada fue del 58,1 % (IC 95 %: 53,1 – 62,5 %) y la especificidad del 76,5 % (IC 95 %: 72,5 – 80,0 %), estableciendo así que esta estrategia permite diferenciar claramente grupos con distintos niveles de riesgo, optimizando el manejo clínico posterior.

Las conclusiones del estudio destacan que el genotipado de VPH-16/18 aumenta el valor predictivo positivo en comparación con la prueba de VPH-AR, lo que permite una mejor estratificación del riesgo en mujeres con L-SIL. Sin embargo, esta mejora en la especificidad se logra a expensas de una menor sensibilidad, lo que significa que algunas mujeres con CIN2+ podrían no ser

identificadas. Por lo tanto, no es recomendable emplearla de manera aislada como método único de triaje en mujeres con L-SIL, sino que debería formar parte de una estrategia en dos etapas, de tal forma que las mujeres VPH-16/18 positivas requieren una evaluación colposcópica inmediata debido a su elevado riesgo de presentar CIN2+, mientras que las mujeres positivas para otros tipos de VPH-AR podrían ser sometidas a vigilancia o evaluación posterior según los umbrales de decisión clínica locales.

Finalmente, los autores enfatizan la importancia de continuar investigando biomarcadores adicionales que puedan complementar o superar la precisión diagnóstica de la genotipificación VPH-16/18, especialmente considerando el aumento global en el uso de pruebas de detección primaria basadas en VPH. La necesidad futura se centrará en desarrollar pruebas adicionales con mayor sensibilidad y especificidad que permitan una gestión más precisa y segura de las pacientes con lesiones citológicas leves.

El artículo de Terasawa *et al.* (62) es una revisión sistemática y metaanálisis en red, realizada con el propósito de comparar la precisión diagnóstica de diversas estrategias de cribado del cáncer cervical en mujeres asintomáticas sanas. Este análisis se concentró específicamente en identificar la eficacia relativa para detectar neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior (CIN2+), mediante el empleo tanto de pruebas citológicas como pruebas para detección del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR).

El diseño del estudio incluyó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos MEDLINE y EMBASE hasta octubre de 2020, sin restricciones de idioma. Se incluyeron estudios prospectivos de diseño pareado que compararon directamente citología y pruebas para detección de VPH-AR. La selección y extracción de datos se realizó mediante revisión por duplicado, evaluando también el riesgo de sesgo mediante la herramienta QUADAS-C. La síntesis cuantitativa se realizó utilizando modelos bayesianos jerárquicos bivariados de efectos aleatorios para metaanálisis en red.

El análisis integró un total de 27 estudios prospectivos que involucraron a 185.269 mujeres, predominantemente provenientes de países de ingresos altos. Los estudios analizaron diferentes métodos citológicos, incluyendo citología convencional y citología basada en líquidos, y diversos tipos de pruebas para VPH-AR como HC2, pruebas basadas en PCR, pruebas de ARNm y genotipificación específica para VPH-16/18. La precisión diagnóstica de estas estrategias se midió en términos de sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones intraepiteliales cervicales grado 2 o más graves (CIN2+).

Los resultados del metaanálisis indicaron que la combinación de citología (con umbral de células escamosas atípicas de significado indeterminado –ASC-US– o más alto) y pruebas de VPH-AR (excepto genotipificación específica para VPH-16/18), bajo el criterio "OR" (positivo cualquiera de las dos pruebas), mostró la mayor sensibilidad (casi 100 %) pero la menor especificidad.

Por otro lado, la combinación de ambas pruebas bajo el criterio "AND" (ambas pruebas positivas) presentó la especificidad más alta pero la sensibilidad más baja. Comparado con la citología sola, las pruebas generales de VPH-AR (excluyendo VPH-16/18) mostraron mayor sensibilidad, pero menor especificidad. La prueba específica para VPH-16/18 presentó especificidad similar a la citología sola, pero con una sensibilidad considerablemente menor.

Entre las estrategias propuestas por guías clínicas, el algoritmo " \geq L-SIL o (VPH-AR positivo y ASC-US)" basado en HC2, y la estrategia "VPH-16/18 o (VPH-AR no 16/18 y \geq ASC-US)" basada en PCR mostraron menor sensibilidad pero mayor especificidad en comparación con las pruebas de VPH-AR usadas de manera aislada. Específicamente, la estrategia " \geq L-SIL o (VPH-AR y ASC-US)" basada en HC2 tuvo una sensibilidad promedio significativamente menor (rango: 0,74 a 0,79) y mayor especificidad, reduciendo la cantidad de falsos positivos pero aumentando ligeramente los falsos negativos.

La evaluación mediante meta-regresión reveló influencia limitada de variables como el país (desarrollo económico alto vs. bajo) y tipo de profesional recolector de la muestra (médico vs. no médico), aunque estos factores inicialmente mostraron cierta asociación con la precisión diagnóstica en análisis individuales, no se mantuvieron al combinarse en la estrategia HC2 con citología \geq ASC-US.

Las conclusiones del estudio enfatizan que las estrategias combinadas de cribado, particularmente aquellas usando criterios OR (cualquiera positivo), incrementan significativamente la sensibilidad diagnóstica, pero reducen notablemente la especificidad, generando potencialmente más resultados falsos positivos. En contraste, estrategias con criterio AND (ambas pruebas positivas) aumentan la especificidad, pero reducen sustancialmente la sensibilidad, con el riesgo de perder casos de CIN2+. Por lo tanto, aunque las pruebas combinadas ofrecen un equilibrio potencialmente favorable, la elección específica debe considerar la prevalencia local de CIN2+, los recursos disponibles y los sistemas de salud involucrados.

Finalmente, los autores subrayan la necesidad de más investigación para evaluar los resultados obtenidos en contextos poblacionales reales, así como estudios adicionales que permitan comparar directamente las estrategias basadas en diferentes ensayos de VPH-AR. También recomiendan investigaciones futuras que evalúen los resultados a largo plazo de estas estrategias en poblaciones vacunadas frente al VPH, aspecto fundamental considerando los cambios en la epidemiología del virus debido a la vacunación generalizada.

El estudio de Wright *et al.* (63), el estudio ATHENA (*Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics*) es un estudio prospectivo realizado en los Estados Unidos, cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia y precisión del cribado primario del cáncer de cuello uterino utilizando la prueba Cobas HPV como método principal en mujeres de 25 años o mayores. Este estudio

también analizó diversas estrategias de cribado, incluyendo el uso aislado de citología cervical, una estrategia híbrida (citología convencional en mujeres de 25 a 29 años y cotest de citología con detección de VPH en mujeres mayores de 30 años), y el uso exclusivo del test VPH primario con genotipificación específica para VPH-16/18 y citología de reflejo para otros genotipos.

La población del estudio consistió en 42.209 mujeres estadounidenses no embarazadas de 21 años o más, reclutadas entre mayo de 2008 y agosto de 2009 durante su cribado rutinario de cáncer cervical. Sin embargo, considerando las recomendaciones actuales en Estados Unidos que no recomiendan la prueba de VPH para mujeres menores de 25 años, el análisis de seguimiento a 3 años se limitó a mujeres mayores o iguales a esta edad (41.955 mujeres elegibles). Las muestras cervicales recolectadas fueron sometidas a pruebas citológicas y de detección del virus del papiloma humano (VPH) usando el test Cobas HPV, que diferencia específicamente VPH-16, VPH-18 y otros 12 genotipos de alto riesgo agrupados.

Durante el estudio, todas las mujeres que presentaron anomalías en citología (\geq ASC-US) o positividad para VPH fueron remitidas a colposcopia para diagnóstico histológico definitivo, mientras que aquellas con resultados negativos entraron a una fase de seguimiento de tres años. En esta fase, las participantes fueron evaluadas anualmente con citología y prueba de VPH, realizándose colposcopia a aquellas que obtuvieron resultados anormales. El seguimiento concluyó con una evaluación final a los tres años, donde se determinó la incidencia acumulada de lesiones cervicales neoplásicas intraepiteliales grado 2 o superior (CIN2+) o grado 3 o superior (CIN3+).

Los resultados principales mostraron que la incidencia acumulada de CIN3+ durante los tres años fue significativamente menor en mujeres negativas para VPH (0,3 %; IC 95 %: 0,1 – 0,7 %) comparado con las mujeres con citología negativa (0,8 %; IC 95 %: 0,5 – 1,1 %). La sensibilidad para detectar CIN3+ fue significativamente más alta en la estrategia VPH primaria (76,1 %; IC 95 %: 70,3 – 81,8 %) comparada con la citología aislada (47,8 %; IC 95 %: 41,6 – 54,1 %) y la estrategia híbrida (61,7 %; IC 95 %: 56,0 – 67,5 %). Sin embargo, la especificidad fue más baja para el VPH primario (93,5 %; IC 95 %: 93,3 – 93,8 %) que para citología sola (97,1 %; IC 95 %: 96,9 – 97,2 %).

Además, se observó que la prueba primaria VPH identificó un número considerablemente mayor de casos de CIN3+ en mujeres de 25 años o más, requiriendo también una cantidad significativamente mayor de colposcopias en comparación con la citología o la estrategia híbrida. No obstante, el número de colposcopias necesarias para identificar un caso de CIN3+ fue similar entre la estrategia híbrida y la prueba primaria VPH.

En términos de impacto según la edad, la prevalencia de infección por VPH y anomalías citológicas fue significativamente mayor en mujeres de 25 a 29 años. Este grupo de edad representó una proporción elevada (34,3 %)

de las lesiones CIN3+ diagnosticadas, destacando además que más de la mitad de estos casos presentaron resultados negativos en citología convencional.

El estudio concluyó que el cribado primario con VPH en mujeres de 25 años o más, combinado con genotipificación VPH-16/18 y citología de reflejo para otros genotipos de VPH de alto riesgo, es significativamente más sensible para detectar lesiones cervicales graves (CIN3+) que las estrategias basadas únicamente en citología o estrategias híbridas de citología con VPH. Sin embargo, también requiere un mayor número de colposcopias comparado con la citología sola, aunque con una cantidad comparable a la estrategia híbrida actualmente recomendada en Estados Unidos.

Finalmente, el estudio destaca la necesidad de implementar pruebas de cribado basadas en VPH debido a su mayor sensibilidad y potencial para reducir la incidencia futura de cáncer cervical. No obstante, la elección de estrategias específicas debe considerar la prevalencia local de lesiones cervicales avanzadas, la disponibilidad de recursos y la capacidad del sistema sanitario para gestionar los casos detectados.

El trabajo de Lewitowicz *et al.* (64) es un estudio prospectivo multicéntrico realizada en Polonia, cuyo objetivo principal fue evaluar la precisión diagnóstica de la citología cervical en base líquida (LBC), la genotipificación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) y la prueba inmunocitoquímica dual p16/Ki-67, para la identificación de lesiones cervicales intraepiteliales escamosas de alto grado (H-SIL), incluyendo carcinoma cervical, en mujeres con resultados citológicos anormales.

El estudio se llevó a cabo entre mayo y diciembre de 2017 en Kielce, Polonia, involucrando a una población total de 176 mujeres. Las participantes fueron divididas en dos grupos claramente definidos: el primero compuesto por 126 mujeres con resultados negativos en citología convencional (grupo control), y el segundo, por 50 mujeres que presentaron resultados anormales en citología convencional (CC), específicamente ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL y carcinoma escamoso invasivo (SCC). Los criterios de inclusión fueron resultados positivos en citología cervical convencional confirmados por biopsia cervical como H-SIL (neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o mayor, CIN2+ hasta carcinoma escamoso). La segunda toma de muestras para análisis adicionales se realizó entre uno y cuatro meses después del examen inicial, sin tratamiento intermedio.

Las muestras cervicales obtenidas fueron evaluadas utilizando citología en base líquida (LBC), pruebas moleculares para la detección de VPH de alto riesgo mediante la plataforma Cobas 4800 (Roche Diagnostic), así como la prueba dual inmunocitoquímica p16/Ki-67 con el sistema CINtec PLUS (Roche Diagnostic). Todas las muestras y pruebas utilizadas cumplieron con los criterios establecidos por normativas internacionales, específicamente FDA y CE-IVD.

Los resultados principales indicaron que existió una fuerte correlación entre la positividad de citología convencional y la detección de infección por VPH, especialmente para el genotipo VPH-16, asociado significativamente con lesiones H-SIL. Específicamente, se observó una alta precisión diagnóstica del test Cobas HPV para VPH-16, con una sensibilidad del 64,0 %, especificidad del 98,4 %, y una precisión global del 88,6 %. En contraste, la infección por VPH-18 presentó menor sensibilidad (6 %) pero alta especificidad (100 %).

Respecto al test dual p16/Ki-67, los resultados destacaron su eficacia para detectar lesiones cervicales avanzadas, mostrando una sensibilidad del 66 %, una especificidad del 87,8 %, y una precisión diagnóstica general del 76,8 %. El análisis adicional indicó una correlación significativa y fuerte entre la positividad simultánea del test dual p16/Ki-67 y la infección por VPH-16, especialmente en mujeres diagnosticadas con H-SIL mediante biopsia cervical ($p < 0,001$).

Asimismo, se observó que la técnica de citología en medio líquido (LBC) SurePath mostró ventajas significativas sobre la citología convencional, especialmente en la reducción del número de muestras insatisfactorias (0,5 %) y en la disminución del diagnóstico erróneo de lesiones de alto grado (H-SIL) en comparación con citología convencional (8 %). Se destacó que aproximadamente el 42 % de los casos inicialmente diagnosticados como ASC-US, ASC-H o L-SIL mediante CC resultaron corresponder en realidad a H-SIL al realizar análisis complementarios con LBC y pruebas moleculares.

La discusión del estudio resalta que los resultados obtenidos son consistentes con investigaciones recientes internacionales, confirmando la utilidad y precisión del test dual p16/Ki-67 y genotipificación del VPH como estrategias esenciales en la identificación temprana y eficaz del riesgo real de progresión a lesiones cervicales avanzadas. Los autores enfatizan particularmente la importancia de implementar métodos moleculares, como la genotipificación VPH-16 y pruebas inmunocitoquímicas p16/Ki-67, debido a su alta sensibilidad y especificidad, destacando además su capacidad para reducir falsos negativos en mujeres con infecciones por VPH de alto riesgo.

Como conclusión principal, el estudio enfatiza la relevancia clínica del uso combinado de pruebas moleculares (VPH-AR) e inmunocitoquímicas (p16/Ki-67), que demuestran una mejora significativa en la detección temprana de lesiones cervicales de alto grado. Los autores recomiendan la implementación generalizada de estas pruebas en los programas nacionales de cribado cervical, destacando la importancia de reemplazar progresivamente la citología convencional por citología en medio líquido combinada con test moleculares específicos.

Finalmente, el estudio señala como limitaciones la relativamente pequeña cohorte estudiada, subrayando la necesidad de realizar estudios más amplios en la población polaca para confirmar y extender estos hallazgos, así como continuar investigando la correlación específica de otros tipos de VPH-AR

con la expresión de biomarcadores como p16/Ki-67 para optimizar aún más el diagnóstico precoz del cáncer cervical y sus lesiones precursoras.

El estudio de Arbyn *et al.* (65) publicado en 2016, es una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la precisión diagnóstica de la genotipificación específica para los tipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH) como método de triaje en mujeres con lesiones cervicales menores, específicamente en aquellas diagnosticadas con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL). El objetivo adicional del estudio fue determinar la utilidad clínica de la genotipificación de VPH-16/18 como una segunda etapa de triaje después de la prueba general de detección de VPH de alto riesgo (VPH-AR).

La investigación correspondió a una revisión sistemática y metaanálisis, realizada siguiendo metodologías estándar establecidas internacionalmente. La búsqueda bibliográfica fue exhaustiva y se realizó en cuatro bases de datos: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, sin restricciones de idioma, cubriendo el periodo comprendido desde el 1 de enero de 1999 hasta el 1 de febrero de 2016. Para la inclusión en el análisis, los estudios debían contar con al menos 20 mujeres con ASC-US o L-SIL, haber aplicado pruebas de detección de VPH-AR y genotipificación específica para VPH-16/18, y haber utilizado un estándar de referencia (biopsia confirmatoria por colposcopia) para establecer la presencia o ausencia de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o más avanzada (CIN2+) o grado 3 o más avanzada (CIN3+).

El estudio incluyó finalmente 24 estudios prospectivos considerados de calidad moderada a buena, con una muestra total de 8.587 mujeres con diagnóstico de ASC-US y 5.284 mujeres con L-SIL. Los resultados del análisis combinado mostraron que la sensibilidad agrupada de la genotipificación VPH-16/18 para detectar lesiones CIN3+ fue aproximadamente del 70 % tanto en mujeres con ASC-US como con L-SIL. La especificidad conjunta para excluir CIN2+ fue del 83 % (IC 95 %: 80 – 86 %) en mujeres con ASC-US y del 76 % (IC 95 %: 74 – 79 %) en mujeres con L-SIL. La sensibilidad de la prueba para detectar lesiones CIN2+ fue menor en comparación con la sensibilidad para CIN3+ (cerca del 56 – 59 %).

El estudio también analizó la precisión relativa de la genotipificación VPH-16/18 en comparación con la detección general de HPV de alto riesgo (VPH-AR). La genotipificación específica para VPH-16/18 mostró una sensibilidad relativa menor (aproximadamente un 25 – 30 % inferior) pero una especificidad significativamente mayor (hasta tres veces más específica) en comparación con la detección general de VPH-AR. Específicamente, el riesgo promedio para lesiones CIN3+ fue del 17 % y 19 % en mujeres VPH-16/18 positivas con ASC-US o L-SIL respectivamente, mientras que

en mujeres VPH-AR-positivas pero VPH-16/18-negativas, este riesgo fue considerablemente más bajo, alrededor del 5 %.

Adicionalmente, se analizó la utilidad clínica de la genotipificación VPH-16/18 en un esquema de triaje en dos pasos, tras un resultado positivo para VPH-AR. Este esquema mostró una sensibilidad similar o ligeramente mayor respecto al uso exclusivo de genotipificación VPH-16/18, pero una menor especificidad.

Los resultados obtenidos se presentaron también en forma gráfica, a través de curvas de probabilidad pretest y postest, facilitando la visualización clara del impacto clínico potencial de estas pruebas según los umbrales de riesgo utilizados tanto en Europa como en Estados Unidos. Según estos criterios internacionales, se identificó que las mujeres positivas para VPH-16/18 presentan riesgos suficientemente elevados (superiores al 10 % en Europa y al 5,2 % en EE.UU.) como para justificar su derivación inmediata a colposcopia. En contraste, aquellas mujeres con resultados negativos para VPH-16/18 pero positivas para otros tipos de VPH-AR podrían ser manejadas de forma más conservadora, a través de seguimiento clínico más prolongado o pruebas repetidas.

La discusión de los resultados señala que, aunque la genotipificación parcial para VPH-16/18 es menos sensible en comparación con las pruebas generales de VPH-AR, su elevada especificidad representa un beneficio significativo al reducir la tasa de falsos positivos, evitando colposcopias innecesarias. Los autores destacan que la implementación de esta estrategia de triaje debe considerar contextos locales, prevalencia del VPH, recursos disponibles y los umbrales de riesgo definidos por las guías clínicas nacionales.

Entre las limitaciones mencionadas del estudio destacan la heterogeneidad metodológica y técnica observada en los estudios incluidos, la ausencia de suficientes datos estratificados por edad y la variabilidad en la calidad metodológica. Se recomienda realizar estudios adicionales, especialmente ensayos aleatorizados y prospectivos que permitan evaluar los resultados clínicos a largo plazo, así como estudios específicos por grupos de edad y para distintos contextos poblacionales.

En conclusión, la genotipificación específica para VPH-16 y VPH-18 en mujeres con anomalías citológicas menores presenta una alta especificidad para identificar lesiones cervicales de alto grado (CIN2+ o CIN3+), pero menor sensibilidad comparada con la detección general de VPH-AR. Por lo tanto, su mayor utilidad clínica radica en utilizarla como parte de un esquema secuencial en dos pasos, donde aquellas mujeres con resultado positivo para VPH-16/18 sean derivadas inmediatamente a colposcopia, y aquellas con resultados negativos para VPH-16/18 pero positivas para otros tipos VPH-AR sean manejadas con estrategias de vigilancia o pruebas repetidas según la evaluación local del riesgo.

El estudio de Valencak *et al.* (66) es una investigación prospectiva diseñada para evaluar la validez clínica y analítica del ensayo Allplex HPV-HR Detection (Allplex) para el cribado primario del cáncer cervical. Este estudio tuvo como objetivo determinar si el ensayo Allplex cumple con los requisitos internacionales de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad clínica establecidos para ensayos utilizados en el cribado primario del cáncer de cuello uterino, en comparación con un ensayo clínicamente validado, HC2.

El diseño metodológico del estudio implicó la realización de pruebas comparativas utilizando un panel clínico compuesto por 973 muestras cervicales residuales recolectadas mediante citología en base líquida (ThinPrep), obtenidas de mujeres participantes del programa nacional de cribado cervical organizado en Eslovenia. La población de estudio estuvo conformada por mujeres entre los 30 y 64 años de edad. La muestra total incluyó 863 mujeres control con resultados negativos previos en cribado cervical y 110 mujeres casos con diagnóstico histológico confirmado de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o superior (CIN2+). Las muestras fueron almacenadas a -70°C hasta el momento de su análisis con tres pruebas diferentes de detección de HPV: el ensayo en evaluación (Allplex), el ensayo comparador clínicamente validado (HC2) y un ensayo anterior del mismo fabricante (Anyplex).

La evaluación clínica incluyó determinar la sensibilidad y especificidad clínica del ensayo Allplex en relación al estándar comparativo HC2, además de realizar un análisis exhaustivo de reproducibilidad intra-laboratorio e inter-laboratorio del ensayo Allplex. La reproducibilidad fue evaluada en 526 muestras adicionales para verificar la consistencia de los resultados obtenidos en diferentes momentos y laboratorios.

Los resultados clínicos demostraron que el ensayo Allplex presentó una sensibilidad clínica absoluta del 94,5 % (IC 95 %: 88,5 – 98,0 %) para la detección de CIN2+ y del 94,8 % (IC 95 %: 85,6 – 98,9 %) para lesiones CIN3+. Al compararlo con el ensayo HC2, Allplex mostró una sensibilidad relativa no inferior, con un valor de 1,01 para CIN2+ (IC 95 %: 0,98 – 1,04) y 0,98 para CIN3+ (IC 95 %: 0,95 – 1,02), demostrando que Allplex cumplía con los criterios internacionales de sensibilidad exigidos. Asimismo, la especificidad clínica absoluta de Allplex fue del 92,7 % (IC 95 %: 90,8 – 94,3 %), también no inferior comparada con HC2 (especificidad relativa de 1,02; IC 95 %: 1,01 – 1,03).

La evaluación de reproducibilidad indicó resultados altamente consistentes. La reproducibilidad intra-laboratorio fue del 98,1 % y la inter-laboratorio alcanzó un 97,9 %, ambos valores superiores al umbral mínimo exigido por las guías internacionales. La concordancia específica a nivel de genotipos individuales del HPV fue también alta (superior al 98,7 %), demostrando la robustez analítica del ensayo Allplex para identificar de manera precisa y consistente los 14 genotipos de alto riesgo evaluados.

Adicionalmente, se realizó una comparación de concordancia específica de genotipo entre el ensayo Allplex y su predecesor Anyplex. Se encontró

una alta concordancia global (96,3 %; $kappa = 0,88$), aunque se detectaron algunas diferencias estadísticamente significativas en el desempeño para ciertos genotipos específicos de VPH, especialmente para HPV-31, HPV-51 y HPV-68. Estas diferencias se atribuyeron principalmente a variaciones en los puntos de corte clínicos recomendados por el fabricante, que influyen directamente en la sensibilidad analítica del ensayo.

Finalmente, el estudio concluyó que el ensayo Allplex HPV-HR Detection cumple plenamente con los criterios internacionales exigidos en términos de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para ser considerado clínicamente validado para su uso en programas primarios de cribado del cáncer cervical. Los autores recomiendan la implementación de este ensayo como una herramienta confiable y efectiva en el contexto del cribado poblacional del cáncer de cuello uterino, destacando su utilidad para proporcionar información adicional a nivel de genotipos, la cual puede ser valiosa en la gestión clínica individualizada de las mujeres cribadas.

El estudio de Arbyn *et al.*, 2015 (30) es una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo principal fue determinar cuáles pruebas para la detección del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo (VPH-AR) cumplen con los criterios internacionales definidos para su uso en el cribado primario del cáncer de cuello uterino. Los objetivos específicos del estudio incluyeron evaluar la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de distintas pruebas VPH-AR en comparación con dos ensayos clínicamente validados y reconocidos como referencia: el ensayo HC2 y el GP5+/6+ PCR-enzyme immunoassay (EIA).

La metodología del estudio se basó en una revisión sistemática y un metaanálisis. La búsqueda de estudios se realizó principalmente en la base de datos Scopus, con el objetivo de identificar informes que citaran la guía de referencia de Meijer *et al.* 2009, y se complementó con una consulta a la base de datos bibliográfica especializada Cervixl. Los criterios de inclusión para el análisis comparativo requirieron que los estudios compararan directamente una nueva prueba de VPH de alto riesgo con los ensayos de referencia (HC2 o GP5+/6+ PCR-EIA) y utilizaran como estándar de referencia la confirmación diagnóstica mediante colposcopia e histología para identificar lesiones intraepiteliales cervicales de grado 2 o mayor (CIN2+) o de grado 3 y más avanzado (CIN3+). La población de estudio comprendió mujeres con edades entre 30 y 60 años, provenientes preferentemente de cohortes de cribado poblacional. En total, el metaanálisis evaluó los datos de más de veinte informes de estudios diferentes, los cuales aportaron evidencia sobre doce ensayos de VPH distintos. Entre las pruebas evaluadas se incluyeron: Abbott RealTime High Risk HPV test, APTIMA HPV assay, BD Onclarity HPV assay, careHPV Test, Cervista HPV-HR Test, Cobas 4800 HPV test, GP5+/6+-LMNX, HPV-Risk assay, MALDI-TOF, PapilloCheck HPV-Screening test, Prepect HPV-Proofer y una prueba qPCR in-house (E6/E7).

Los resultados demostraron que cinco pruebas de VPH-AR (PapilloCheck, Abbott RealTime High Risk HPV test, Cobas 4800 HPV test, BD Onclarity HPV assay y HPV-Risk assay) cumplieron plenamente con los criterios de equivalencia clínica (sensibilidad relativa $\geq 0,90$ y especificidad $\geq 0,98$ comparados con Hybrid Capture-2 o GP5+/6+ PCR-EIA) establecidos por las guías Meijer. El ensayo de ARNm APTIMA también cumplió con estos criterios, aunque requiere validación adicional con datos longitudinales para asegurar su utilidad en intervalos de cribado superiores a los tres años.

Otros ensayos cumplieron parcialmente con estos criterios: Cervista HPV-HR Test, GP5+/6+ PCR-LMNX, una prueba qPCR in-house para detección de genes E6/E7, y MALDI-TOF. Específicamente, las pruebas basadas en DNA VPH-AR mostraron sensibilidad y especificidad no inferiores en comparación con los métodos estándar HC2 y GP5+/6+ PCR-EIA, ambas validadas mediante ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño con seguimiento a largo plazo.

En relación con la reproducibilidad analítica, la mayoría de las pruebas evaluadas demostraron cumplir o superar los estándares exigidos internacionalmente para su uso clínico. Por ejemplo, la reproducibilidad inter e intralaboratorio de pruebas como Abbott RealTime VPH-AR, Cobas 4800 HPV test, HPV-Risk assay y BD Onclarity HPV assay fueron altas (superiores al 95 %), apoyando su uso en cribado primario.

La discusión del estudio abordó aspectos adicionales importantes en la selección de pruebas para cribado, tales como la capacidad de procesar grandes volúmenes de muestras, costes asociados, posibilidad de aplicación en muestras autocolectadas por las propias mujeres y capacidad para proporcionar genotipificación específica. Además, se mencionaron limitaciones metodológicas observadas en algunos estudios, principalmente relacionadas con la selección de casos y controles, subrayando la importancia de seguir protocolos claramente definidos, preferentemente basados en muestras obtenidas consecutivamente de programas poblacionales organizados, para evitar sesgos y optimizar la validez de los resultados.

En conclusión, este estudio identificó un conjunto específico de pruebas VPH-AR que cumplen plenamente los criterios establecidos por expertos internacionales para su implementación en programas de cribado primario del cáncer cervical. Los ensayos VPH-AR que demostraron cumplimiento completo y que pueden ser recomendados para su uso clínico son: HC2, GP5+/6+ PCR-EIA, Abbott RealTime VPH-AR test, Cobas 4800 HPV test, BD Onclarity HPV assay, PapilloCheck HPV-Screening test, HPV-Risk assay y, provisionalmente, el ensayo APTIMA. Se recomendó la actualización periódica de la lista de pruebas recomendadas conforme se acumule nueva evidencia científica. Finalmente, los autores destacan que a pesar de que muchos ensayos VPH-AR han demostrado una precisión adecuada, la selección específica del método de cribado debería considerar

factores locales como la prevalencia del VPH, infraestructura disponible, costes y estrategias nacionales específicas.

El estudio realizado por Biazin (2022) corresponde a una revisión sistemática enfocada en evaluar la concordancia del ensayo Anyplex™ II HPV-HR con otras pruebas validadas de detección del VPH en el contexto del cribado primario de cáncer cervical. El objetivo central del estudio fue determinar la precisión diagnóstica del ensayo Anyplex™ II HPV-HR para la identificación de lesiones cervicales intraepiteliales neoplásicas de grado 2 o superior (CIN2+), así como evaluar su concordancia con otros ensayos VPH validados como el HC2, GP5+/6+ PCR-EIA y el ensayo Cobas 4800, entre otros.

El diseño metodológico del estudio correspondió a una revisión sistemática, realizada conforme a las guías PRISMA (37). Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura en bases de datos como PubMed, Scopus y bases adicionales como Google Scholar, sin restricción de idioma, para identificar estudios publicados entre 2013 y diciembre de 2020 que evaluaran el desempeño diagnóstico y concordancia del ensayo Anyplex II HPV-HR frente a otros ensayos validados. Los criterios de inclusión fueron estudios observacionales cuantitativos (transversales y de cohorte), realizados en mujeres con diferentes patologías cervicales, que evaluaran la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y la reproducibilidad del ensayo Anyplex II HPV-HR en comparación con ensayos de referencia establecidos internacionalmente.

La población incluida en la revisión sistemática abarcó mujeres de entre 18 y 96 años provenientes de diferentes contextos geográficos, incluyendo estudios realizados en Corea, Países Bajos, Australia y Eslovenia. La muestra total considerada osciló entre 400 y 1300 participantes por estudio. Se utilizaron diversas técnicas de detección del VPH como ensayos de captura híbrida (HC2), Cobas 4800 HPV test (Cobas), GP5+/6+-PCR-EIA, AmpliCor HPV, Linear Array HPV, y EuroArray HPV para comparar su rendimiento con Anyplex™ II HPV-HR.

Los resultados principales mostraron que el ensayo Anyplex™ II HPV-HR presentó una sensibilidad clínica absoluta consistentemente alta, con valores que oscilaron entre el 92,5 % y el 100 % para la detección de CIN2+ y CIN3+. La especificidad clínica absoluta presentó una variabilidad más marcada, con valores entre 81 % y 93,6 %, dependiendo de la composición de la población estudiada. En términos de concordancia con otras pruebas VPH validadas, Anyplex mostró una alta concordancia global, con valores de acuerdo que oscilaron entre el 77 % y el 98,7 % y valores de *kappa* comprendidos entre 0,61 y 0,96. La concordancia fue especialmente alta con los ensayos Cobas 4800 y GP5+/6+-PCR, alcanzando valores por encima del 95 %.

La evaluación de la reproducibilidad intra e interlaboratorio del ensayo Anyplex también cumplió con los estándares internacionales. Los estudios

reportaron valores de reproducibilidad intra-laboratorio del 96 % al 98 % y reproducibilidad interlaboratorio entre el 96,8 % y el 97,4 %. El acuerdo a nivel individual de genotipo de VPH también fue elevado, con valores de kappa superiores a 0,9 en la mayoría de los genotipos evaluados (VPH-16, VPH-18, HPV-31, HPV-33, entre otros).

La discusión del estudio enfatizó la importancia de la validación clínica de los ensayos VPH empleados en cribado primario de cáncer cervical, destacando que el ensayo Anyplex™ II HPV-HR cumple plenamente con los estándares internacionales establecidos por guías reconocidas para su aplicación en programas de cribado poblacional. Se resaltó la ventaja adicional del ensayo Anyplex al proporcionar información genotípica específica, lo que puede ser útil en estrategias de manejo clínico y evaluación epidemiológica. Las conclusiones generales establecieron que el ensayo Anyplex™ II HPV-HR cumple ampliamente con los criterios internacionales para su uso en programas de cribado cervical primario, mostrando alta sensibilidad, especificidad adecuada, excelente reproducibilidad analítica y fuerte concordancia con otros ensayos validados. Por tanto, se recomendó la implementación clínica del Anyplex II HPV-HR en contextos poblacionales diversos, destacando su utilidad como herramienta diagnóstica robusta en programas organizados de prevención y detección temprana del cáncer cervical.

Arbyn M. *et al.* (67), realizan una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo fue actualizar la lista de pruebas del VPH consideradas adecuadas para su uso en programas de cribado primario del cáncer cervical, según los criterios internacionales de validación establecidos previamente por Meijer en 2009. Este trabajo buscó evaluar específicamente la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad clínica de diferentes ensayos de detección del VPH en comparación con pruebas estándar validadas previamente, como el ensayo HC2 y el GP5+/6+ PCR-EIA.

El diseño del estudio implicó una revisión sistemática de literatura publicada entre enero de 2014 y agosto de 2020, empleando búsquedas exhaustivas en bases de datos como PubMed/MEDLINE, Embase y Scopus. Los criterios de inclusión fueron estudios de validación y estudios primarios de cribado cervical que utilizaron una prueba índice de detección de VPH comparada directamente con una prueba de referencia validada, además de reportar resultados histológicos confirmados de lesiones cervicales precancerosas grado CIN2+ o CIN3+. La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta QUADAS-2, asegurando la objetividad y calidad del análisis.

La población del estudio estuvo conformada por mujeres participantes en programas organizados de cribado cervical, con muestras cervicales recolectadas por profesionales clínicos. Se incluyeron tanto estudios de validación realizados bajo protocolos específicos como Meijer o VALGENT, así como estudios transversales de cribado primario. En total, se consideraron

52 estudios individuales que evaluaron más de veinte ensayos diferentes de detección de VPH.

Entre los principales resultados, se identificó que siete pruebas de detección de ADN del VPH cumplieron consistentemente con todos los criterios de validación internacional en múltiples estudios con puntos de corte predefinidos: Abbott RealTime High Risk HPV, Anyplex II HPV-HR Detection, BD Onclarity HPV Assay, Cobas 4800 HPV Test, HPV-Risk Assay, PapilloCheck HPV-Screening Test y Xpert HPV. Otros ensayos, como el Alinity m HR HPV Assay, cumplieron estos criterios en al menos un estudio formal. Algunos ensayos adicionales, como el Cobas 6800 HPV Test, fueron validados adecuadamente frente al ensayo Cobas 4800, demostrando no inferioridad clínica.

Además, pruebas basadas en la detección de ARNm del VPH, como la prueba APTIMA, también mostraron resultados prometedores, con sensibilidad ligeramente inferior pero mayor especificidad comparadas con las pruebas estándar de ADN del VPH, aunque requieren validación adicional mediante estudios longitudinales para confirmar su utilidad en programas de cribado con intervalos prolongados (mayores a tres años).

La evaluación de reproducibilidad intra e interlaboratorio mostró alta consistencia para los ensayos validados, con tasas de reproducibilidad superiores al 95 %, lo que respalda su uso confiable en programas de cribado cervical poblacionales. La discusión enfatizó la importancia de actualizar periódicamente las listas de ensayos validados para asegurar la calidad y efectividad del cribado cervical basado en VPH, especialmente considerando factores adicionales como la capacidad logística, costes, disponibilidad y capacidad de proporcionar información genotípica específica. También se abordaron limitaciones en algunos ensayos debido a la optimización posterior de puntos de corte o a resultados inconsistentes en estudios individuales. Finalmente, los autores concluyen que once ensayos de detección del VPH cumplen plenamente los requisitos para su uso en cribado primario del cáncer cervical con muestras cervicales recolectadas clínicamente. Se recomienda considerar factores adicionales como la capacidad operativa, costes y condiciones específicas de cada país al seleccionar las pruebas más adecuadas para los programas nacionales de cribado cervical.

El estudio realizado por Chao *et al.* (68), titulado "*HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment*", es un informe de evaluación de tecnologías sanitaria elaborada por la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH). Este reporte tiene como objetivo principal evaluar la precisión diagnóstica, utilidad clínica, seguridad, coste-efectividad, perspectivas y experiencias de pacientes, implicaciones éticas y aspectos de implementación del uso de pruebas de detección del VPH como estrategia primaria en el cribado del cáncer cervical en Canadá, comparadas con la citología cervical tradicional.

El diseño metodológico del estudio incluyó una revisión sistemática extensiva, metaanálisis, evaluación económica, revisión cualitativa sobre perspectivas y experiencias de los pacientes, análisis ético y evaluación de aspectos relacionados con la implementación. La revisión sistemática y el metaanálisis se realizaron mediante búsquedas exhaustivas en bases de datos como MEDLINE, Embase, Scopus y la Biblioteca Cochrane hasta agosto de 2020, sin restricción de idioma, e incluyendo estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados que compararon la precisión diagnóstica de diferentes pruebas para detectar el VPH con la citología cervical convencional.

La población del estudio estuvo conformada principalmente por mujeres en edad de cribado cervical (generalmente entre 25 y 69 años), provenientes principalmente de contextos poblacionales organizados en Canadá. La revisión de literatura incluyó múltiples estudios internacionales para asegurar una comparabilidad amplia, considerando especialmente aquellos estudios relevantes al contexto canadiense en términos socioeconómicos y de sistemas sanitarios.

Entre los resultados clave obtenidos, la revisión mostró consistentemente que las pruebas de detección de VPH tienen mayor sensibilidad y menor especificidad en comparación con la citología convencional. Específicamente, la sensibilidad de la prueba HC2 y otras pruebas basadas en PCR como Cobas 4800 y Aptima fue significativamente más alta que la de la citología convencional para detectar lesiones cervicales intraepiteliales grado 2 o superior (CIN2+) y grado 3 o superior (CIN3+). Sin embargo, esta mayor sensibilidad se acompañó de una menor especificidad y una tasa mayor de derivación a colposcopias.

Además, se lleva a cabo una evaluación económica que mostró que cambiar la estrategia de cribado desde citología convencional a pruebas primarias de VPH podría reducir los costes totales a largo plazo, aunque con una diferencia muy pequeña en años de vida ajustados por calidad (QALYs). La estrategia más coste-efectiva identificada fue el uso de pruebas de VPH primarias con citología como triaje cada cinco años entre las edades de 30 a 69 años.

La revisión cualitativa de las experiencias y perspectivas de pacientes reveló que muchos factores influyen en la participación en programas de cribado cervical, incluyendo conocimientos insuficientes sobre la relación entre el VPH y el cáncer cervical, preocupaciones sobre incomodidad física, privacidad y estigma social asociado a la detección de una infección de transmisión sexual. Se destacó la importancia de la relación entre los pacientes y los profesionales de salud, así como la necesidad de una educación más efectiva sobre el cribado cervical basado en la detección del VPH.

El análisis ético destacó la importancia de equilibrar los beneficios potenciales del cribado (identificación temprana de lesiones precancerosas) con los posibles daños derivados de sobretratamiento, estrés emocional por

falsos positivos y la implicación adicional de manejar el diagnóstico de una infección de transmisión sexual. Se subrayó la necesidad de transparencia en la comunicación y decisiones sobre la implementación de esta tecnología, enfatizando la importancia de informar claramente a las participantes sobre los beneficios y limitaciones del cribado basado en VPH.

Finalmente, la evaluación sobre la implementación de estas pruebas indicó que la adopción de cribado primario basado en VPH requiere cambios significativos en la organización clínica, flujo de trabajo en laboratorios y formación especializada para profesionales sanitarios. Entre las barreras potenciales se identificaron resistencia al cambio por parte de pacientes y proveedores, y preocupaciones relacionadas con la infraestructura y capacidad del sistema sanitario para manejar un mayor volumen de pruebas y derivaciones a colposcopia. Sin embargo, también se identificaron factores facilitadores como la educación efectiva, sistemas de información robustos, programas organizados de cribado y la introducción de auto-muestreo para mejorar la participación.

En conclusión, el estudio recomienda que la prueba de VPH podría reemplazar la citología convencional como prueba primaria en el cribado cervical canadiense debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones precancerosas. No obstante, se enfatiza que la implementación debe considerar cuidadosamente factores económicos, éticos, culturales y de infraestructura, para maximizar beneficios y minimizar posibles daños relacionados con el cribado.

El estudio realizado por la “*Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*” (72) es un informe de evaluación de tecnologías sanitarias cuyo objetivo principal fue evaluar la precisión diagnóstica, efectividad clínica, seguridad, implicaciones económicas, aspectos éticos y logísticos de la implementación de las pruebas de ADN del VPH como estrategia primaria en el cribado del cáncer cervical en Bélgica, comparándola directamente con el cribado tradicional basado en la citología cervical.

El estudio se realizó mediante una revisión sistemática extensa, complementada con un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos que compararon directamente la sensibilidad y especificidad de diversas pruebas de detección del VPH con la citología convencional. La búsqueda bibliográfica exhaustiva fue llevada a cabo en bases de datos reconocidas internacionalmente como MEDLINE, Embase y Scopus hasta agosto de 2015, sin restricción por idioma, asegurando una representación amplia de estudios relevantes.

La población objetivo comprendió mujeres en edad de cribado cervical (25 – 69 años), principalmente en contextos poblacionales organizados y en países desarrollados y en desarrollo. El informe analizó diversos estudios internacionales para evaluar la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad

de varias pruebas, incluyendo HC2, Cobas 4800, GP5+/6+ PCR, entre otros ensayos basados en ADN y ARN del VPH.

Los resultados del estudio revelaron consistentemente que las pruebas basadas en ADN del VPH presentan una mayor sensibilidad en comparación con la citología convencional para la detección de lesiones cervicales precancerosas avanzadas (CIN2+ y CIN3+). Específicamente, pruebas como HC2 y Cobas 4800 mostraron sensibilidades agrupadas significativamente mayores, aunque con especificidades ligeramente inferiores a la citología convencional. Estas diferencias resultaron en una mayor tasa de derivaciones a colposcopia, lo cual implica mayores costes iniciales y desafíos en términos de infraestructura sanitaria.

Desde la perspectiva económica, el estudio incluyó una evaluación detallada mediante modelos de microsimulación que mostraron que el cribado primario basado en pruebas de VPH podría ser una estrategia coste-efectiva a largo plazo, especialmente si se acompaña de intervalos extendidos entre las pruebas (cada 5 años). Esta estrategia permitiría un ahorro considerable en comparación con los esquemas de cribado basados exclusivamente en citología, aunque el análisis también resaltó la necesidad de una inversión inicial significativa en infraestructura y formación del personal sanitario.

El análisis ético discutió aspectos relacionados con la comunicación clara y la educación a las pacientes sobre las implicaciones de obtener resultados positivos en una prueba relacionada con una infección de transmisión sexual, como lo es el VPH, así como los posibles efectos psicológicos y sociales derivados del cribado primario de VPH. Se subrayó la necesidad de programas de educación y comunicación efectivos para asegurar la comprensión y aceptación de esta nueva modalidad de cribado.

La evaluación de los aspectos logísticos señaló que la implementación efectiva de un cribado basado en VPH requiere cambios sustanciales en la infraestructura existente, como la integración de sistemas informáticos robustos para el registro de resultados y seguimiento de pacientes, y la necesidad de establecer sistemas rigurosos de control de calidad tanto para la realización de las pruebas como para el manejo clínico de los resultados positivos.

Finalmente, los autores concluyeron que el uso del cribado primario basado en pruebas de ADN del VPH es altamente recomendable debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones precancerosas del cuello uterino. No obstante, enfatizaron que su implementación debe considerar cuidadosamente múltiples factores, incluyendo económicos, éticos, educativos y de infraestructura, para asegurar un balance adecuado entre beneficios clínicos, costes sanitarios, aceptación social y eficiencia del sistema de salud.

El estudio realizado por Wang *et al.* (69), evalúa la concordancia y precisión diagnóstica de cuatro ensayos distintos para la detección del VPH de alto riesgo (HPV-HR): los ensayos Liferiver, Yaneng, Darui, y el ampliamente utilizado ensayo Cobas 4800.

El diseño del estudio fue una investigación prospectiva comparativa, en la cual se analizaron un total de 346 muestras clínicas obtenidas mediante hisopados cervicales recolectados en mujeres que acudieron a cribado rutinario para cáncer cervical en el Hospital de Luohu, en Shenzhen, China. Las muestras cervicales fueron analizadas utilizando simultáneamente los cuatro ensayos mencionados para detectar la presencia de 14 genotipos diferentes de HPV-HR, destacando especialmente los tipos VPH-16 y VPH-18, además de otros doce tipos de alto riesgo agrupados. Las muestras fueron recolectadas entre septiembre y noviembre de 2019 y almacenadas bajo condiciones controladas (-80° C) hasta el momento de los análisis.

El objetivo específico del estudio fue comparar el rendimiento analítico de tres ensayos relativamente nuevos (Liferiver, Yaneng y Darui), utilizando distintas plataformas tecnológicas (PCR en tiempo real, PCR con hibridación inversa y espectrometría de masas MALDI-TOF), con el ensayo Cobas 4800 de Roche, reconocido internacionalmente y aprobado por la FDA estadounidense. Además, se buscó evaluar la concordancia inter-ensayo, sensibilidad, especificidad y capacidad de detección de los diferentes genotipos virales.

Los resultados obtenidos demostraron que las tasas de positividad para HPV detectadas por los cuatro ensayos oscilaron entre 61,56 % y 64,16 %, mostrando una concordancia global alta del 88,15 %. Específicamente, el ensayo Yaneng mostró la mayor sensibilidad (100 %) y especificidad (98,43 %) entre los ensayos evaluados. El ensayo Darui mostró una sensibilidad de 98,17 % y una especificidad de 98,43 %, valores superiores a los obtenidos por el Cobas 4800 (97,72 % y 93,70 %, respectivamente). Por otro lado, el ensayo Liferiver presentó una sensibilidad comparable al ensayo Cobas 4800 (95,89 % frente a 97,72 %), pero una mayor especificidad (97,64 % frente a 93,70 %).

Al evaluar específicamente las concordancias, el ensayo Yaneng presentó el mayor nivel de acuerdo con el ensayo Cobas 4800 ($kappa = 0,931$). En contraste, la menor concordancia se observó entre los ensayos Liferiver y Cobas 4800 ($kappa = 0,845$). Para las infecciones individuales por VPH-16 y VPH-18, todos los ensayos mostraron concordancias altas, con coeficientes $kappa$ superiores a 0,90. Respecto a la detección del grupo de otros genotipos de HPV-HR, la concordancia entre los ensayos fue generalmente elevada ($kappa$ superior a 0,82), destacando nuevamente al ensayo Yaneng como el más preciso.

Desde una perspectiva técnica, el ensayo Darui, basado en la plataforma MALDI-TOF, mostró una notable eficiencia para la detección simultánea y diferenciada de múltiples genotipos, sugiriendo ventajas potenciales para su aplicación en entornos con alta demanda clínica, debido a su capacidad para procesar grandes cantidades de muestras en tiempos relativamente cortos.

Finalmente, los autores concluyeron que los tres nuevos ensayos evaluados (Liferiver, Yaneng y Darui) demostraron un desempeño analítico comparable al del ensayo Cobas 4800, cumpliendo con los criterios internacionales exigidos de sensibilidad y especificidad para la detección del VPH de alto riesgo. Se enfatizó la necesidad de realizar estudios adicionales más amplios para confirmar estos hallazgos, especialmente estudios que incluyan correlaciones clínicas e histopatológicas para establecer más claramente el valor predictivo real de estas pruebas en el contexto del cribado cervical. Asimismo, los autores recomendaron considerar factores logísticos y operacionales, además del desempeño analítico, al seleccionar las pruebas más apropiadas para implementación en programas clínicos o poblacionales de cribado del cáncer cervical.

El estudio realizado por Castle *et al.* (35), se corresponde con un subanálisis del estudio clínico prospectivo ATHENA (*Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics*). Este análisis específico tuvo como objetivo evaluar el rendimiento clínico de la prueba Cobas HPV, un ensayo de detección de ADN del VPH con genotipificación específica para los tipos VPH-16 y VPH-18, comparado con la citología líquida convencional (prueba de Papanicolaou), en mujeres mayores de 25 años como prueba primaria para la detección temprana de lesiones precancerosas cervicales.

El diseño del estudio consistió en una investigación prospectiva multicéntrica llevada a cabo en 61 centros clínicos distribuidos en 23 estados de Estados Unidos. La población estudiada comprendió mujeres mayores de 25 años, que participaron voluntariamente en un cribado cervical rutinario, reclutándose un total inicial de 47.208 mujeres entre mayo de 2008 y agosto de 2009. De estas, 41.955 mujeres cumplieron los criterios de inclusión y participaron activamente en el estudio. Las muestras cervicales fueron recolectadas mediante citología líquida (ThinPrep) y analizadas simultáneamente utilizando el ensayo Cobas HPV, el ensayo Amplicor HPV y el Linear Array HPV genotyping test. Se realizaron colposcopias y biopsias diagnósticas en aquellas mujeres con resultados anormales en citología (ASC-US o peor) o positivas para VPH en los ensayos iniciales. También se realizó colposcopia a un subconjunto aleatorio de mujeres con citología negativa y prueba VPH negativa para corregir el sesgo de verificación.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la sensibilidad y especificidad clínica del ensayo Cobas HPV para la detección de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o superior (CIN3+). Secundariamente, se evaluaron estrategias de manejo para mujeres VPH positivas, comparando distintas combinaciones de resultados citológicos (ASC-US, L-SIL, H-SIL) y genotipificación específica de VPH-16 y VPH-18.

Los resultados revelaron que el ensayo Cobas HPV tuvo una sensibilidad significativamente mayor que la citología convencional para la detección de CIN3 o peor (92 % vs. 53,3 %; diferencia de 38,7 %; $p < 0,0001$). Aunque la prueba Cobas HPV fue menos específica que la citología (56,9 % vs. 73 %), esta menor especificidad fue compensada por una mayor eficacia en identificar verdaderamente casos de alto riesgo, permitiendo una detección temprana de lesiones precancerosas importantes.

Cuando se evaluaron combinaciones para triaje a colposcopia, se observó que la detección específica de VPH-16, VPH-18, o ambos, mostró una sensibilidad similar y un valor predictivo positivo (VPP) comparable o superior al uso de citología ASC-US o peor como único método de triaje. Específicamente, las estrategias que incorporaron genotipificación específica (VPH-16, VPH-18 o ambos) junto con umbrales más altos de citología (L-SIL o H-SIL) resultaron ser más sensibles y tener un mejor VPP comparado con la citología ASC-US sola.

La evaluación económica y operativa destacó la ventaja potencial del cribado basado en pruebas de ADN del VPH, debido a su mayor sensibilidad para identificar lesiones precancerosas importantes y permitir intervalos más prolongados entre las pruebas de cribado, reduciendo costes y mejorando la eficiencia general de los programas de cribado.

En la discusión, los autores argumentaron que la estrategia de cribado primario basado en pruebas VPH con genotipificación específica para VPH-16 y VPH-18 es una opción más efectiva y eficiente que el cribado tradicional basado únicamente en citología. La identificación temprana de las infecciones por estos tipos virales específicos permite estratificar claramente a las pacientes en función del riesgo real de desarrollar lesiones cervicales graves, optimizando así los recursos clínicos y disminuyendo el número de colposcopias innecesarias.

Finalmente, los autores concluyeron que la prueba Cobas HPV, especialmente cuando se combina con la identificación específica de VPH-16 y VPH-18, representa una alternativa clínicamente superior y más eficiente a largo plazo en comparación con la citología convencional como método primario de cribado para cáncer cervical en mujeres mayores de 25 años. Se recomienda continuar evaluando la implementación práctica y económica del ensayo Cobas HPV en programas de cribado poblacionales, considerando factores locales específicos como infraestructura, costes, aceptación por parte de pacientes y proveedores, y logística sanitaria.

El estudio realizado por Hesselink *et al.* (46) es un trabajo de diseño prospectivo para evaluar el desempeño clínico y la reproducibilidad analítica del ensayo Anyplex™ II HPV-HR Detection, en comparación con el ensayo de referencia GP5+/6+ PCR-EIA, en el contexto del cribado primario del cáncer cervical. Este ensayo utiliza tecnología multiplex de PCR en tiempo real basada en la técnica TOCE (*Tagging Oligonucleotide*

Cleavage and Extension), que permite la detección simultánea y diferenciación de 14 tipos de VPH de alto riesgo, incluyendo los tipos más relevantes VPH-16 y VPH-18. Se utilizaron muestras cervicales en medio líquido (LBC) provenientes de mujeres participantes en un programa de cribado poblacional en los Países Bajos. La población del estudio estuvo compuesta por 879 muestras cervicales obtenidas mediante citología líquida, que incluían 60 muestras de mujeres diagnosticadas histológicamente con neoplasia cervical intraepitelial grado 2 o superior (CIN2+). La edad promedio de las mujeres incluidas osciló entre los 30 y 60 años, siendo la mediana de 40 años para el grupo con diagnóstico CIN2+ y de 41 años para el grupo control sin evidencia de CIN2+.

Las muestras fueron analizadas utilizando simultáneamente el ensayo Anyplex™ II HPV-HR Detection y el método estándar GP5+/6+ PCR-EIA, considerado como el ensayo de referencia. Los criterios para la validación clínica fueron definidos por guías internacionales (criterios Meijer), estableciendo umbrales específicos para sensibilidad relativa ($\geq 90\%$) y especificidad relativa ($\geq 98\%$) respecto a la prueba de referencia. La reproducibilidad del ensayo se evaluó mediante estudios intra-laboratorio (variabilidad interna) e inter-laboratorio (variabilidad entre diferentes laboratorios), utilizando 509 muestras adicionales de citología líquida.

Los resultados obtenidos mostraron una elevada sensibilidad clínica para la detección de lesiones cervicales intraepiteliales grado 2 o superiores (CIN2+), con un valor del 98,3 % (59/60 casos), y una especificidad clínica del 93,6 % (764/816 casos negativos), ambas no inferiores al ensayo de referencia GP5+/6+ PCR-EIA. La concordancia global entre ambos ensayos fue elevada, con valores superiores al 96 % y coeficientes kappa mayores a 0,9, indicando una excelente correlación en los resultados obtenidos por ambos métodos.

En cuanto a la reproducibilidad, el ensayo Anyplex™ II HPV-HR Detection presentó una reproducibilidad intra-laboratorio del 96 % (IC 95 %: 94,3 – 97,4 %) y una concordancia inter-laboratorio del 96,8 % (IC 95 %: 95,3 – 98,1 %). Ambas mediciones superaron ampliamente los criterios mínimos exigidos por las guías internacionales para la validación de ensayos de cribado primario del cáncer cervical, mostrando así una robusta fiabilidad analítica del ensayo.

Al evaluar el desempeño específico por genotipo viral, se observó que la concordancia en detección y genotipificación fue generalmente alta, con coeficientes *kappa* moderados a excelentes (rango: 0,50 – 1,00). Las discrepancias observadas en los resultados a nivel individual generalmente estuvieron relacionadas con muestras que presentaron cargas virales bajas, lo cual explica discrepancias menores en los resultados.

En la discusión, los autores enfatizaron que el ensayo Anyplex™ II HPV-HR Detection cumple satisfactoriamente con los criterios internacionales definidos por el consorcio internacional para pruebas primarias de cribado cervical basado en VPH. Destacaron la ventaja de proporcionar simultáneamente la genotipificación específica para 14 tipos virales, permitiendo una potencial utilidad adicional en futuras estrategias clínicas, aunque actualmente no esté plenamente recomendada por las guías internacionales para el cribado primario.

Como conclusión, los autores afirman que el ensayo Anyplex™ II HPV-HR Detection tiene una precisión clínica no inferior al ensayo GP5+/6+ PCR-EIA, mostrando además una alta reproducibilidad analítica, lo que permite recomendar su uso en programas organizados de cribado del cáncer cervical. Se sugiere que la capacidad adicional de genotipificación específica puede tener valor clínico en contextos específicos, como el seguimiento postratamiento de lesiones cervicales.

Finalmente, se recomienda la incorporación del ensayo Anyplex™ II HPV-HR Detection a la lista de ensayos validados internacionalmente, destacando la importancia de estudios adicionales para confirmar su utilidad clínica y operativa en contextos diversos.

Por último, la Autoridad de Información y Calidad en Salud (*Health Information and Quality Authority*, HIQA) de Irlanda en 2017, publicó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias con el objetivo de realizar una evaluación integral de la implementación del test del Virus del Papiloma Humano (VPH) como método principal para el cribado del cáncer cervical, comparándolo con la citología basada en líquido (LBC) usada en el programa nacional vigente en Irlanda (CervicalCheck).

El estudio corresponde a una evaluación de tecnología sanitaria (ETS), una metodología exhaustiva que integra revisiones sistemáticas, metaanálisis, evaluación económica, análisis de implicaciones organizacionales, éticas y sociales. Este informe fue solicitado por el programa nacional de cribado cervical de Irlanda, CervicalCheck, considerando la evidencia emergente que sugiere una mayor efectividad clínica y coste-efectividad del cribado primario basado en pruebas de VPH en comparación con la citología convencional.

La metodología del estudio incluyó múltiples componentes: una revisión sistemática y metaanálisis sobre precisión diagnóstica de pruebas VPH en comparación con citología, evaluación económica específica al contexto irlandés mediante modelación de microsimulación (modelo Markov), y análisis detallado de implicaciones organizacionales, éticas y sociales de implementar cambios en la metodología del cribado cervical. Un grupo multidisciplinario de expertos asesoró continuamente durante el proceso de elaboración del informe.

La población estudiada abarcó a todas las mujeres elegibles para cribado cervical en Irlanda (aproximadamente 1 millón), segmentadas en dos cohortes principales según su estatus de vacunación frente al VPH-16 y VPH-18: mujeres vacunadas y no vacunadas. Se evaluaron estrategias alternativas con diferentes intervalos de cribado (3 y 5 años), diversos métodos de triaje (citología, genotipificación parcial para VPH-16/18, y biomarcadores moleculares como p16INK4a/Ki-67), y rangos de edad para iniciar y finalizar el cribado cervical.

Los resultados principales indicaron que el cribado primario basado en pruebas del VPH (utilizando principalmente el ensayo HC2) tuvo una sensibilidad significativamente más alta que la citología convencional (95,2 % vs. 75,0 % para detección de CIN2+), pero mostró una especificidad menor (88,2 % vs. 95 %). Esta mayor sensibilidad implica que se podrían detectar más casos de lesiones cervicales precancerosas, aunque también se asociaría con una mayor cantidad de falsos positivos y derivaciones a colposcopia.

En términos económicos, se concluyó que el cambio hacia el cribado primario basado en VPH seguido de citología líquida como triaje cada cinco años para mujeres entre 25 y 60 años es una estrategia coste-efectiva, con una razón coste-efectividad incremental (ICER) estimada en 29.788 € por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado en comparación con el cribado citológico convencional actual. Esta estrategia ofrecería beneficios clínicos similares con una reducción sustancial en los costes totales del programa de cribado, estimando un ahorro acumulado de hasta 35 millones de euros, entre 2018 y 2025.

La evaluación organizacional destacó que CervicalCheck, establecido en 2008 con citología líquida como método primario, tendría relativamente pocas dificultades para transitar hacia la implementación del cribado basado en VPH, dado que ya posee estructuras centralizadas de procesamiento de pruebas y sistemas eficientes de registro y seguimiento. Se mencionó que se requerirán ajustes mínimos en la logística operativa, principalmente en términos de adaptación de la infraestructura del laboratorio y capacitación del personal sanitario.

Desde la perspectiva ética y social, se resaltó que la implementación del cribado primario basado en VPH podría generar ansiedad o estrés en mujeres con resultados positivos debido al estigma asociado a infecciones de transmisión sexual. Por ello, se recomendó proporcionar información clara y completa sobre el significado clínico de una infección por VPH y los riesgos y beneficios del nuevo sistema de cribado.

El informe también evaluó estrategias alternativas para poblaciones específicas. Por ejemplo, extender el cribado hasta los 65 años para mujeres atendidas inadecuadamente de forma previa (que comenzaron a ser cribadas tardíamente, alrededor de los 50 años) podría ser éticamente justificable, aunque no coste-efectivo, ya que contribuiría a mejorar resultados clínicos para un grupo históricamente desfavorecido.

Finalmente, el informe concluyó que el cribado primario basado en pruebas VPH es claramente superior en términos de sensibilidad diagnóstica respecto a la citología convencional, permitiendo intervalos extendidos entre las pruebas (cada cinco años). Por lo tanto, recomendó formalmente adoptar esta estrategia como método primario de cribado cervical en Irlanda. También se enfatizó en la necesidad de monitoreo y evaluación continua del programa, particularmente para las mujeres vacunadas frente al VPH, dado que su riesgo de cáncer cervical podría disminuir significativamente en el futuro, lo que potencialmente podría justificar intervalos aún más prolongados entre cribados.

Tabla 11. Características de los estudios incluidos

	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
Xu et al. 2019 (61)	Análisis agrupado de 4 estudios individuales con criterios VALGENT	<p>Mujeres con L-SIL</p> <ul style="list-style-type: none"> • VALGENT-1: 122 mujeres con L-SIL al inicio del estudio (edad media: 33 años; rango: 15 – 65), con 15 casos de CIN2+ identificados • VALGENT-2: 98 pacientes con L-SIL (edad media: 31 años, rango: 19 – 62), con 20 casos de CIN2+ confirmados • VALGENT-3: 47 pacientes con L-SIL (edad media: 35 años, rango: 20 – 65), con 22 casos de CIN2+ confirmados • VALGENT-4: 62 pacientes con L-SIL (edad media: 39 años, rango: 30 – 57), con 14 casos de CIN2+ identificados (datos hasta marzo de 2018, el estudio seguía en curso) 	Genotipado 16 y 18 como triaje en mujeres con L-SIL
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	CIN2+	Prueba VPH-AR con GP5+/6+ PCR EIA y HC2	-
Terasawa et al. (62)	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
	RS/MA. Publicaciones entre el 1 de enero de 1992 y el 14 de octubre de 2020	<p>Mujeres sanas y asintomáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad 18 – 65 según estudio. Se incluyeron 27 estudios prospectivos que sumaron un total de 185.269 sujetos en el metaanálisis. La edad promedio de las participantes en los estudios incluidos osciló entre 25 y 47 años 	Comparar todos los datos de precisión disponibles sobre las estrategias de detección para identificar neoplasia intraepitelial cervical de grado ≥ 2 en mujeres sanas asintomáticas
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	CIN2+	-	-

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (continuación)

	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
Wright et al. (63)	Estudio ATHENA. Resultados fin de estudio a 3 años de seguimiento. US, 2014	Para el análisis de seguimiento de 3 años solo se incluyeron mujeres de 25 años o más	Comparación de eficacia entre 3 estrategias de cribado
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	Riesgo acumulado a 3 años de CIN3+ (or CIN2+)	Una estrategia fue la citología con prueba del VPH realizada únicamente para resultados de ASC-US (citología) La segunda fue una estrategia híbrida que utiliza citología para mujeres de 25 a 29 años y un co-test con citología y VPH (con detección agrupada de 14 genotipos) en mujeres de 30 años o más. La tercera fue una estrategia en la que las mujeres con VPH negativo vuelven a ser cribadas a los 3 años, las mujeres con resultado positivo para VPH-16/18 son derivadas a colposcopia, y a las mujeres con resultado positivo para los otros 12 genotipos del VPH se les realiza una citología con derivación a colposcopia si el resultado de la citología es \geq ASC-US	-
Lewitowicz (64)	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
	Estudio multicéntrico prospectivo Hospital de Ginecología y obstetricia, Complejo Voivodship, Holly-Cross Oncology Centre, Kielce, Polonia 2019	Dos grupos: • El Grupo 1 consistió en 126 mujeres que presentaban un informe de citología convencional (CC) negativo, un historial de cribado previo negativo y un examen ginecológico, incluyendo la colposcopia, también negativo • El Grupo 2 estaba compuesto por 50 mujeres que habían tenido un informe citológico de CC positivo (abarcando diagnósticos como ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL y SCC), y crucialmente, tenían una neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (H-SIL) confirmada por biopsia cervical. Las mujeres tenían entre 21 y 67 años de edad	Todas las 176 mujeres se testan con Cobas 4800 test, Comparación H-SIL vs. no H-SIL
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	CIN2+ o CIN3+ (H-SIL)	Comparación LBC, Genoripado HPV y prueba p16/Ki-67 test como triaje	-

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (continuación)

	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis	
Arbyn et al. (65)	RS/MA de 24 estudios Búsqueda en cuatro bases de datos bibliográficas (PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, y Cochrane Central Register of Controlled Trials) sin restricciones de idioma, desde el 1 de enero de 1999 hasta el 1 de febrero de 2016	Mujeres con ASC-US o L-SIL Total de 8.587 mujeres ASC-US y 5.284 con L-SIL	Genotipado 16 y 18 Test según estudio (Abbott RT-PCR)	
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica	
	CIN2+ o CIN3+ (H-SIL)	Comparador, test VPH-AR que identifica hasta 8 genotipos de alto riesgo (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58) HC2 se usó como comparador del VPH-AR	Mujeres con ASC-US CIN2+ N = 32 Se 58,8 (54,6 – 62,9) Sp 82,9 (79,6 – 85,7) CIN3+ N = 25 Se 70,7 (64,9 – 76,0) Sp 78,1 (73,3 – 82,3)	Mujeres con L-SIL CIN2+ N = 28 Se 55,5 (52,4 – 58,5) Sp 76,3 (73,5 – 78,9) CIN3+ N = 24 Se 70,0 (65,4 – 74,2) Sp 72,5 (69,0 – 75,8)
Valencak et al. (66)	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis	
	Estudio de validación de equivalencia clínica transversal. Slovenia, 2024	Mujeres que participaron en el programa de detección organizado de Eslovenia, que tiene como objetivo a mujeres de 20 a 64 años, aunque para el estudio, se utilizó un panel de validación clínica que consistió en un total de 973 muestras residuales de ThinPrep obtenidas de mujeres con edades comprendidas entre 30 y 64 años, entre enero de 2016 y mayo de 2017	Ensayo Allplex de detección de VPH de alto riesgo Grupo de Controles (para la evaluación de la especificidad clínica): • Se seleccionaron 863 muestras consecutivas. Provenían de mujeres que asistían a su visita de cribado regular y que habían tenido una prueba de cribado previa negativa (tres años antes). Estas mujeres representaban controles sin lesiones CIN2+ subyacentes (es decir, con ≤CIN1) Grupo de Casos (para la evaluación de la sensibilidad clínica): • Se seleccionaron 110 muestras residuales de ThinPrep. Provenían de mujeres con CIN2+ confirmado histológicamente	
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica	
CIN2+ o CIN3+ (H-SIL)	HC2	Valores absolutos: • CIN2+: 94,5 % (IC 95 %: 88,5 – 98,0 %) correctamente identificadas 55/58 mujeres con CIN3+, correspondiente con una Se absoluta para CIN3+ de 94,8 % (IC 95 %: 85,6 – 98,9 %) Se relativa para CIN2+ y CIN3+ 1,01 (IC 95 %: 0,98 – 1,04) y 0,98 (IC 95 %: 0,95 – 1,02), comparando con HC2		

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (continuación)

	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
Arbyn et al. (30)	<p>RS/MA</p> <p>Bélgica, The Netherlands, Slovenia, Escocia, 2015</p> <p>El meta-análisis incluyó datos de 11 estudios que se ajustaban al protocolo de validación de Meijer, más 10 informes adicionales y un estudio diseñado según el protocolo VALGENT</p> <p>En total, se analizaron 22 comparaciones con HC2 y 4 con GP5+/6+ PCR-EIA</p>	<p>Mujeres de entre 30 y 60 años que acudían a programas de cribado de cáncer de cuello uterino y de quienes se tomaron muestras cervicales</p>	<p>El estudio se enfoca en determinar qué pruebas de hrHPV cumplen con los criterios de validación definidos por un equipo de expertos internacionales en 2009</p> <p>Se realizó un metanálisis de la sensibilidad y especificidad relativas del nuevo ensayo de VPH (según estudio) en comparación con una de las dos pruebas de VPH de comparación estándar</p>
	<p>Outcome</p> <p>CIN2+ o CIN3+ (H-SIL)</p>	<p>Comparador</p> <p>HC2.</p> <ul style="list-style-type: none"> GP5+/6+ PCR–enzimoinmunoensayo (EIA) <p>Nuevos ensayos de VPH de alto riesgo evaluados: Cobas 4800 HPV test, Abbott Real Time High Risk HPV test, PapilloCheck HPV-screening test, BD Onclarity HPV assay, HPV-Risk assay, APTIMA HPV assay (que detecta ARNm de E6/E7), Cervista HPV-HR Test, GP5+/6+ PCR-LMNx, una qPCR in-house E6/E7 (PCR cuantitativa en tiempo real dirigida a genes E6 o E7 del VPH), MALDI-TOF (<i>matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight</i>), careHPV Test, Prepect HPV-Proofer</p>	<p>Validez diagnóstica</p> <p>La prueba Cobas 4800 HPV y Abbott Real Time High Risk HPV se validaron de forma consistente en dos y tres estudios, respectivamente, mientras que la prueba de detección del VPH PapilloCheck, el ensayo del VPH BD Onclarity y el VPH-risk se validaron en un solo estudio</p>

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (continuación)

	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
Biazin et al. (70)	RS, Ethiopia, 2022 Artículos publicados desde 2013 a 20 diciembre 2020	Mujeres con algún tipo de patología cervical La edad de las participantes en los estudios incluidos varió ampliamente, entre 18 y 96 años No obstante, algunos estudios específicos tenían rangos de edad más limitados, como de 25 a 64 años, de 30 a 60 años, o de 30 a 65 años	Evaluar la concordancia del ensayo Anyplex™ II HPV-HR con otros ensayos de VPH en el cribado del cáncer de cuello uterino
	Outcome CIN2+ o CIN3+	Comparador Anyplex II HPV-HR vs. HC2 or GP5+/6+ PCR–enzyme immunoassay	Validez diagnóstica
			Absolutos (según estudio y comparador): Anyplex vs. HC2 Jung <i>et al.</i> (71) Se: CIN2+ 94,4 (89,2 – 99,7) CIN3+ 92,5 (84,3 – 100) Sp: CIN2+ 81,7 (79,4 – 84,0) CIN3 + 88,0 (86 – 90) Anyplex vs. Cobas 4800 Otrbenk <i>et al.</i> (52) Se: CIN2+ 96,1 (91,1 – 98,7) CIN3+ 97,6 (91,5 – 99,7) Sp: CIN2+ 90,1 (88,3 – 91,8) Anyplex vs. PG5+/6+-EIA Hesselink <i>et al.</i> (56) Se: CIN2+ 100 (94 – 100) CIN3+ 98,3 (89,1 – 99,8) Sp: CIN2+ 93,6 (89,8 – 96,1)
Arbyn et al., 2021 (67)	Tipo de estudio, país, contexto RS/MA, 2021 Actualización estudio de 2015 Fecha de búsqueda desde enero de 2014 hasta agosto de 2020	Población Mujeres de entre 30 y 60 años que participan en programas de cribado de cáncer de cuello uterino	Intervención / Análisis Pruebas de VPH de alto riesgo (VPH-AR) evaluadas para determinar si cumplían con los criterios de validación para el cribado primario del cáncer de cuello uterino
	Outcome CIN2+	Comparador HC2, GP5+/6+ PCR-EIA, Cobas 4800, LMNX modificado basado en GP5+/6+	Validez diagnóstica Según test
Se: _____ ; Sp: _____			

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (continuación)

	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
Chao et al., 2019 (68)	Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), con revisión sistemática y meta-análisis. Canadá, 2019 Los estudios se realizaron en Canadá, EE.UU., Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido y países del Espacio Económico Europeo	Adultos asintomáticos elegibles para la detección del cáncer de cuello uterino (≥ 21 años de edad)	Se evaluó la eficacia diagnóstica de las pruebas de VPH de alto riesgo primarias (con o sin triaje citológico) en comparación con las pruebas primarias basadas en citología (Papanicolaou, citología en base líquida o LBC) para el cribado asintomático del cáncer de cuello uterino También se compararon diferentes estrategias de pruebas de VPH de alto riesgo entre sí Se evaluaron nueve estrategias de cribado diferentes para el cáncer de cuello uterino, que variaban en el enfoque (citología primaria, citología primaria con triaje de VPH para resultados equívocos, y VPH primario con triaje citológico para resultados positivos de VPH), frecuencia de cribado (cada tres o cinco años) y rango de edad objetivo (de 9, 20 o 30 a 69 años) También se incluyó una estrategia de "no cribado" como control
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	Lesiones cervicales de alto grado (H-SIL o CIN2+, AGC, AIS) y/o cáncer cervical invasivo (carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma)	Colposcopia con examen histológico de las muestras de tejido	Según test
Arbyn et al., 2015 (72)	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
	Informe del KCE <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> (Centro de Conocimiento Sanitario de Bélgica)	Mujeres de 25 – 64 años que acudían a pruebas de detección de cáncer de cuello uterino y fueron examinadas con pruebas de ADN VPH-AR o con citología o una combinación de ambas, y que tenían resultados negativos	Se evalúa el intervalo entre pruebas, población de estudio, y triaje de mujeres con resultados + en VPH en <i>screening</i> Abbot, Cobas 4800 Genotipado se analiza en triaje y siempre como co-test con CC
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
CIN2+ y CIN3+	HC2 (HC2) y GP5+/6+ PCR	Según test	

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (continuación)

	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
Wang et al. 2020 (69)	Evaluación comparativa del rendimiento de muestras clínicas China, 2020	346 muestras clínicas de hisopos cervicales de mujeres que acudieron al Grupo Hospitalario Shenzhen Luohu para un cribado rutinario de VPH de alto riesgo o para un cribado de cáncer cervical. Las muestras se recogieron entre septiembre y noviembre de 2019)	Liferiver HPV (15 genotypes) assay, Darui HPV (18 genotypes) Assay, Yaneng HPV (23 genotypes) assay vs. Cobas 4800
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	Detección de VPH-16, VPH-18, y un bloque de otros 12 genotipos de alto riesgo	Cobas 4800	Validez analítica para cada genotipo. Tabla 4
	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
Castle et al. 2011 (35)	Subanálisis ATHENA. US, 27 de mayo de 2011 a 27 de agosto de 2008	Mujeres de 25 años o más que acudieron a un cribado cervical rutinario	Cobas 4800 vs. Citología en base líquida
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	CIN2+/CIN3+ o peor	Aunque el análisis se centró en la prueba cobas HPV, se utilizaron dos ensayos de primera generación para la prueba de ADN del VPH en el estudio principal ATHENA: <ul style="list-style-type: none"> • Amplicor HPV test. • Linear Array HPV genotyping test. Estas pruebas se usaron, en parte, para la selección de participantes para colposcopia 	CIN3+ Cobas 4800 Se: 252/274 (92,0 %, 88,1 – 94,6) Sp: 4299/7549 (56,9 %, 55,8 – 58,1) CIN2+ Cobas 4800 Se: 380/431 (88,2 %, 84,8 – 90,9) Sp: 4270/7392 (57,8 %, 56,6 – 58,9)
Se: _____; Sp: _____			

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (continuación)

	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
Hesselink et al., 2016	<p>Estudio de validación clínica</p> <p>Fue diseñado para evaluar el rendimiento clínico y la reproducibilidad del ensayo AnyplexTM II HPV-HR Detection</p>	<p>Muestras clínicas de citología en base líquida (LBC) cervicales de una población de cribado en los Países Bajos</p>	<p>Para el análisis de sensibilidad clínica: se utilizaron 60 muestras de LBC de mujeres diagnosticadas con CIN2+ confirmado histológicamente</p> <p>Estas muestras incluyeron 25 casos de CIN2, 31 de CIN3 y 4 carcinomas de células escamosas</p> <p>Para el análisis de especificidad clínica: se utilizaron 819 muestras de LBC recolectadas consecutivamente de la población de cribado, que tenían citología normal y no presentaban evidencia de CIN2+ en un seguimiento de 2 años</p> <p>Para la determinación de la reproducibilidad intralaboratorio y el acuerdo interlaboratorio: Se utilizaron un total de 509 muestras de LBC</p>
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	CIN2+	HR HPV GP5+/6+-PCR-EIA	<p>AnyplexTM II HPV-HR Detection</p> <p>mostró una sensibilidad clínica para CIN2+ del 98,3 % (59/60; IC 95 %: 89,1–99,8) y una especificidad clínica para CIN2+ del 93,6 % (764/816; IC 95 %: 89,8 – 96,1)</p>
	Tipo de estudio, país, contexto	Población	Intervención / Análisis
HIQA, 2017 (12)	<p>Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) de la <i>Health Information and Quality Authority</i> (HIQA) de Irlanda, 2017</p> <p>Incluye una revisión y el desarrollo de un modelo económico</p>	<p>Mujeres de 25 a 60 años, no vacunadas que acuden al programa CervicalCheck de cribado para VPH</p>	<p>Se modelaron y compararon la práctica de cribado actual en Irlanda con 32 estrategias alternativas</p> <p>Se comparan varias estrategias de triaje</p> <p>1) citología; 2) genotipado parcial para VPH-16 y VPH-18; 3) co-prueba con citología y genotipado parcial para VPH-16 y VPH-18; 4) genotipado parcial para VPH-16 y VPH-18 seguida de citología como segunda prueba de triaje; y 5) prueba para la proteína p16INK4a sola o en combinación con la proteína Ki-67)</p>
	Outcome	Comparador	Validez diagnóstica
	CIN2+ /CIN3+	<p>Para la confirmación del diagnóstico de la enfermedad (neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior [CIN2+] o de grado 3 o superior [CIN3+]), el "estándar de oro" fue el examen histológico de las biopsias obtenidas mediante colposcopia</p>	-

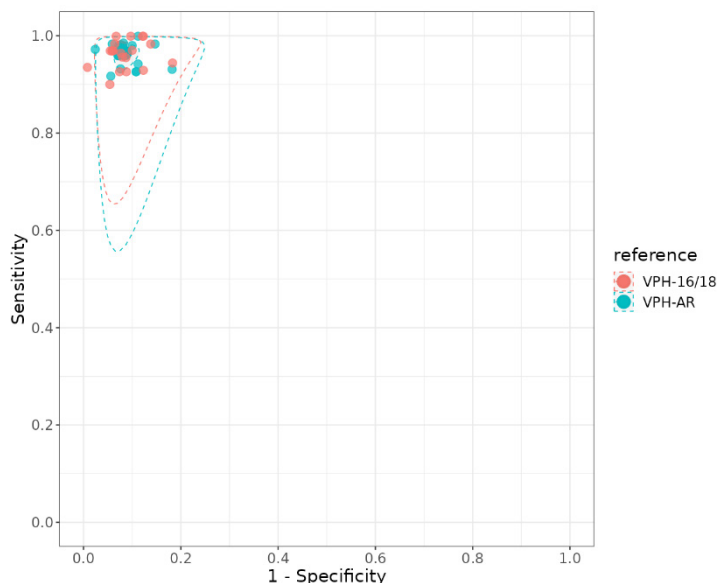
Principales resultados eficacia / efectividad

El presente metaanálisis se ha diseñado para ofrecer una síntesis rigurosa y transparente de la evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica de los tests de genotipado del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo, con el fin de informar las decisiones estratégicas del Sistema Nacional de Salud. Esta aproximación garantiza que las conclusiones que se deriven de la posterior interpretación de los hallazgos se sustenten en la mejor evidencia disponible y en estándares internacionales de calidad para la elaboración de informes de evaluación sanitaria.

Se muestran aquí los principales resultados cuantitativos de dicho análisis. Información adicional necesaria para su realización puede consultarse en el Anexo 4.

Los resultados indican que no existen diferencias estadísticas ni clínicamente significativas entre ambas pruebas diagnósticas (test VPH-16/18 y test VPH-AR) en cuanto a su rendimiento diagnóstico, tal y como se muestra en la Figura 4, que representa la curva ROC. Ambos presentan niveles similares de sensibilidad y especificidad, lo cual sugiere que podrían ser utilizados de forma intercambiable desde el punto de vista del rendimiento técnico. Sin embargo, para evaluar la superioridad de una prueba sobre otra, será necesario incorporar otros criterios como impacto clínico, valor predictivo por grupo de edad, coste-efectividad, o potencial para estrategias de triaje más específicas.

Figura 4. Curva ROC de los test para cribado de VPH



Evaluación económica

Según el diseño del modelo económico propio descrito en el apartado de metodología, el análisis coste-efectividad se ha realizado diferenciando el algoritmo de diagnóstico para los dos grupos de edad.

Análisis coste efectividad: mujeres de 25 a 29 años

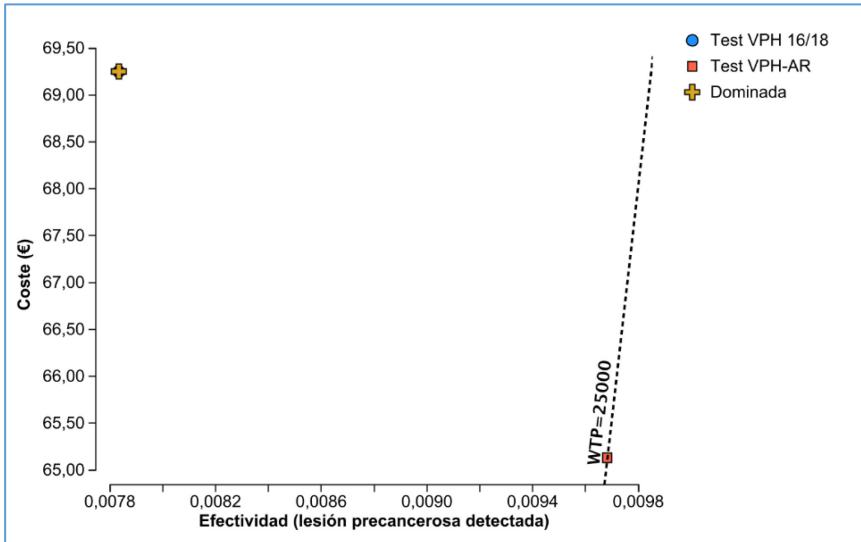
La Tabla 12 muestra los resultados de la evaluación económica (caso base) para la estrategia del cribado poblacional mediante el genotipado parcial (test VPH-16/18) en comparación con el test VPH-AR en mujeres entre 25 y 29 años con un horizonte temporal de 3 años (tasa de descuento 3 %) y suponiendo un porcentaje de cobertura del 70 %. La columna *Coste* representa el coste medio por paciente para las dos estrategias, estimado en 69,25 euros para el test VPH-16/18 y 65,13 euros para el test VPH-AR (coste incremental de 4,12 euros). La columna *Efectividad* recoge la media de lesiones precancerosas detectadas, expresada en tanto por ciento, estimada en 0,7834 y 0,9683 para el test VPH-16/18 y VPH-AR, respectivamente (efectividad incremental de -0,1849). A partir de estos datos, el programa de cribado con el test VPH-AR se establece como una estrategia dominante, al resultar una opción menos costosa y más efectiva (RCEI de -2.228,31 €/lesión precancerosa detectada).

Estrategia 25 – 29 años	Coste (€)	Efectividad (Lesión precancerosa detectada, %)	RCEI €/Lesión
VPH-16/18	69,25	0,7834	-2.228,31
VPH-AR	65,13	0,9683	-
Incremental	4,12	-0,1849	-

La comparación de ambas estrategias, en cuanto al incremento de costes y al incremento de efectividad, se representa en la Figura 5 mediante el plano coste-efectividad, situándose ambas estrategias de cribado en el cuadrante superior derecha. En nuestro país, si bien no hay un umbral oficial para la disponibilidad a pagar (WTP)⁵, se suele utilizar el dintel de 25.000 €/AVAC (23-24). En función de este valor, ambas estrategias se sitúan con una ratio coste-efectividad por debajo de dicho umbral: coste-efectividad de 8.839,69 €/lesión precancerosa detectada y 6.726,43 €/lesión precancerosa detectada para el VPH-16/18 y VPH-AR, respectivamente, pero el test VPH-16/18 está representado como una estrategia dominada.

⁵ WTP, *willingness to pay* (disponibilidad a pagar).

Figura 5. Plano coste-efectividad



Análisis de sensibilidad

Tal como se indicó en la metodología, con objeto de validar la robustez de los resultados del modelo y tener en cuenta la incertidumbre, se han realizado análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. El análisis de sensibilidad determinístico se ha planteado asumiendo variaciones de cada variable del modelo en el intervalo (-15 %, +15 %) sobre el valor fijado para cada una de ellas en el caso base, salvo los casos ya comentados en el apartado de metodología, en los que dicha variación supondría superar su valor máximo posible.

La Figura 6 muestra los resultados, en forma de diagrama de tornado, del impacto de las variaciones en los parámetros del modelo sobre el coste incremental. El precio del test VPH-16/18 es el parámetro que mayor variabilidad puede generar en el mismo, obteniendo variaciones entre 2,99 y 5,25 euros. Además, la cobertura del programa y el precio del test VPH-AR son el segundo y el tercer parámetro que mayor influencia pueden tener en el coste incremental, oscilando entre 3,50 y 4,74 euros para variaciones en la cobertura del programa y entre 3,51 y 4,73 euros para variaciones en el precio del test VPH-AR.

Y la Figura 7 muestra los resultados, en forma de diagrama de tornado, del impacto de las variaciones en los parámetros del modelo sobre la efectividad incremental. La efectividad de la colposcopia tras citología alterada (ASC-US) con VPH-AR positivo es el parámetro que mayor variabilidad puede generar en la misma, obteniendo variaciones entre -0,0022 y -0,0015. Además, la prevalencia del VPH de alto riesgo y la cobertura del programa

son el segundo y el tercer parámetro que mayor influencia pueden tener en la efectividad incremental. Esta oscilaría entre -0,0021 y -0,0016 lesiones precancerosas detectadas si varía la prevalencia del VPH de alto riesgo, mientras que estaría entre -0,0021 y -0,0016 lesiones precancerosas detectadas para variaciones en la cobertura del programa.

Figura 6. Diagrama de tornado (coste incremental)

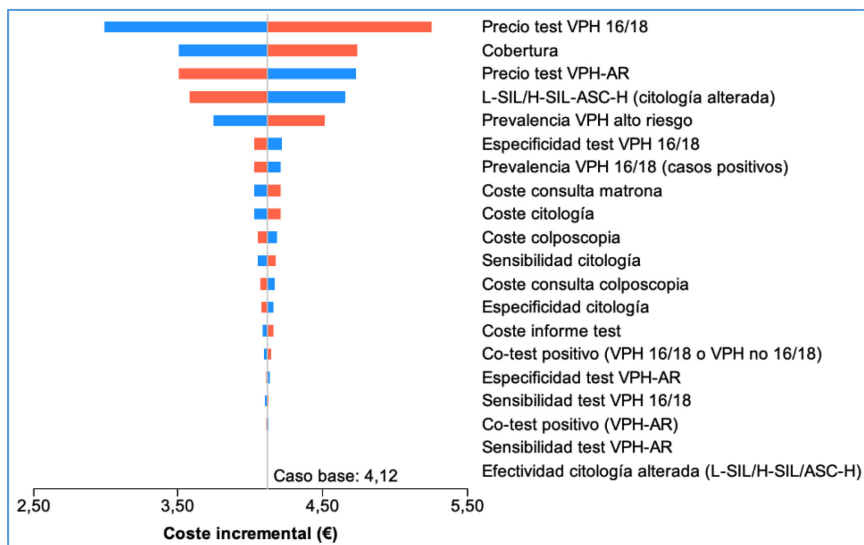
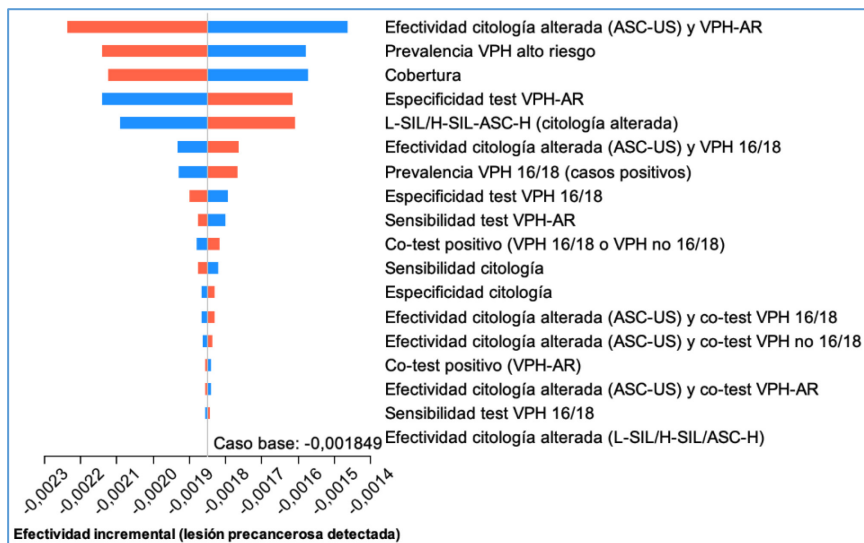
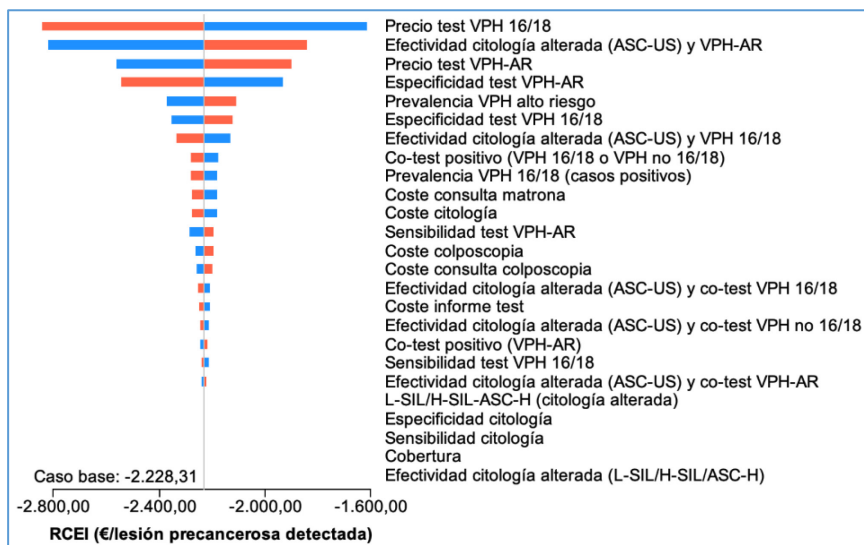


Figura 7. Diagrama de tornado (efectividad incremental)



La Figura 8 muestra el diagrama de tornado del impacto de las variaciones en las variables sobre el resultado de la RCEI. El parámetro de mayor influencia en los resultados es el precio del test VPH-16/18, obteniendo variaciones en la RCEI entre -2.840,28 y -1.616,34 euros/lesión precancerosa detectada. Además, la efectividad de la colposcopia tras citología alterada (ASC-US) con VPH-AR positivo y el precio del test VPH-AR son el segundo y tercer parámetro con mayor influencia: RCEI entre -2.818,35 y -1.842,56 euros/lesión precancerosa detectada para variaciones de la efectividad de la colposcopia; y RCEI entre -2.559,02 y -1.897,60 euros/lesión precancerosa detectada para variaciones en el precio del test VPH-AR. El análisis de los parámetros considerados no cambia las conclusiones de los resultados del caso base.

Figura 8. Diagrama de tornado (RCEI)

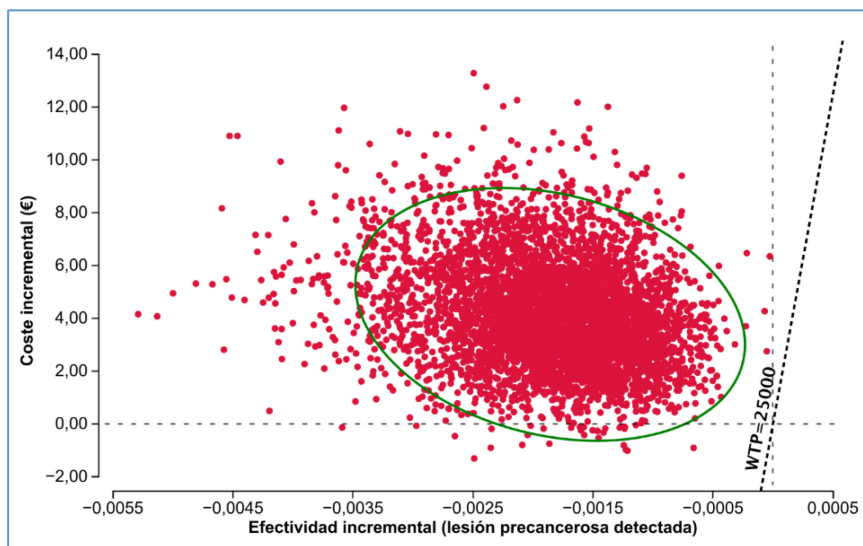


La realización de 5.000 simulaciones de Monte Carlo de segundo orden, basadas en distribuciones de probabilidad para cada una de las variables del modelo, permiten obtener posibles valores de RCEI en un intervalo de confianza del 95 %. Los resultados de este análisis de sensibilidad son similares a los obtenidos en el caso base, tal como se observa en la Tabla 13:

Tabla 13. Resultados del análisis coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)			
Estrategia	Coste (€)	Efectividad (Lesión)	RCEI
25 – 29 años	(IC 95 %)	(IC 95 %)	(€/Lesión)
VPH-16/18	69,48 (69,12 – 69,84)	0,7825 (0,7768 – 0,7882)	-2.227,34
VPH-AR	65,35 (65,01 – 65,69)	0,9681 (0,9617 – 0,9746)	
Incremental	4,13 (4,11 – 4,15)	-0,1857 (-0,1849 – -0,1864)	

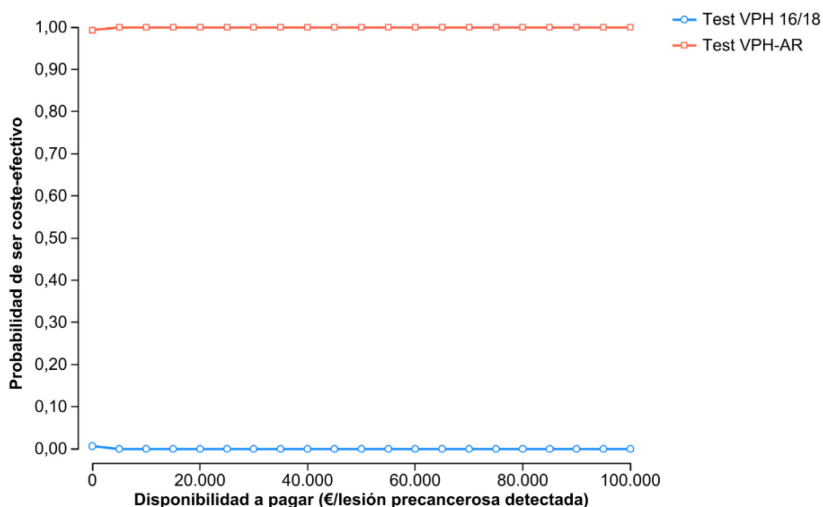
La RCEI es de -2.227,34 €/lesión precancerosa detectada. Estableciendo una disponibilidad a pagar de 25.000 €/lesión precancerosa detectada, el 100 % de simulaciones se sitúan por encima de dicho umbral (puntos rojos de la Figura 9). Manteniendo dicho umbral de eficiencia, el 99,36 % de las simulaciones se sitúan en el cuadrante superior izquierda (mayor coste y menor efectividad) y el 0,64 % de las simulaciones se sitúan en el cuadrante inferior izquierda (menor coste y menor efectividad, obteniendo una RCEI superior a 25.000 €/lesión precancerosa detectada).

Figura 9. Plano coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)



La curva de aceptabilidad (Figura 10) muestra la probabilidad o porcentaje de simulaciones en las que las estrategias analizadas presentan una RCEI inferior a una determinada disponibilidad a pagar. Como ya se ha comentado, estableciendo un umbral de 25.000 €/lesión precancerosa detectada, la probabilidad de que el programa de cribado con VPH-16/18 sea una alternativa coste-efectiva frente al cribado con VPH-AR es del 0 %, al resultar una estrategia dominada. Para disponibilidades a pagar superiores, la probabilidad de que la estrategia de cribado con VPH-16/18 sea una alternativa coste-efectiva permanece prácticamente constante.

Figura 10. Curva de aceptabilidad (análisis de sensibilidad probabilístico)



Análisis coste-efectividad: mujeres de 30 a 65 años

La Tabla 14 muestra los resultados de la evaluación económica (caso base) para la estrategia del cribado poblacional mediante el genotipado parcial (test VPH-16/18) en comparación con el test VPH-AR en mujeres entre 30 y 65 años con un horizonte temporal de 5 años (tasa de descuento del 3 %) y suponiendo un porcentaje de cobertura del 70 %. La columna *Coste* representa el coste medio por paciente para las dos estrategias, estimado en 99,29 euros para el test VPH-16/18 y 84,91 euros para el test VPH-AR (coste incremental de 14,38 euros). La columna *Efectividad* recoge la media de lesiones precancerosas detectadas, expresada en tanto por ciento, estimada en 0,8946 y 0,5430 para el test VPH-16/18 y VPH-AR, respectivamente (efectividad incremental de 0,3517). A partir de estos datos, se obtiene una RCEI de 4.087,86 €/lesión precancerosa detectada.

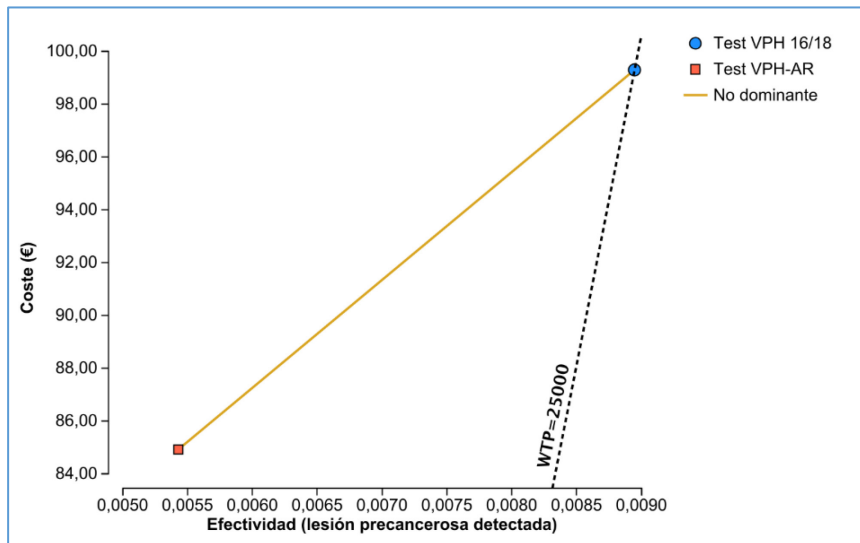
Tabla 14. Resultados del análisis coste-efectividad (caso base)

Estrategia 30 – 65 años	Coste (€)	Efectividad (Lesión precancerosa detectada, %)	RCEI €/Lesión
VPH-16/18	99,29	0,8946	4.087,86
VPH-AR	84,91	0,5430	-
Incremental	14,38	0,3517	-

La comparación de ambas estrategias, en cuanto al incremento de costes y al incremento de efectividad, se representa en la Figura 11 mediante el plano coste-efectividad, situándose ambas estrategias de cribado en el cuadrante superior derecha. Estableciendo de nuevo una disponibilidad a pagar de 25.000 €/lesión precancerosa detectada, ambas estrategias se sitúan con una

ratio coste-efectividad por debajo de dicho umbral: coste-efectividad de 11.098,26 €/lesión precancerosa detectada y 15.638,55 €/lesión precancerosa detectada para el VPH-16/18 y VPH-AR, respectivamente

Figura 11. Plano coste-efectividad



Análisis de sensibilidad

De nuevo, con objeto de validar la robustez de los resultados del modelo y tener en cuenta la incertidumbre, se han realizado análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

La Figura 12 muestra los resultados, en forma de diagrama de tornado, del impacto de las variaciones en los parámetros del modelo sobre el coste incremental. El precio del test VPH-16/18 es el parámetro que mayor variabilidad puede generar en el coste incremental, obteniendo variaciones entre 7,30 y 21,45 euros. Además, el precio del test VPH-AR y la especificidad del test VPH-AR son el segundo y el tercer parámetro que mayor variabilidad pueden generar en el coste incremental, oscilando entre 9,90 y 18,85 euros para variaciones en el precio del test VPH-AR y entre 11,58 y 16,62 euros para variaciones en la especificidad del test VPH-AR.

Y la Figura 13 muestra los resultados, en forma de diagrama de tornado, del impacto de las variaciones en los parámetros del modelo sobre la efectividad incremental. La efectividad de la colposcopia tras VPH-16/18 positivo es el parámetro que mayor variabilidad puede generar en la efectividad incremental, obteniendo variaciones entre 0,0024 y 0,0047. Además, la prevalencia del VPH-16/18 (entre los VPH positivos) y la especificidad del VPH-AR son el segundo y el tercer parámetro que mayor variabilidad pueden generar en la

efectividad incremental. Esta oscilaría entre 0,0025 y 0,0046 lesiones precancerosas detectadas si varía la prevalencia del VPH-16/18, mientras que la efectividad incremental estaría entre 0,0024 y 0,0044 lesiones precancerosas detectadas para variaciones en la especificidad del VPH-AR.

Figura 12. Diagrama de tornado (coste incremental)

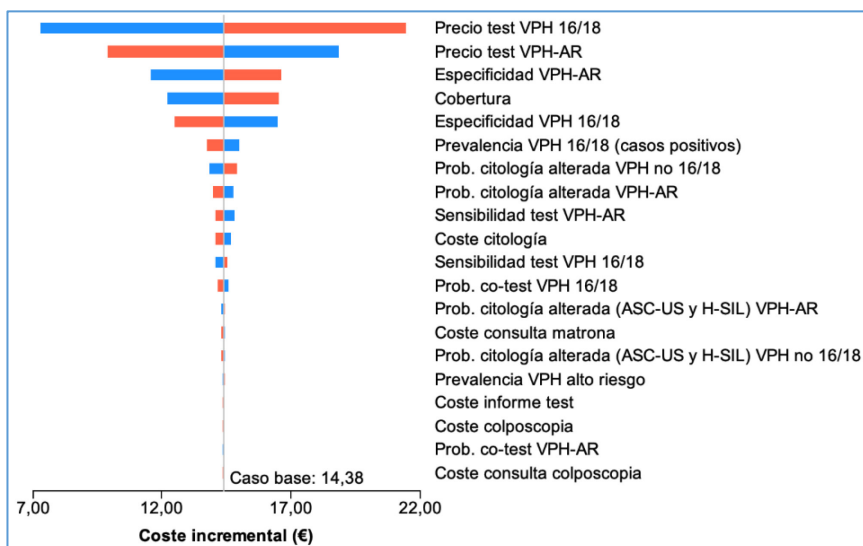
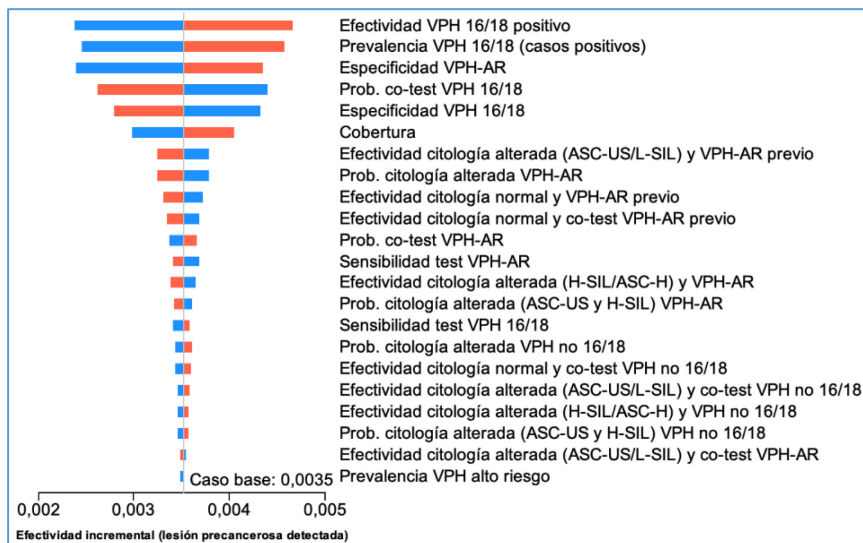
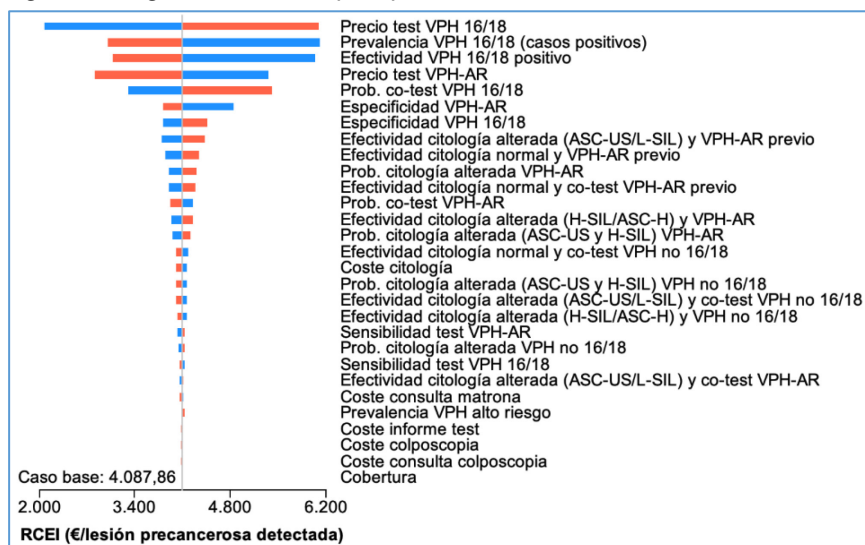


Figura 13. Diagrama de tornado (efectividad incremental)



La Figura 14 muestra el diagrama de tornado del impacto de las variaciones en las variables sobre el resultado de la RCEI. El parámetro de mayor influencia en los resultados es el precio del test VPH-16/18, obteniendo variaciones en la RCEI entre 2.075,57 y 6.100,16 euros/lesión precancerosa detectada. Además, la prevalencia del VPH-16/18 (entre los casos positivos) y la efectividad de la colposcopia tras test VPH-16/18 positivo son el segundo y tercer parámetro con mayor influencia: RCEI entre 3.002,21 y 6.116,96 euros/lesión precancerosa detectada para variaciones de la prevalencia del VPH-16/18; y RCEI entre 3.085,52 y 6.054,79 euros/lesión precancerosa detectada para variaciones en la efectividad de la colposcopia tras test VPH-16/18 positivo. El análisis de los parámetros considerados no cambia las conclusiones de los resultados del caso base.

Figura 14. Diagrama de tornado (RCEI)



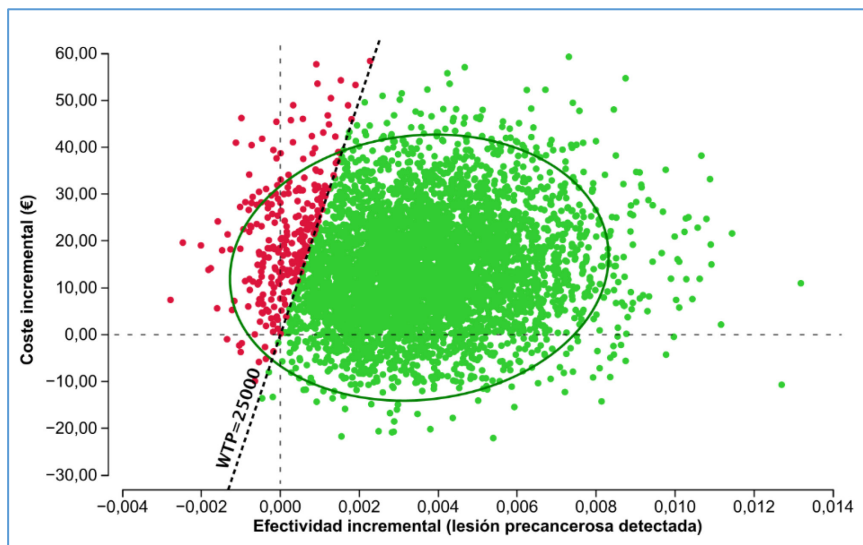
La realización de 5.000 simulaciones de Monte Carlo de segundo orden, basadas en distribuciones de probabilidad para cada una de las variables del modelo, permiten obtener posibles valores de RCEI en un intervalo de confianza del 95 %. Los resultados de este análisis de sensibilidad son similares a los obtenidos en el caso base, tal como se observa en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)

Estrategia 30 – 65 años	Coste (€) (IC 95 %)	Efectividad (Lesión) (IC 95 %)	RCEI (€/Lesión)
VPH-16/18	99,77 (99,26 – 100,29)	0,8999 (0,8936 – 0,9061)	4.073,73
VPH-AR	85,44 (85,01 – 85,87)	0,5480 (0,5448 – 0,5512)	
Incremental	14,33 (14,25 – 14,42)	0,3519 (0,3488 – 0,3549)	

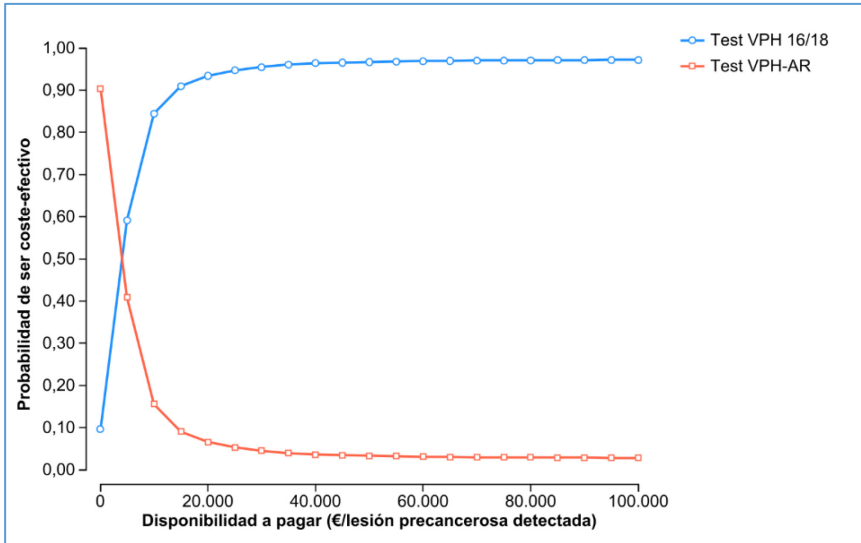
La RCEI es de 4.073,73 €/lesión precancerosa detectada. Estableciendo una disponibilidad a pagar de 25.000 €/lesión precancerosa detectada, el 94,72 % de las simulaciones se sitúan por debajo de dicho umbral (puntos verdes de la Figura 15). Manteniendo dicho umbral de eficiencia, el 3,06 % de las simulaciones se sitúan en el cuadrante superior derecha (mayor coste y mayor efectividad, resultando una RCEI superior a 25.000 €/lesión precancerosa detectada), el 2,04 % de las simulaciones se sitúan en el cuadrante superior izquierda (mayor coste y menor efectividad) y el 0,18 % de las simulaciones se sitúan en el cuadrante inferior izquierda (menor coste y menor efectividad). Por tanto, la mayoría de las simulaciones de Monte Carlo se sitúan en el cuadrante superior derecha del plano coste-efectividad, incluyendo la elipse verde el 95 % de las simulaciones.

Figura 15. Plano coste-efectividad (análisis de sensibilidad probabilístico)



La curva de aceptabilidad (Figura 16) muestra la probabilidad o porcentaje de simulaciones en las que las estrategias analizadas presentan una RCEI inferior a una determinada disponibilidad a pagar. Como ya se ha comentado, estableciendo un umbral de 25.000 €, la probabilidad de que el programa de cribado primario con el test VPH-16/18 sea una alternativa coste-efectiva frente al cribado con VPH-AR es del 94,72 %. Para disponibilidades a pagar superiores, aumenta la probabilidad de que la estrategia de cribado con el test VPH-16/18 sea una alternativa coste-efectiva: 95,46 % para un umbral de 30.000 €; 96,16 % para un umbral de 50.000 €; y 97,16 % para un umbral de 95.000 € o superior.

Figura 16. Curva de aceptabilidad (análisis de sensibilidad probabilístico)



Impacto presupuestario

En este apartado se presentan los resultados económicos del impacto presupuestario que supondría cambiar el Cribado Poblacional para la Prevención del Cáncer de Cérvix, basado en la prueba de VPH-AR, por el test VPH-16/18. Las cifras se obtienen para los dos grupos de edad con un horizonte temporal de 3 años para el primer grupo y de 5 años para el segundo.

Por un lado, se obtienen cifras en función del porcentaje de cobertura del programa de cribado y por otra en función del precio del test VPH-16/18, ya que ambas variables son las que en el análisis de sensibilidad suponían mayor variabilidad en el coste incremental entre ambas estrategias y pueden ser objeto de decisiones de política sanitaria o económica.

En la Tabla 16 se muestran resultados oscilando la cobertura entre el 50 % y el 100 %, con incrementos sucesivos de 10 puntos porcentuales. Las diferencias entre ambas estrategias disminuyen a medida que baja la cobertura poblacional, es decir, a menor cobertura, menor impacto presupuestario. Por ejemplo, con una cobertura del 100 % de las mujeres entre 25 – 29 años, el cribado poblacional con la estrategia de VPH-AR supone una inversión de 120,6 millones de euros, mientras que con la estrategia de VPH-16/18 asciende a aproximadamente 128,6 millones de euros, mostrando una diferencia en el impacto presupuestario de unos 7,97 millones de euros. En el caso del 70 % de cobertura (caso base), el impacto presupuestario supondría unos 5,5 millones de euros.

Para el grupo de edad de 30 – 65 años, con una cobertura del 100 % de la población, el cribado poblacional con la estrategia de VPH-AR supone una inversión de 1.533,65 millones de euros, mientras que con la estrategia de VPH-16/18 asciende a 1.791,36 millones de euros, mostrando una diferencia en el impacto presupuestario de unos 257,71 millones de euros. Si la cobertura baja al 70 % (caso base), el impacto presupuestario sería de 180,4 millones de euros.

Tabla 16. Impacto presupuestario (IP) del cribado poblacional de VPH-16/18 vs. VPH-AR según cobertura

Cobertura	25 – 29 años		30 – 65 años		Impacto presupuestario VPH-16/18 vs. VPH-AR		
	Coste Total VPH-AR	Coste Total VPH-16/18	Coste Total VPH-AR	Coste Total VPH-16/18	25 – 29	30 – 65	25 – 65
100	120.652.840	128.624.148	1.533.647.211	1.791.356.437	7.971.308	257.709.226	265.680.534
95	114.620.198	122.192.941	1.456.964.850	1.701.788.615	7.572.743	244.823.765	252.396.508
90	108.587.556	115.761.733	1.380.282.490	1.612.220.793	7.174.177	231.938.304	239.112.481
85	102.554.914	109.330.526	1.303.600.129	1.522.652.972	6.775.612	219.052.842	225.828.454
80	96.522.272	102.899.318	1.226.917.769	1.433.085.150	6.377.046	206.167.381	212.544.427
75	90.489.630	96.468.111	1.150.235.408	1.343.517.328	5.978.481	193.281.920	199.260.401
70	84.456.988	90.036.904	1.073.553.048	1.253.949.506	5.579.916	180.396.458	185.976.374
65	78.424.346	83.605.696	996.870.687	1.164.381.684	5.181.350	167.510.997	172.692.347
60	72.391.704	77.174.489	920.188.327	1.074.813.862	4.782.785	154.625.536	159.408.321
55	66.359.062	70.743.281	843.505.966	985.246.040	4.384.219	141.740.074	146.124.293
50	60.326.420	64.312.074	766.823.605	895.678.219	3.985.654	128.854.613	132.840.267

En segundo lugar, para cada grupo de edad se realizó un análisis de sensibilidad con distintos precios de la prueba VPH-16/18, manteniendo un precio fijo para el test VPH-AR en 36 €, la cifra utilizada para el caso base, y fijando la cobertura en el 70 % de la población susceptible de cribado. Los datos se exponen en la Tabla 17.

Coste test VPH-16/18	Impacto presupuestario VPH-16/18 vs. VPH-AR		
	25 – 29 años	30 – 65 años	25 – 65 años
30 €	539.861	- 74.864.906	-74.325.045
40 €	1.713.685	- 3.022.727 €	-1.309.042
50 €	2.931.617	70.568.057	73.499.674
60 €	4.149.548	140.644.057	144.793.605
70 €	5.367.480	212.477.450	217.844.930
80 €	6.585.412	284.319.629	290.905.041
90 €	7.803.344	356.153.021	363.956.365
100 €	9.020.375	427.986.414	437.006.789
110 €	10.238.307	499.819.806	510.058.113
120 €	11.456.239	571.661.985	583.118.224
130 €	12.674.171	643.495.377	656.169.548
140 €	13.892.102	715.328.770	729.220.872
150 €	15.110.034	787.162.162	802.272.196
160 €	16.327.966	858.995.554	875.323.520
170 €	17.545.898	930.837.733	948.383.631
180 €	18.762.929	1.002.671.126	1.021.434.055
190 €	19.980.861	1.074.504.518	1.094.485.379
200 €	21.198.793	1.146.337.910	1.167.536.703
210 €	22.416.725	1.218.180.089	1.240.596.814
220 €	23.634.656	1.290.013.482	1.313.648.138
230 €	24.852.588	1.361.846.874	1.386.699.462
240 €	26.070.520	1.433.680.266	1.459.750.786
250 €	27.287.551	1.505.522.446	1.532.809.997

Este tipo de análisis es fundamental para la toma de decisiones en salud pública, ya que permite maximizar la eficiencia en la estrategia de cribado, pudiendo conocer los umbrales de precios críticos a los cuales el cribado con el test VPH-16/18, frente al cribado con el test VPH-AR, deja de ser una opción rentable respecto al beneficio que aporta.

El análisis muestra que existe una sensibilidad al precio en el impacto presupuestario con el test de VPH-16/18, de manera que por cada 10€ de aumento en el precio del mismo se observa un aumento constante en el impacto presupuestario.

Respecto al presupuesto estimado del cribado con VPH-AR en mujeres de 25 – 29 años, por cada 10 € de aumento del precio del test VPH-16/18, aumenta el impacto presupuestario respecto a VPH-AR en ~1,2 millones de euros, de manera que, en todos los posibles escenarios contemplados, emplear

el test VPH-16/18 genera un impacto presupuestario adicional, es decir, es positivo respecto a la estrategia de referencia VPH-AR.

En el grupo de edad de 30 – 65 años, con precios del test VPH-16/18 inferiores a 40 €, el impacto presupuestario es negativo, es decir, el cribado con el test VPH-16/18 ahorraría costes respecto al cribado con el test VPH-AR, pero si el coste supera ese umbral la estrategia de cribado con VPH-16/18 resulta más costosa, aproximadamente 71 millones de euros más por cada 10 € de aumento del precio del test VPH-16/18.

Pero no solo el incremento de costes debe tenerse en cuenta, a la eficiencia económica debe añadirse la eficiencia clínica, es decir, cuántas lesiones adicionales podrían detectarse cambiando la prueba por otra que permita el genotipado parcial de los virus más oncogénicos. En la siguiente tabla se muestra una comparativa entre ambos test, por grupos de población, que permite contextualizar todos los aspectos.

Cobertura 70 % de la población	25 a 29 años		30 a 65 años	
	VPH-AR	VPH-16/18	VPH-AR	VPH-16/18
Coste medio por persona (€)	65,68	70,02	85,52	99,89
Coste total estimado (millones de €)	84,46	90,03	1073,6	1253,9
Test VPH realizados	83,718	83,718	8.786,959	8.786,959
Citologías realizadas	900,171	900,171	1.689,205	364,318
Co-test realizados	67,624	88,202	1.309,674	1.149,094
Colposcopias realizadas	89,936	80,070	570,532	527,973
Lesiones CIN2+ /H-SIL detectadas	12,453	10,075	68,158	111,856
Rendimiento (Lesiones/1000 colposcopias)	138,5	125,8	119,5	211,9
Coste por lesión detectada	6,782	8,937	15,751	11,210

Respecto al grupo de mujeres de 25 – 29 años, el cribado con el test VPH-AR supone menor coste medio y total y, además, detecta más lesiones precancerosas, aunque a costa de realizar más colposcopias, por tener más falsos positivos. El test VPH-16/18 reduce intervenciones invasivas, pero a un mayor coste por caso detectado.

En cuanto al grupo de mujeres de 30-65 años, el cribado con el VPH-16/18 supone un mayor coste total y medio, como ya se ha comentado anteriormente, pero detecta un 64 % más de lesiones, lo que supone alrededor de 43.500 casos. El coste por lesión detectada es significativamente menor, sugiriendo una mayor eficiencia asignativa de recursos sanitarios en esta franja de edad. También se reducen las colposcopias innecesarias, lo cual tiene implicaciones clínicas y emocionales en la población cribada.

Aspectos económicos

Este informe presenta un análisis económico propio, cuyo modelo conceptual y metodología se han detallado en los apartados de metodología y resultados.

Estudios en marcha

El diseño metodológico de este informe se centró en la identificación de evidencia de alto nivel, como revisiones sistemáticas y metaanálisis. No obstante, aunque la estrategia de búsqueda se optimizó para este fin, durante el proceso de cribado se valoró la inclusión de otros diseños de estudio que pudieran aportar información relevante. A pesar de esta flexibilidad en la selección, el alcance del proyecto no contemplaba la búsqueda activa y prospectiva de ensayos clínicos en registros como clinicaltrials.gov, ya que la evidencia primaria no publicada quedaba fuera del marco del estudio.

Discusión

La prevención secundaria del cáncer de cuello de útero (CCU) se ha fundamentado, durante más de 50 años, en la citología cervical como método de detección de las lesiones precursoras o del CCU en fase inicial, y la colposcopia y biopsia como métodos de diagnóstico para evaluar los resultados anormales de la citología (15). La evidencia científica confirmando al VPH como el responsable del CCU y de sus lesiones precursoras modificó el enfoque de esta enfermedad acarreando cambios en su prevención.

En los últimos años, se ha demostrado que, el cribado primario con una prueba VPH tiene mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones premalignas y mejor rendimiento en la prevención del CCU. Estas pruebas constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años (15). También presentan la ventaja de incrementar sustancialmente la detección de adenocarcinoma cervical y sus lesiones precancerosas en comparación con la citología. En mujeres más jóvenes, menores de 30 años, no estarían indicadas dada la elevada prevalencia de infecciones VPH transitorias, que implicaría un importante riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. La citología cervical quedaría limitada a las mujeres entre 25 y 30 – 35 años en los programas de cribado.

Además, es conocido que el cribado primario con prueba VPH ofrece una mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico de lesiones escamosas premalignas y lesiones glandulares, pero presenta una menor especificidad. Por ello se necesita una prueba de triaje que permita estratificar el riesgo de la lesión premaligna. De lo contrario, la realización de colposcopia a todas las mujeres VPH positivas sin una selección previa conllevaría un gran riesgo de sobrediagnóstico, sobretratamiento y sobre coste (5,6).

El objetivo concreto del informe es el de valorar la eficacia y el coste-efectividad de incluir el genotipado parcial para los tipos 16 y 18 del VPH en la estrategia de cribado poblacional de cáncer de cérvix. La justificación clínica es que estos dos genotipos son responsables de aproximadamente el 70 % de los cánceres cervicales invasores y confieren un riesgo de desarrollar lesiones de alto grado (H-SIL/CIN3+) significativamente superior al del resto de genotipos de alto riesgo. Los resultados de nuestro metaanálisis indican que, desde una perspectiva puramente técnica, las pruebas con genotipado parcial (VPH-16/18) y las pruebas genéricas (VPH-AR) presentan un rendimiento diagnóstico general muy similar, sin diferencias estadísticamente significativas en sensibilidad o especificidad agregadas. No obstante, al proyectar estos datos a nivel poblacional, la prueba VPH-16/18 demuestra una ligera superioridad, con un mayor valor predictivo positivo (VPP) y una

reducción en el número de falsos positivos. Esta mejora, aunque modesta en términos porcentuales, se traduce en un impacto clínico considerable: la detección de aproximadamente 20.000 lesiones CIN2+/H-SIL adicionales y la prevención de casi 110.000 colposcopias innecesarias en el total de la población diana española.

La transición desde un cribado basado en citología hacia uno fundamentado en la detección molecular del VPH representa un cambio de paradigma en la prevención secundaria de esta patología, impulsado por la mayor sensibilidad de las pruebas de VPH. Sin embargo, esta alta sensibilidad se contrapone a una menor especificidad, dado que la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias e irrelevantes desde el punto de vista oncológico. Este hecho genera la necesidad clínica de implementar una prueba de triaje eficiente que permita estratificar el riesgo de las mujeres VPH positivas y evite una sobrecarga de derivaciones a colposcopia, con el consiguiente riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento.

Actualmente, las guías de cribado europeas estipulan que las técnicas de detección de ADN del VPH deben cumplir los criterios de validación (73) o garantizar, mediante estudios longitudinales apropiados su eficacia para la detección de H-SIL/CIN2+ así como la seguridad del intervalo de cribado en mujeres con pruebas negativas (30). Las dos técnicas de detección consideradas como gold estándar por su eficacia demostrada en grandes ensayos clínicos han sido la HC2 y GP 5+/6+ PCR, usadas además para evaluar la idoneidad de nuevas técnicas candidatas a pruebas de ADN del VPH para el cribado primario, que han de demostrar su no inferioridad cuando se comparan con el gold estándar en el cribado primario.

No obstante, diversos son los estudios que han comunicado tasas no despreciables de falsos negativos de la prueba HC2 que, en comprobaciones posteriores con otras técnicas, resultaron ser positivos. Como ejemplos, el estudio de Gilham *et al.* (74), que mostró un 26 % de falsos negativos en CCU con la técnica HC2, o el de Shiffman *et al.* (75), estudio de cribado con co-test con HC2 en el que se incluyeron más de un millón de mujeres, y con un 23 % de resultados negativos en 1.137 casos de CCU y un 16 % de falsos negativos en 10.999 casos de H-SIL/CIN3. Se ha demostrado que durante la oncogénesis puede haber una delección de la región L1/E1 viral, que puede impedir que las pruebas de ADN que tienen como diana L1/E1 detecten la lesión, aunque también, según estudios recientes, sabemos qué parte de esos falsos negativos si serían verdaderos debido a la vía carcinogénica independiente de VPH que presentan algunos tipos concretos de cáncer cervical, sobre todo adenocarcinomas (76,77).

La estrategia mundial para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública, adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2020, recomienda un enfoque integral para la prevención y el control del cáncer de cuello uterino. Considera que la vacunación frente al VPH no

reemplaza la detección del cáncer de cuello uterino, necesitándose programas de detección para identificar y tratar el cáncer y las lesiones preneoplásicas, que consideran deben comenzar a partir de los 30 años en la población general de mujeres, con screening regular con una prueba de VPH validada cada 5 a 10 años (18).

Recientemente, Arbyn *et al.* (36) en 2024, han propuesto una definición de criterios actualizados para las pruebas de ADN de VPH que se utilizarán como "pruebas comparadoras de segunda generación" en la validación de nuevos ensayos de VPH para el cribado de cáncer cervical. Los autores señalan que las pruebas comparadoras de primera generación (HC2 y GP5+/6+ PCR-EIA) se basaban en tecnologías que ya no están en uso generalizado. Es por esto que los nuevos criterios son más estrictos e incluyen:

- Cobertura de genotipos de VPH: deben detectar preferentemente solo los 12 genotipos de VPH clasificados como carcinógenos por la IARC (grupo I). Se prefiere que no incluyan genotipos no carcinógenos, a menos que estos se puedan identificar por separado.
- Criterios de validación clínica: deben haber demostrado consistentemente una sensibilidad no inferior (benchmark $\geq 0,95$) para la detección de CIN2+ y CIN3+ y una especificidad no inferior (benchmark $\geq 0,98$) para \leq CIN1 en comparación con una de las pruebas comparadoras de primera generación, en al menos tres estudios independientes publicados. Al menos uno de estos estudios debe abordar la reproducibilidad intra e interlaboratorio.
- Medio de almacenamiento: la validación está restringida a los medios de almacenamiento utilizados en los estudios de validación.

Los metaanálisis más recientes han permitido identificar cuatro ensayos que satisfacen íntegramente los nuevos requisitos y, por tanto, pueden considerarse pruebas comparadoras de segunda generación: RealTime High-Risk HPV Test (Abbott), Cobas 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems), Onclarity HPV Assay (BD Diagnostics) y Anyplex II HPV-HR Detection (Seegene). Asimismo, los autores recomiendan que los futuros ensayos destinados al cribado primario del VPH excluyan el genotipo HPV 66, atendiendo a su reclasificación progresiva de carcinógeno a posiblemente carcinógeno y, finalmente, a no atribuible al cáncer (36).

Tener más pruebas de VPH validadas clínicamente es una prioridad de salud pública para fomentar la competencia y la configuración del mercado, lo que podría llevar a tecnologías de prueba robustas, asequibles y fáciles de usar en diversas condiciones. Esto es crucial para alcanzar el objetivo de la OMS de una cobertura de cribado de cáncer de cuello uterino del 70 %, junto con otros objetivos de eliminación.

La evidencia actual sobre evaluaciones económicas como la realizada en este informe es escasa, únicamente se han seleccionado tres artículos (78-80) que realizan una comparación directa entre VPH-AR frente VPH-16/18, ya que es más habitual la comparación de este frente al genotipado extendido. Por otro lado, otros estudios más actuales tampoco se han considerado porque ya analizan a mujeres que están vacunadas y esa situación aún no está totalmente generalizada en España.

Como variable de efectividad se ha tomado el número de lesiones CIN2+/H-SIL tras realización de colposcopias, ya que son las lesiones importantes desde la perspectiva clínica, al igual que otra de las evaluaciones económicas publicadas (79).

El cribado primario con el test VPH-AR proporciona un punto de partida amplio para evaluar riesgos, pero incluye casos con menor probabilidad de lesión grave (CIN2+/H-SIL), es decir, induce más pruebas de seguimiento (colposcopias), generando una mayor demanda de estas pruebas. Es muy útil para el cribado poblacional, pero puede aumentar la carga de servicios médicos (citologías, colposcopias).

En las mujeres de 25 – 29 años la estrategia basada en el genotipado VPH-16/18 reduce el número de colposcopias, pero a costa de detectar menos lesiones CIN2+/H-SIL. Esta menor capacidad diagnóstica eleva el coste por caso identificado y hace que, desde la perspectiva económica, el algoritmo sustentado en VPH-AR resulte claramente dominante. La evaluación incluida en este informe corrobora este resultado: la secuencia citología ASC-US → VPH-AR presenta un coste medio inferior (65,13 € frente a 69,25 €) y un mayor rendimiento en la detección de lesiones que la alternativa con VPH-16/18. Ello se explica, previsiblemente, por la alta prevalencia de infecciones transitorias en estas cohortes jóvenes, donde una prueba menos específica, pero también menos costosa, ofrece la opción más eficiente, circunstancia especialmente relevante en escenarios de restricción presupuestaria. Sin embargo, en el grupo de edad de 30 – 65 años. En la cohorte de 30 – 65 años, el cribado primario con genotipado parcial VPH-16/18 demuestra una clara ventaja clínica y económica frente al algoritmo basado en VPH-AR. Aunque el coste medio por mujer es superior (99,29 € frente a 84,91 €), la estrategia VPH-16/18 incrementa un 64 % la detección de lesiones CIN2+/H-SIL y evita más de 42.500 colposcopias innecesarias, identificando al mismo tiempo más de 43.500 lesiones graves adicionales. El coste incremental por cada lesión precancerosa detectada se sitúa en 4.088 €, muy por debajo del umbral de aceptabilidad en España (~25.000 €/AVAC), y el análisis de sensibilidad probabilístico asigna a esta opción una probabilidad de coste-efectividad del 94,7 %. En conjunto, estos resultados confirman que, para mujeres de 30 a 65 años, el uso del test VPH-16/18 constituye la alternativa más eficiente tanto desde la perspectiva sanitaria como presupuestaria.

El cribado poblacional primario con el test VPH-16/18 prioriza los casos de alto riesgo, permitiendo un abordaje clínico más intenso cuando se requiere. El inicio del cribado con este test disminuye la cantidad de colposcopias innecesarias (menos falsos positivos), permitiendo un uso más eficiente de los recursos sanitarios. Este resultado es coincidente con los de las evaluaciones económicas de otros autores (78-80), si bien el horizonte temporal de esos trabajos es mucho más amplio, al considerar todo el periodo de los 30 a los 65 años.

Ambos tipos de secuencia de cribado tienen un papel esencial para la detección de casos en la prevención del cáncer cervical uterino, pero, en términos de eficacia diagnóstica y prevención, el test de VPH-16/18 es más selectivo y preciso, reduciendo pruebas innecesarias y enfocándose en los casos de mayor riesgo.

Es evidente que la cobertura del cribado influirá directamente en el número de casos detectados, en el impacto presupuestario y en el coste por caso detectado, así como que todas las mujeres cumplan con las visitas programadas, la realización de co-test al año o dos años, así como con las recomendaciones de colposcopia y biopsias.

Por otro lado, como se ha mostrado en los resultados del análisis del impacto presupuestario, controlar el precio/coste del test VPH-16/18 es importante para garantizar la sostenibilidad presupuestaria del programa de cribado. Si el precio del test VPH-16/18 se igualase al de VPH-AR, cuestión que mantienen las evaluaciones económicas comentadas, realizadas en EE.UU., y Tailandia (78-80), el cribado primario con genotipado parcial sería la estrategia dominante al ser más barata y detectar más lesiones. En nuestro informe, y desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, la implementación de la tecnología con genotipado tiene un impacto presupuestario significativo, que se estima en aproximadamente 180,4 millones de euros adicionales en un horizonte de cinco años para el grupo de 30 – 65 años (con una cobertura del 70 %). Sin embargo, el análisis de sensibilidad univariante identifica el precio del test VPH-16/18 como el parámetro de mayor influencia en el coste. De forma crítica, el modelo demuestra que si el precio de la prueba VPH-16/18 se situara por debajo de los 40 €, la estrategia no solo sería coste-efectiva, sino que además generaría un ahorro de costes para el sistema. Este hallazgo subraya la importancia de establecer estrategias de negociación centralizada con los proveedores para garantizar la sostenibilidad del programa de cribado.

La incorporación del genotipado parcial para VPH-16 y 18 en la prueba primaria de VPH-AR ofrecería beneficios adicionales cruciales en comparación con las pruebas de VPH que no realizan esta diferenciación:

- Mejora en la estratificación del riesgo: la principal ventaja radica en la capacidad de identificar de forma inmediata al subgrupo de mujeres con el riesgo absoluto más elevado de presentar o desarrollar CIN3+ y cáncer invasor. El riesgo acumulado de desarrollar enfermedad cervical

grave a 10 años es marcadamente superior en mujeres VPH-16/18 positivas en comparación con aquellas infectadas por otros tipos de VPH-AR (81). Las guías de manejo clínico basadas en el riesgo, como las de la ASCCP 2019, consideran el estado VPH-16/18 como un determinante fundamental para la estimación del riesgo inmediato y a 5 años de CIN3+, guiando las decisiones terapéuticas. Por ejemplo, un resultado de VPH-16 positivo con citología de alto grado (H-SIL) se asocia a un riesgo inmediato de CIN3+ cercano al 60 % (15).

- Optimización del Manejo Clínico y triaje (Reducción de Colposcopias Innecesarias): el genotipado permite implementar algoritmos de manejo clínico estratificados por riesgo:
 - Mujeres VPH-16/18 Positivas: dada su alta probabilidad de lesión subyacente o de progresión rápida, la recomendación en la mayoría de las guías actuales es la derivación directa e inmediata a colposcopia, independientemente del resultado de una eventual citología refleja. Esto asegura una evaluación diagnóstica prioritaria para el grupo de mayor riesgo (72).
 - Mujeres VPH-AR Positivas (no 16/18): este grupo presenta un riesgo significativamente menor a corto plazo. El manejo recomendado suele implicar una prueba de triaje secundaria, como la citología réflex, o la repetición de la prueba de VPH al cabo de 12 – 24 meses para evaluar la persistencia de la infección (82). La colposcopia se reserva para aquellas con resultado de triaje anormal (citología alterada o persistencia viral).

Esta gestión diferenciada, reservando la colposcopia inmediata para el grupo de VPH-16/18 positivo y aplicando un seguimiento más conservador al resto de VPH-AR positivas con bajo riesgo citológico o virológico inicial, permite reducir sustancialmente el número total de colposcopias realizadas en comparación con estrategias que derivan a todas las mujeres VPH positivas indiscriminadamente. El genotipado actúa, en esencia, como una herramienta de triaje intrínseca y eficiente, estratificando el riesgo desde el primer momento para el grupo que requiere acción más urgente (68). Aporta mayor eficiencia del programa de cribado puesto que focaliza los recursos diagnósticos (colposcopia, biopsia) en la población de mayor riesgo (VPH-16/18+) y optimiza el uso de los mismos. Combinado con la posibilidad de extender los intervalos de cribado a 5 años para las mujeres VPH negativas gracias al alto VPN de la prueba (83), la estrategia de VPH primario con genotipado mejora la eficiencia global del programa. Diversos estudios de coste-efectividad, incluyendo análisis en contextos europeos y latinoamericanos, sugieren que, a pesar de un posible mayor coste inicial de la prueba, la reducción de seguimientos, colposcopias innecesarias y el potencial tratamiento de lesiones en fases más tempranas, hacen de esta

estrategia una opción coste-efectiva a largo plazo. En este sentido un estudio colombiano reportó ahorros del 30,7 % por ciclo de cribado al comparar VPH con genotipado y citología refleja frente a citología convencional (84).

Aunque no forma parte de los objetivos de este informe, recientemente en un estudio de Singapur (85) publicado por Chua B *et al.*, en 2023, se presenta un análisis de coste-efectividad que compara dos estrategias de detección de cáncer de cuello uterino en Singapur: la genotipificación extendida del VPH (XGT) versus la genotipificación parcial (PGT). El estudio evalúa el uso de recursos, los costes y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) asociados con cada método a través de un modelo de simulación. Su propósito principal es determinar si la genotipificación extendida, que identifica más genotipos de alto riesgo del VPH individualmente, podría ser una alternativa rentable y con menor uso de recursos en comparación con el método actual de genotipificación parcial utilizado en el programa de detección de Singapur, considerando un ciclo de cribado de cinco años y los resultados a largo plazo para mujeres con lesiones precancerosas o cancerosas. En el análisis de base, el uso de la genotipificación extendida (XGT) resultó en menos colposcopias, consultas clínicas y pruebas de citología, aunque con un ligero aumento en las pruebas de VPH, y generó más años de vida ajustados por calidad (AVAC) a un coste adicional, lo que resultó en una razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de SGD 16.370/AVAC. El estudio concluyó que la XGT es una estrategia rentable y basada en el riesgo en comparación con la genotipificación parcial (PGT) para el cribado primario de cáncer cervical en Singapur.

Para concluir, los resultados de este informe deben interpretarse a la luz de los estándares internacionales más recientes para la validación de pruebas de VPH. En 2024, Arbyn *et al.*, definieron los requisitos que deben cumplir las «pruebas comparadoras de segunda generación», incorporando umbrales más exigentes de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad intra- e interlaboratorio. Las cuatro plataformas incluidas en nuestro metaanálisis, Abbott RealTime, Roche Cobas 4800, BD Onclarity y Seegene Anyplex II, satisfacen plenamente estos criterios reforzados, lo que refuerza la solidez metodológica de la evidencia empleada en este informe. Con esta base de evidencia, parece razonable un abordaje de cribado estratificado por grupos etarios. Para las mujeres de 25 – 29 años resulta más eficiente mantener el algoritmo basado en VPH-AR, mientras que en la franja de 30 – 65 años el cribado primario con genotipado parcial VPH-16/18 ofrece la mejor combinación de eficacia clínica y eficiencia económica. La identificación inmediata de los genotipos de mayor riesgo permite concentrar la derivación a colposcopia en las mujeres con probabilidad verdaderamente elevada de lesión precursora, disminuyendo pruebas innecesarias, ansiedad asociada y sobrecarga asistencial. Este enfoque graduado se alinea con los principios de los programas de salud pública contemporáneos, centrados en el riesgo y orientados a la optimización de recursos

Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Además, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, mayor probabilidad de ser citados y de ser publicados repetidamente, lo que origina sesgos a favor del idioma inglés, sesgos de citación y de publicación múltiple. De este modo, de existir un sesgo de publicación, se estarían sobreestimando los parámetros de la prueba.

Después de haber localizado los estudios, todavía se pueden introducir sesgos al establecer los criterios de inclusión para el informe, favoreciendo la entrada de estudios con hallazgos positivos. En esta revisión se incluyeron todos los estudios con criterios básicos de inclusión establecidos con anterioridad a la lectura de los trabajos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte del investigador.

Además, la especificidad de la estrategia de búsqueda puede constituir una limitación, pues se centró en revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes de ETS y no en la localización de estudios primarios. Esta aproximación metodológica implica que, muy probablemente, no se haya recuperado la totalidad de la evidencia disponible proveniente de otro tipo de estudios primarios, incluyendo ECAs.

En segundo término, las proyecciones económicas, por su parte, se basan en costes unitarios y tasas de descuento que, aun actualizadas, podrían variar entre comunidades autónomas y evolucionar a corto plazo debido a la dinámica de precios de los reactivos.

En tercer lugar, los modelos de coste-efectividad utilizaron supuestos sobre la historia natural de la infección y la progresión de las lesiones (p. ej., tasas de regresión de CIN2), así como sobre la adhesión de las mujeres a los intervalos de seguimiento. Aunque se realizaron análisis de sensibilidad, dichos supuestos podrían no reflejar con exactitud la práctica clínica real, especialmente en poblaciones vulnerables con menor acceso a los servicios preventivos.

Asimismo, la evaluación se centró en la comparación entre la prueba VPH-16/18 y el test VPH-AR en la detección de lesiones CIN2+/H-SIL y no se valoró el impacto potencial de la vacunación universal frente al VPH en la incidencia de lesiones de alto grado, factor que reducirá progresivamente

la carga de enfermedad y, por ende, la eficiencia relativa de los distintos métodos de cribado.

Por último, la inexistencia de estudios a largo plazo que comparen directamente los intervalos de cribado y los desenlaces finales (cáncer invasor y mortalidad) introduce un grado adicional de incertidumbre.

En consecuencia, las recomendaciones derivadas del presente informe deben ser consideradas a la luz de estas limitaciones y revisadas periódicamente conforme aparezca nueva evidencia, se actualicen los precios de las pruebas y se consoliden los datos de efectividad en condiciones reales de práctica clínica.

Lagunas de conocimiento

A pesar del volumen creciente de publicaciones sobre el cribado primario de cáncer de cuello uterino basado en la detección del VPH, persisten áreas relevantes donde la evidencia es insuficiente, inconsistente o inexistente. Identificar estas lagunas resulta esencial para orientar futuras agendas de investigación y optimizar la toma de decisiones en salud pública.

En segundo lugar, con respecto al impacto de la vacunación frente al VPH sobre la estrategia de cribado, existe escasa evidencia acerca de cómo la cobertura vacunal creciente, con diferentes esquemas y generaciones de vacunas, modificará la prevalencia de genotipos oncogénicos y, con ello, la eficiencia de las pruebas actuales.

En tercer lugar, no se dispone de modelos dinámicos que integren simultáneamente tasas de vacunación, cambios de genotipo (“*type-replacement*”) y la evolución de la historia natural de la infección.

En cuarto lugar, la evidencia es escasa en poblaciones infra atendidas como mujeres con baja participación en los programas de cribado, residentes en zonas rurales, inmigrantes recientes o con barreras socioeconómicas.

En quinto lugar, se requieren análisis de aceptabilidad y coste-efectividad de estrategias de autotoma de muestras y de circuitos comunitarios que incluyan genotipado parcial.

En sexto lugar, se desconoce el valor añadido de biomarcadores emergentes. Aunque se han descrito pruebas basadas en metilación de ADN, transcritos de ARNm E6/E7 y sobreexpresión de p16/Ki-67, los datos comparativos con genotipado parcial son preliminares y heterogéneos y se desconoce la posición óptima de estos biomarcadores como triaje o como sustitutos de la citología en mujeres positivas para VPH-No-16/18.

Por último, la potencial integración de algoritmos de IA para lectura de citologías o clasificación de imágenes colposcópicas no ha sido analizada en combinación con el cribado primario de VPH-16/18. Se desconocen las implicaciones éticas, de seguridad y de coste-utilidad de dichas tecnologías en el contexto del programa nacional.

Abordar estas lagunas mediante estudios bien diseñados, ensayos pragmáticos, cohortes poblacionales y modelos económicos contextualizados, permitirá refinar las recomendaciones, asegurar la eficiencia del programa de cribado y contribuir al objetivo de la OMS de eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública.

Conclusiones

- Respecto a la equivalencia técnica, ambas pruebas presentan un rendimiento diagnóstico elevado y similar. No hay diferencias estadísticamente significativas en sensibilidad o especificidad.
- La ventaja clínica del test VPH-16/18 es que detecta más casos de lesiones CIN2+/H-SIL. Reduce los falsos positivos y colposcopias innecesarias y mejora la estratificación del riesgo.
- El análisis coste-efectividad muestra que el cribado poblacional en mujeres de 30 – 65 supone mayor coste total, pero el coste incremental por caso adicional detectado está bastante por debajo de la disponibilidad a pagar fijada en España. Se considera una opción coste-efectiva.
- En mujeres de 25 – 29 años se recomienda continuar con citología + Test VPH-AR por ser una estrategia dominante tras calcular el coste-efectividad.
- En mujeres de 30 – 65 años se recomienda priorizar el genotipado parcial con VPH-16/18 por su mayor rendimiento clínico y eficiencia a largo plazo.
- En cuanto a la sostenibilidad del sistema y de cara a la adopción de políticas públicas, el coste del test VPH-16/18 debería negociarse para garantizar la viabilidad presupuestaria del programa de cribado. El análisis de sensibilidad demuestra que para un coste menor de 40 € esta estrategia constituiría una alternativa de ahorro de costes.

Referencias

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cáncer de cérvix [Internet]. Madrid (ES): SEOM; 2023. [citado 15 de abril de 2024]. URL: <https://seom.org/174-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-cervix>
2. Granados R, Tellez-Safina H, Solis I, Mateos F, Rodriguez-Barbero JM, Aramburu JA, et al., Cervical cancer screening cotesting with cytology and MRNA HPV E6/E7 yields high rates of CIN2+ lesions in young women. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(12):1065-72. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.23821>
3. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quirós B, Salmeron J, Shin HR, et al., Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* 2015;136(1):98-107. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.28963>
4. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *CytoJournal.* 2022;19:28. doi: https://doi.org/10.25259/cmas_03_07_2021
5. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al., Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):663-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70145-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70145-0)
6. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al., Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet.* 2014;383(9916):524-32. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 28 de enero de 2025]. Lyon (FR): IARC, 2025. URL: <https://gco.iarc.fr/>
8. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al., Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191-203. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
9. H Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) [Internet]. [s.l.]: REDECAN, 2020.[citado 28 de enero de 2025]. URL: <https://redecan.org/es>
10. Cervantes-Amat M, López-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B. The end of the decline in cervical cancer mortality in Spain: trends across the period 1981–2012. *BMC Cancer.* 2015;15:287. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1306-x>

11. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al., Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med.* 2017;98:5-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.029>
12. Health Information and Quality Authority (HIQA). HTA of HPV testing for cervical cancer screening. Dublin (IRL): HIQA, 2017. [Internet]. [citado 28 de enero de 2025]. URL: <https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/hta-hpv-testing-cervical-cancer-screening>
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: Recommendations Report [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2019 [citado 28 de enero de 2025]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543306/>
14. Fisterra. Guía: Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad [Internet]. [s.l.]: Fisterra, 2010. [citado 28 de enero de 2025]. URL: <https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/pruebas-diagnosticas-sensibilidad-especificidad/>
15. Torné A, Centeno C, Coronado Martín P, quilez C, Fuente J, de Sanjose S, et al., AEPCC-guía: prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. [s.l.]: AEPCC; 2022. [citado 28 de enero de 2025]. URL: https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/05/AEPCC-Guia_Prevenccion-cancer-cervix_2022_v05.pdf
16. Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al., European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015;1:22-31. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp471>
17. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (MSCBS) [España]. Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. (BOE núm. 101, de 27 de abril de 2019 Sec 1, página 43018) [Internet]. Madrid (ES): MSCBS; 2019. [citado 28 de enero de 2025]. URL: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2019-6277>
18. World Health Organization (WHO). Cervical Cancer Elimination Initiative [Internet]. [citado 29 de enero de 2025]. [s.l.]: WHO; 2025. [citado 28 de enero de 2025]. URL: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>

19. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al., The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):205-42. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.LGT200570>
20. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs [Internet]. [s.l.]: WHO; 2014. [citado 30 de enero de 2025]. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014>
21. Herrington C, Kim K, Kong C, Longacre T, McCluggage W, Mikami Y, et al., Tumours of the Uterine Cervix. In: Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours. 5th ed. [Internet]. Lyon (FR): IARC publications; 2020. [citado 30 de enero de 2025]. URL: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>
22. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, et al., Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):178-82. doi: <https://doi.org/10.1097/LGT.000000000000103>
23. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, Khan MJ, Perkins RB, Smith KM, et al., ASCCP Colposcopy Standards: Risk-Based Colposcopy Practice. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):230-4. doi: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000334>
24. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes [Internet]. Boston (MA): Springer International Publishing; 2015 [citado 31 de enero de 2025]. URL: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-11074-5>
25. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, et al., Practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(3):331-5. doi: <https://doi.org/10.5858/134.3.331>
26. Tworek JA, Henry MR, Blond B, Jones BA. College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference on good laboratory practices in gynecologic cytology: background, rationale, and organization. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(2):158-63. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0111-CC>

27. Tambouret RH. The evolution of the Papanicolaou smear. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):3-9. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318282b982>
28. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004;8(20):iii, 1-78. doi: <https://doi.org/10.3310/hta8200>
29. de Bekker-Grob EW, de Kok IMCM, Bulten J, van Rosmalen J, Vedder JEM, Arbyn M, et al., Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control CCC.* 2012;23(8):1323-31. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0011-1>
30. Arbyn M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, et al., Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;21(9):817-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.015/>
31. Del Pino M, Alonso I, Rodriguez-Trujillo A, Bernal S, Geraets D, Guimerà N, et al., Comparison of the analytical and clinical performance of five tests for the detection of human papillomavirus genital infection. *J Virol Methods.* 2017;248:238-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.07.009>
32. Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, Hazenberg HLCM, van Beek J, de Wild C, et al., HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, Cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer.* 2016;16(1):922. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2961-2>
33. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol.* 2019;8(5):284-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2019.06.00>
34. Cuschieri K, Cubie H, Graham C, Rowan J, Hardie A, Horne A, et al., Clinical performance of RNA and DNA based HPV testing in a colposcopy setting: Influence of assay target, cut off and age. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2014;59(2):104-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.12.00>
35. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and VPH-16 or VPH-18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):880-90. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70188-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70188-7)
36. Arbyn M, Cuschieri K, Bonde J, Schuurman R, Cocuzza C, Broeck DV, et al., Criteria for second generation comparator tests in validation of novel HPV DNA tests for use in cervical cancer screening. *J Med Virol.* 2024;96(9):e29881. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.29881>

37. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clínica*. 2010;135(11):507-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de septiembre de 2017;358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
39. Grupo de trabajo de Cribado de Cáncer de Cérvix de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento de consenso sobre la modificación del Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix [Internet]. Adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas. [Madrid (ES)]; Ministerio de Sanidad; 2023. [citado 31 de enero de 2025]. URL: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoCancer/cancerCervix/docs/DocumentoconsensomodificacionCervix.pdf>
40. 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. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2>
41. Hernández-Aguado JJ, de La Fuente-Valero J, Ramírez Mena M, Ortega-Medina L, Vidart Aragón JA, Galán JC. Comparative pilot study about HPV test with partial genotyping in primary screening versus other strategies for cervical cancer population screening, CRYGEN 16/18 study. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed*. 2023;41(5):262-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.08.001>
42. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al., Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012;84(6):947-56. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.23282>
43. World Health Organization (WHO). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. [s.l.]: WHO; 2021. [citado 31 de enero de 2025]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
44. Carozzi FM, Burroni E, Bisanzi S, Puliti D, Confortini M, ConfortiniGiorgi Rossi P, et al., Comparison of clinical performance of Abbott RealTime high risk HPV test with that of Hybrid Capture-2 assay in a screening setting. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1446-51. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02311-10>

45. Poljak M, Oštrbenk A, Seme K, Učakar V, Hillemanns P, Bokal EV, et al., Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test to the performance of Hybrid Capture-2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1721-9. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02311-10>
46. Hesselink AT, Meijer CJLM, Poljak M, Berkhof J, Van Kemenade FJ, Van Der Salm ML, et al., Clinical validation of the Abbott RealTime high risk HPV assay according to the guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2409-10. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00633-13>
47. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al., Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer.* 2013;108(4):908-13. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.22>
48. Iftner T, Wang L, Iftner A, Holz B, Haedicke-Jarboui J, Iftner N, et al., Study-based evaluation of the Abbott RealTime High Risk HPV test in comparison to the HC2 HR HPV test in women aged ≥ 30 years using residual LBC ThinPrep specimens. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):672. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1994-0>
49. Dhillon SK, Oštrbenk Valenčak A, Xu L, Poljak M, Arbyn M. Clinical and Analytical Evaluation of the Alinity m HR HPV Assay within the VALGENT-3 Framework. *J Clin Microbiol.* 2021;59(6):e00286-21. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00286-21>
50. Heideman DAM, Hesselink AT, Berkhof J, Van Kemenade F, Melchers WJG, Daalmeijer NF, et al., Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11):3983-5. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.05552-11>
51. Lloveras B, Gomez S, Alameda F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M, et al., HPV Testing by cobas HPV Test in a Population from Catalonia. *PLOS ONE.* 2013;8(3):e58153. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058153>
52. Oštrbenk A, Xu L, Arbyn M, Poljak M. Clinical and Analytical Evaluation of the Anyplex II HPV-HR Detection Assay within the VALGENT-3 Framework. *J Clin Microbiol.* 2018;56(11):e01176-18. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01176-18>
53. Bonde JH, Pedersen H, Quint W, Xu L, Arbyn M, Ejegod DM. Clinical and Analytical Performance of the BD Onclarity HPV Assay with SurePath Screening Samples from the Danish Cervical Screening Program Using the VALGENT Framework. *J Clin Microbiol.* 2020;58(2):e01518-19. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01176-18>

54. Ejegod D, Bottari F, Pedersen H, Sandri MT, Bonde J. The BD Onclarity HPV Assay on Samples Collected in SurePath Medium Meets the International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening. *J Clin Microbiol.* 2016;54(9):2267-72. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00508-16>
55. Cuschieri K, Geraets DT, Moore C, Quint W, Duvall E, Arbyn M. Clinical and Analytical Performance of the Onclarity HPV Assay Using the VALGENT Framework. *J Clin Microbiol.* 2015;53(10):3272-9. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01366-15>
56. Hesselink AT, Sahli R, Berkhof J, Snijders PJF, van der Salm ML, Agard D, et al., Clinical validation of Anyplex™ II HPV-HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Virol.* 2016;76:36-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.01.009>
57. Jung S, Lee B, Lee KN, Kim Y, Oh EJ. Clinical Validation of Anyplex II HPV-HR Detection Test for Cervical Cancer Screening in Korea. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(3):276-80. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0117-OA>
58. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol.* 1 de noviembre de 2003;56(11):1129-35. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00177-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00177-x).
59. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(5):308-20. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djn019>
60. Yao Q, Wang J, Elfström KM, Strander B, Dillner J, Sundström K. Evaluation of primary HPV-based cervical screening among older women: Long-term follow-up of a randomized healthcare policy trial in Sweden. *PLoS Med.* 2024;21(12):e1004505. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004505>
61. Xu L, Benoy I, Cuschieri K, Poljak M, Bonde J, Arbyn M. Accuracy of genotyping for VPH-16 and 18 to triage women with low-grade squamous intraepithelial lesions: a pooled analysis of VALGENT studies. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(6):543-51. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1613890>
62. Terasawa T, Hosono S, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima Y, Katayama T, et al., Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):94. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04201-y>

63. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.076>
64. Lewitowicz P, Nasierowska-Guttmejer A, Rokita W, Adamczyk-Gruszka O, Gluszek S, Chrapek M, et al., HPV genotyping and p16/Ki-67 test significantly improve detection rate of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion. *Arch Med Sci.* 2019;16(1):87-93. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.80697>
65. Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, Cuzick J, Szarewski A, Belinson JL, et al., Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions. *Ann Intern Med.* 17 de enero de 2017;166(2):118-27. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-2735>
66. Oštrbenk Valenčak A, Cuschieri K, Connor L, Zore A, Smrkolj Š, Poljak M. Allplex HPV-HR Detection assay fulfils all clinical performance and reproducibility validation requirements for primary cervical cancer screening. *J Clin Virol.* 2024;170:105638. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105638>
67. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al., 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* agosto de 2021;27(8):1083-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>
68. Chao YS, Clark M, Carson E, Weeks L, Moulton K, McFaul S, et al., HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [citado 6 de febrero de 2025]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543088/>
69. Wang M, Ji X, Dou X, Tang H, Kan L, Wu W, et al., Consistency evaluation of Liferiver, Yaneng, Darui, and the Cobas 4800 test for high-risk human papillomavirus screening. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(12):e23536. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23536>
70. Biazin H. Concordance of Anyplex™ II HPV-HR assays with reference HPV assays in cervical cancer screening: Systematic review. *J Virol Methods.* 2022;301:114435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114435>
71. Jung HY, Han HS, Kim HB, Oh SY, Lee SJ, Kim WY. Comparison of Analytical and Clinical Performance of HPV 9G DNA Chip, PANArray HPV Genotyping Chip, and Hybrid-Capture II Assay in Cervicovaginal Swabs. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(2):138-46. doi: <https://doi.org/10.4132/jptm.2015.10.21>

72. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). [KCE] Press release : KCE Reports 238 Cervical cancer [Internet]. Bruselas (BE): KCE;2015. [citado 25 de febrero de 2025]. URL: <https://kce.fgov.be/en/about-us/press-release/kce-press-release-kce-reports-238-cervical-cancer-screening-program-and-human-papillomavirus-hpv>
73. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al., VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol*. 2016;76:S14-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.09.014>
74. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2019;23(28):1-44. doi: <https://doi.org/10.3310/hta23280>
75. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al., Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(5):501-8. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx225>
76. Nicolás I, Marimon L, Barnadas E, Saco A, Rodríguez-Carunchio L, Fusté P, et al., HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2019;32(8):1189-96. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0249-1>
77. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al., International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(2):214-26. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000986>
78. Huh WK, Williams E, Huang J, Bramley T, Poullos N. Cost effectiveness of human papillomavirus-16/18 genotyping in cervical cancer screening. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(1):95-107. doi: <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0135-4>
79. Termrungruanglert W, Khemapech N, Tantitamit T, Sangrajrang S, Havanond P, Laowahutanont P. Cost-effectiveness analysis study of HPV testing as a primary cervical cancer screening in Thailand. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;22:58-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2017.09.007>
80. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Goodman KA, Santas CC, Huh WK. Cost-effectiveness of using human papillomavirus 16/18 genotype triage in cervical cancer screening. *Gynecol Oncol*. 2010;119(2):237-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0135-4>

81. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al., Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S36-42. doi: <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182854253>
82. Ministerio de Sanidad [España]. Cribado de cáncer de Cérvix [Internet]. [Madrid (ES)]: Ministerio de Sanidad; 2024 [citado 24 de abril de 2024]. URL: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoCancer/cancerCervix/documentosTecnicos.htm>
83. Comunidad de Madrid. CERVICAM. [Internet]. Madrid: Comunidad de Madrid; 2023 [citado 24 de abril de 2025]. URL: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/cervicam>
84. Amézquita M, Silva GC, Restrepo DA, Ibata LM, Niño R, Bustacara M, et al., Análisis del impacto presupuestal en Colombia de la prueba de HPV con genotipificación comparada con la citología. *Biomédica.* 2022;42(2):290-301. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.6016>
85. Chua B, Lim LM, Ng JSY, Ma Y, Wee HL, Caro JJ. Cost-Effectiveness Analysis of HPV Extended versus Partial Genotyping for Cervical Cancer Screening in Singapore. *Cancers.* 2023;15(6):1812. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15061812>
86. World Health Organization (WHO). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. [s.l.]: WHO; 2020. [citado 10 de julio de 2025]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
87. Oštrbenk A, Xu L, Arbyn M, Poljak M. Clinical and Analytical Evaluation of the Anyplex II HPV-HR Detection Assay within the VALGENT-3 Framework. *J Clin Microbiol.* 2018;56(11):10.1128/jcm.01176-18. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01176-18>

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline

Fecha de búsqueda: 05 julio 2024.

1. Genotyping Techniques/
2. Genotype/
3. genotyp*.ti,ab,kf.
4. or/1-3
5. Papillomavirus Infections/
6. exp "Papillomaviridae"/
7. (HPV* or Papillomavir*).ti,ab,kf.
8. or/5-7
9. and/4,8
10. systematic review.ti,pt,kf,sh. and (practice guideline* or treatment guideline* or clinical guideline* or guideline recommendation*).ti,ab,kf.
11. (systematic review or meta-analysis).pt.
12. meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/
13. (((systematic* or scoping) adj3 (review* or overview*))) or (methodologic* adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf.
14. ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.
15. ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf.
16. (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.
17. (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.
18. (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.

19. (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
20. (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
21. (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
22. (umbrella review* or "review of review*").ti,ab,kf.
23. or/10-22
24. and/9,23

EMBASE

Fecha de búsqueda: 05 julio 2024.

- #1. 'genotyping'/exp/mj
- #2. 'genotype'/mj
- #3. genotyp*:ti,ab,kw
- #4. #1 OR #2 OR #3
- #5. 'papillomavirus infection'/exp
- #6. 'papillomaviridae'/exp
- #7. hpv*:ti,ab,kw OR papillomavir*:ti,ab,kw
- #8. #5 OR #6 OR #7
- #9. #4 AND #8
- #10. systematic:it AND review:it OR 'meta analysis':it
- #11. 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)'
- #12. (((systematic* OR scoping*) NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw)
- #13. ((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati* OR overview*)):ti,ab,kw)
- #14. ((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((pool* NEAR/3 analy*):ti,ab,kw)
- #15. handsearch*:ti,ab,kw OR 'hand search*':ti,ab,kw

- #16. 'met analy*':ti,ab,kw OR metanaly*':ti,ab,kw OR 'technology assessment*':ti,ab,kw OR hta:ti,ab,kw OR htas:ti,ab,kw OR 'technology overview*':ti,ab,kw OR 'technology appraisal*':ti,ab,kw
- #17. 'meta regression*':ti,ab,kw OR metaregression*':ti,ab,kw
- #18. 'meta analy*' OR metaanaly* OR 'systematic review*' OR 'biomedical technology assessment*' OR 'bio-medical technology assessment*'
- #19. 'meta analy*' OR metaanaly* OR 'systematic review*' OR 'biomedical technology assessment*' OR 'bio-medical technology assessment*'
- #20. medline:ti,ab,de OR cochrane:ti,ab,de OR pubmed:ti,ab,de OR medlars:ti,ab,de OR embase:ti,ab,de OR cinahl:ti,ab,de
- #21. (comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw
- #22. 'meta analysis' OR 'systematic review'
- #23. 'umbrella review*':ti,ab,kw
- #24. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
- #25. #9 AND #24

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 08 julio 2024.

- #1. MeSH descriptor: [Genotyping Techniques] explode all trees
- #2. MeSH descriptor: [Genotype] explode all trees
- #3. genotyp*':ti,ab
- #4. #1 or #2 or #3
- #5. MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees
- #6. MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees
- #7. (HPV* or Papillomavir*):ti,ab
- #8. #5 or #6 or #7
- #9. #4 and #8 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

Web of Science (SCI)

Fecha de búsqueda: 08 julio 2024.

- WOS: 1900 to 2024
- CCC: 1998 to 2009
- DIIDW: 1980 to 2009
- GRANTS: 1953 to 2024
- KJD: 1980 to 2024
- MEDLINE: 1950 to 2024
- PQDT: 1637 to 2024
- SCIELO: 2002 to 2024

- 1: TI=(genotyp*) OR AB=(genotyp*) OR AK=(genotyp*)
- 2: TI=((HPV* or Papillomavir*)) OR AB=((HPV* or Papillomavir*)) OR AK=((HPV* or Papillomavir*))
- 3: #2 AND #1
- 4: TI=(systematic review and (practice guideline* or treatment guideline* or clinical guideline* or guideline recommendation*)) OR AB=(systematic review and (practice guideline* or treatment guideline* or clinical guideline* or guideline recommendation*)) or AK=(systematic review and (practice guideline* or treatment guideline* or clinical guideline* or guideline recommendation*))
- 5: TI=("systematic review" or meta-analysis)) OR AB(("systematic review" or meta-analysis)) OR AK(("systematic review" or meta-analysis))
- 6: TI((((systematic* or scoping) Near/3 (review* or overview*)) or (methodologic* Near/3 (review* or overview*)))) OR AB((((systematic* or scoping) Near/3 (review* or overview*)) or (methodologic* Near/3 (review* or overview*)))) OR AK((((systematic* or scoping) Near/3 (review* or overview*)) or (methodologic* Near/3 (review* or overview*))))
- 7: TI((((quantitative Near/3 (review* or overview* or synthes*)) or (research Near/3 (integrati* or overview*)))) OR AB((((quantitative Near/3 (review* or overview* or synthes*)) or (research Near/3 (integrati* or overview*)))) OR AK((((quantitative Near/3 (review* or overview* or synthes*)) or (research Near/3 (integrati* or overview*))))
- 8: TI((((integrative Near/3 (review* or overview*)) o6r (collaborative Near/3 (review* or overview*)) or (pool* Near/3 analy*))) OR

AB=(((integrative Near/3 (review* or overview*)) or (collaborative Near/3 (review* or overview*)) or (pool* Near/3 analy*))) OR
 AK=(((integrative Near/3 (review* or overview*)) or (collaborative Near/3 (review* or overview*)) or (pool* Near/3 analy*)))

- 9: TI=((handsearch* or "hand search*")) OR AB=((handsearch* or "hand search*")) OR AK=((handsearch* or "hand search*"))
- 10: TI=((met analy* or metanaly* or "technology assessment*" or HTA or HTAs or "technology overview*" or "technology appraisal*")) OR AB=((met analy* or metanaly* or "technology assessment*" or HTA or HTAs or "technology overview*" or "technology appraisal*")) OR AK=((met analy* or metanaly* or "technology assessment*" or HTA or HTAs or "technology overview*" or "technology appraisal*"))
- 11: TI=(("meta regression*" or metaregression*)) OR AB=(("meta regression*" or metaregression*)) OR AK=(("meta regression*" or metaregression*))
- 12: TI=((meta-analy* or metaanaly* or "systematic review*" or "biomedical technology assessment*" or "bio-medical technology assessment*")) OR AB=((meta-analy* or metaanaly* or "systematic review*" or "biomedical technology assessment*" or "bio-medical technology assessment*")) OR AK=((meta-analy* or metaanaly* or "systematic review*" or "biomedical technology assessment*" or "bio-medical technology assessment*"))
- 13: TI=((medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl)) OR AB=((medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl)) OR AK=((medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl))
- 14: TI=((cochrane or (health Near/2 technology assessment) or evidence report)) OR AB=((cochrane or (health Near/2 technology assessment) or evidence report)) OR AK=((cochrane or (health Near/2 technology assessment) or evidence report))
- 15: TI=(("umbrella review*" or "review of review*")) OR AB=(("umbrella review*" or "review of review*")) OR AK=(("umbrella review*" or "review of review*"))
- 16: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
- 17: #16 AND #3 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020

INAHTA

Fecha de búsqueda: 08 julio 2024.

(HPV* or Papillomavir*)

TRIP Medical Database Pro

Fecha de búsqueda: 08 julio 2024.

((hpv* OR papillomavir*)) AND (genotyp*)

All secondary Evidence

Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 08 julio 2024.

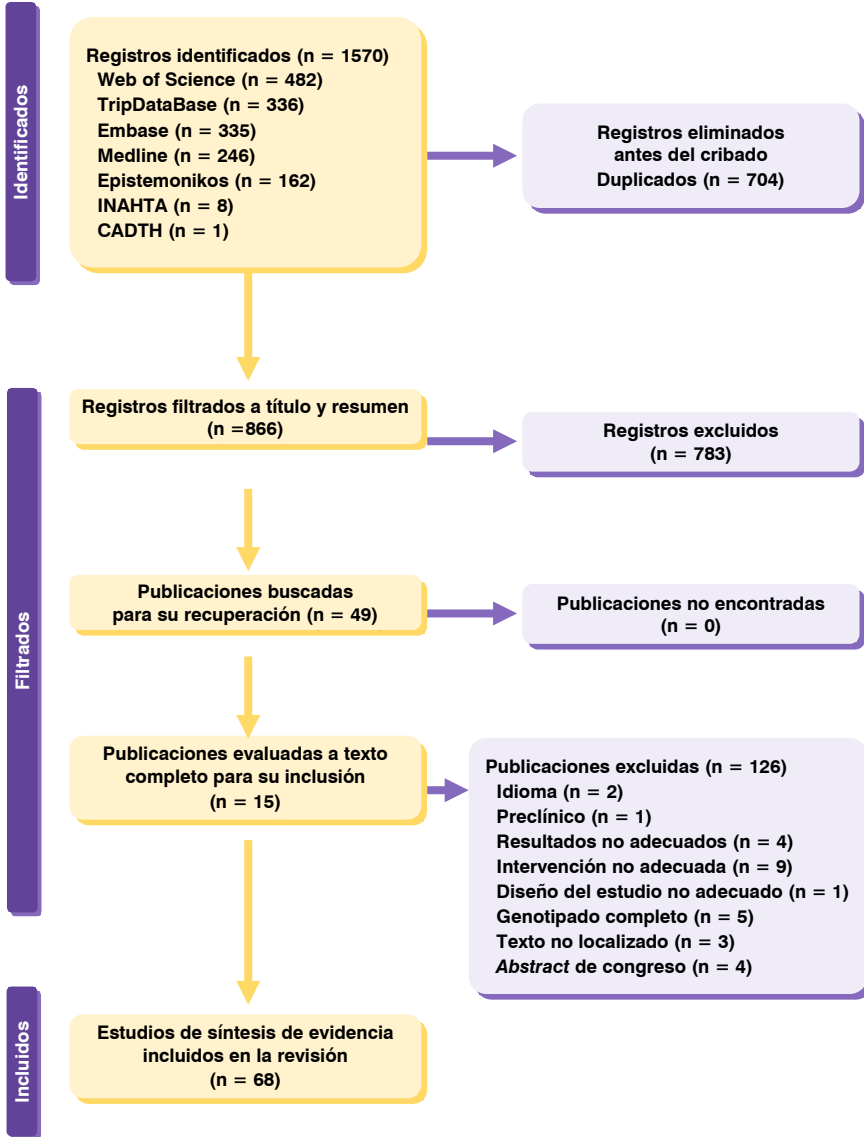
((hpv* OR papillomavir*)) AND (genotyp*) Systematic reviews

CADTH, NICE, HIS, HIQA, REDETS

Fecha de búsqueda: 08 julio 2024.

(HPV* or papillomavir*) AND genotyp*

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

El modelo incluye diferentes tipos de parámetros: probabilidades, costes y efectividades que se detallan a continuación.

Tabla A3. Parámetros del modelo económico – Caso base			
Parámetro	Valor	Distribución	Fuente
Prevalencia VPH alto riesgo, %	12,2	Beta	Ministerio de Sanidad (39)
Cobertura programa, %	70,00	Triangular	Objetivo OMS (86)
Test VPH-16/18			Meta-análisis a partir de revisión sistemática de Arbyn <i>et al.</i> (36)
Sensibilidad	0,976	Beta	
Especificidad	0,924	Beta	
Test VPH_AR			Meta-análisis a partir de revisión sistemática de Arbyn <i>et al.</i> (17)
Sensibilidad	0,964	Beta	
Especificidad	0,915	Beta	
Citología en base líquida			Revisión Cochrane (40)
Sensibilidad	0,729	Beta	
Especificidad	0,903	Beta	
Probabilidades, mujeres entre 25 – 29 años			Hernández Aguado <i>et al.</i> (41)
Prevalencia VPH-16/18 (VPH+)	0,279	Beta	
L-SIL/H-SIL-ASC-H (en citología alterada)	0,4658	Beta	
Co-test positivo (VPH-16/18 o VPH-No-16/18)	0,0301	Beta	
Co-test positivo (VPH-AR)	0,0122	Beta	
Probabilidades, mujeres entre 30 – 65 años			Hernández Aguado <i>et al.</i> (41)
Prevalencia VPH-16/18 (VPH+)	0,279	Beta	
Citología alterada (VPH-No-16/18)	0,3095	Beta	
H-SIL/ASC-H (citología alterada VPH-No-16/18)	0,0769	Beta	
Co-test positivo (VPH-16/18 o VPH-No-16/18)	0,0301	Beta	
Citología alterada (VPH-AR)	0,3052	Beta	
H-SIL/ASC-H (citología alterada VPH-AR)	0,1316	Beta	
Co-test positivo (VPH-AR)	0,0122	Beta	

Tabla A3. Parámetros del modelo económico – Caso base (continuación)

Parámetro	Valor	Distribución	Fuente
Efectividad (derivación a colposcopia), mujeres entre 25-29 años			Hernández Aguado <i>et al.</i> (41)
Citología alterada (ASC-US) y VPH-AR	0,2062	Beta	
Citología alterada (ASC-US) y co-test VPH-AR	0,0778	Beta	
Citología alterada (ASC-US) y VPH-16/18	0,1688	Beta	
Citología alterada (ASC-US) y co-test VPH-No-16/18	0,1688	Beta	
Citología alterada (ASC-US) y co-test VPH-16/18	0,0778	Beta	
Citología alterada (L-SIL/H-SIL/ASC-H)	0,1242	Beta	
Efectividad (derivación a colposcopia), mujeres entre 30-65 años			Hernández Aguado <i>et al.</i> (41)
VPH-16/18 positivo	0,2099	Beta	
Citología alterada (H-SIL/ASC-H) y VPH-No-16/18	0,1786	Beta	
Citología alterada (ASC-US/L-SIL) y co-test VPH-No-16/18	0,2632	Beta	
Citología normal y co-test VPH-No-16/18	0,2632	Beta	
Citología alterada (H-SIL/ASC-H) y VPH-AR	0,1688	Beta	
Citología alterada (ASC-US/L-SIL) y VPH-AR previo	0,2632	Beta	
Citología alterada (ASC-US/L-SIL) y co-test VPH-AR	0,2632	Beta	
Citología normal y VPH-AR previo	0,0778	Beta	
Citología normal y co-test VPH-AR previo	0,0778	Beta	
Precio de los test			Datos proporcionados por la Consejería de Salud del Principado de Asturias
VPH-16/18	58,00	Gamma	
VPH-AR	36,00	Gamma	
Coste asistencia sanitaria			Datos proporcionados por la Consejería de Salud del Principado de Asturias
Citología	35,00	Gamma	
Consulta matrona	35,00	Gamma	
Informe test	15,00	Gamma	
Consulta colposcopia	45,00	Gamma	
Colposcopia	55,00	Gamma	

Anexo 4. Meta-análisis

En la siguiente tabla se muestran los datos incluidos para realizar el meta-análisis, calculados a partir de una prevalencia de la enfermedad del 12,2 % (39,42). Así, por cada 100.000 cribados con estos test se obtiene:

VP = Prevalencia \times SE;

FN = Prevalencia - VP;

VN = (1 - Prevalencia) \times ES;

FP = (1 - Prevalencia) - VN

Tabla A4. Datos necesarios para realizar el meta-análisis de los test de VPH							
Author	Año	VP	FN	FP	VN	TEST VPH	Prueba
Carozzi (44)	2011	11.907	293	6.497	81.303	VPH-AR	Real Time
Poljak (45)	2011	11.883	317	7.199	80.601	VPH-AR	Real Time
Hesselink (46)	2013	12.017	183	7.199	80.601	VPH-AR	Real Time
Cuzick (47)	2013	12.188	12	9.833	77.967	VPH-AR	Real Time
Liftner (48)	2016	11.859	341	2.107	85.693	VPH-AR	Real Time
Dhillon (49)	2021	11.700	500	6.234	81.566	VPH-AR	Real Time
Heideman (50)	2011	11.187	1013	4.917	82.883	VPH-AR	Cobas 4800
Lloveras (51)	2013	11.993	207	12.907	74.893	VPH-AR	Cobas 4800
Ostrbenk (87)	2018	11.700	500	6.409	81.391	VPH-AR	Cobas 4800
Ejegod (53)	2020	11.297	903	9.483	78.317	VPH-AR	Cobas 4800
Dhillon (49)	2021	11.700	500	6.234	81.566	VPH-AR	Cobas 4800
Ejegod (54)	2014	11.493	707	9.833	77.967	VPH-AR	BD Onclarity
Cuschieri (55)	2015	11.371	829	6.673	81.127	VPH-AR	BD Onclarity
Ejegod (54)	2016	11.956	244	8.780	79.020	VPH-AR	BD Onclarity
Bonde (53)	2020	11.297	903	9.483	78.317	VPH-AR	BD Onclarity
Hesselink (56)	2016	11.993	207	5.180	82.620	VPH-AR	Anyplex
Jung (71)	2016	11.358	842	15.979	71.821	VPH-AR	Anyplex
Carozzi (44)	2011	11.761	439	6.761	81.039	VPH-16/18	Real Time
Poljak (45)	2011	12.188	12	5.883	81.917	VPH-16/18	Real Time
Hesselink (46)	2013	11.663	537	7.024	80.776	VPH-16/18	Real Time
Cuzick (47)	2013	12.188	12	8.517	79.283	VPH-16/18	Real Time
Liftner (48)	2016	11.407	793	703	87.097	VPH-16/18	Real Time
Dhillon (49)	2021	11.822	378	4.828	82.972	VPH-16/18	Real Time
Heideman (50)	2011	10.980	1220	4.741	83.059	VPH-16/18	Cobas 4800
Cuzick (47)	2013	12.188	12	10.624	77.176	VPH-16/18	Cobas 4800
Lloveras (71)	2013	11.993	207	12.117	75.683	VPH-16/18	Cobas 4800
Ostrbenk (87)	2018	11.822	378	5.356	82.444	VPH-16/18	Cobas 4800
Ejegod (53)	2020	11.297	903	7.727	80.073	VPH-16/18	Cobas 4800
Dhillon (49)	2021	11.822	378	5.180	82.620	VPH-16/18	Cobas 4800
Cuzick (47)	2013	12.188	12	10.799	77.001	VPH-16/18	BD Onclarity
Ejegod (54)	2014	11.334	866	10.799	77.001	VPH-16/18	BD Onclarity
Cuschieri (55)	2015	11.651	549	7.639	80.161	VPH-16/18	BD Onclarity
Ejegod (54)	2016	11.834	366	8.780	79.020	VPH-16/18	BD Onclarity
Bonde (53)	2020	11.297	903	6.497	81.303	VPH-16/18	BD Onclarity
Hesselink (56)	2016	11.993	207	5.619	82.181	VPH-16/18	Anyplex
Jung (71)	2016	11.517	683	16.067	71.733	VPH-16/18	Anyplex
Ostrbenk (87)	2018	11.822	378	5.180	82.620	VPH-16/18	Anyplex

Tabla A5. Resultados de la meta-regresión realizada con el software open source MetaBayesDTA v1.5.2

	Mediana	Desviación estándar	IC 95 %
Parámetros para VPH-16/18:			
logit(sensibilidad)	3,714	0,305	(3,099 – 4,306)
logit(especificidad)	2,498	0,132	(2,255 – 2,762)
Sensibilidad	0,976	0,008	(0,957 – 0,987)
Especificidad	0,924	0,009	(0,905 – 0,941)
Tasa de falsos positivos (1 - especificidad)	0,076	0,009	(0,059 – 0,095)
Razón de odds diagnóstica (DOR)	498,157	162,909	(281,863 – 911,976)
Cociente de verosimilitud positivo	12,850	1,582	(10,302 – 16,403)
Cociente de verosimilitud negativo	0,026	0,008	(0,014 – 0,046)
Parámetro de punto de corte	-0,660	0,312	(-1,268 – -0,035)
Parámetro de exactitud	6,256	0,264	(5,737 – 6,804)
Parámetros para VPH-AR:			
logit(sensibilidad)	3,293	0,330	(2,672 – 3,996)
logit(especificidad)	2,380	0,154	(2,089 – 2,672)
Sensibilidad	0,964	0,012	(0,935 – 0,982)
Especificidad	0,915	0,012	(0,890 – 0,935)
Tasa de falsos positivos (1 - especificidad)	0,085	0,012	(0,065 – 0,110)
Razón de odds diagnóstica (DOR)	291,634	110,766	(159,879 – 590,522)
Cociente de verosimilitud positivo	11,367	1,599	(8,746 – 14,771)
Cociente de verosimilitud negativo	0,039	0,013	(0,020 – 0,070)
Parámetro de punto de corte	-0,710	0,304	(-1,309 – -0,128)
Parámetro de exactitud	5,808	0,301	(5,202 – 6,353)
Comparación directa entre pruebas			
Diferencia de sensibilidades	0,012	0,014	(-0,016 – 0,042)
Diferencia de especificidades	0,009	0,016	(-0,020 – 0,041)
Razón de sensibilidades	1,013	0,015	(0,984 – 1,045)
Razón de especificidades	1,009	0,018	(0,979 – 1,046)

Otros resultados del meta-análisis son:

- **Precisión Diagnóstica:** Ambas pruebas muestran una excelente sensibilidad (>96 %). La especificidad es muy buena para ambas pruebas (>91 %). Los intervalos de confianza son muy estrechos, indicando alta precisión en las estimaciones.
- **Diferencia de riesgos (DerSimonian-Laird):** Para sensibilidad, la diferencia fue de 0,012 con un IC 95 % de -0,016 a 0,042, el valor p fue de 0,66746. Para especificidad, la diferencia fue de 0,009 con un IC 95 % de -0,020 a 0,041, el valor p fue superior a 0,05.

- Heterogeneidad:
 - El valor Q de heterogeneidad fue de 37,25 con 15 g.l. y un valor $p = 0,00116$.
 - El valor de I^2 fue del 60 % con un IC 95 % de 30 % – 77 %.
- Comparación entre pruebas: VPH-16/18 muestra una sensibilidad y especificidad ligeramente superior frente a VPH-AR (SE: 97,6 % vs. 96,4 % – ES: 92,4 % vs. 91,5 %, respectivamente). Las diferencias son mínimas y probablemente no significativas clínicamente.
- Hay una excelente concordancia entre ambos métodos ($r = 0,874$). Los límites de concordancia son muy estrechos ($\pm 2,3$ %), indicando buena intercambiabilidad.
- La variabilidad es idéntica en ambos métodos ($DE = 0,020$).

En las siguientes figuras se muestran los datos del *forest plot* de cada estudio después del meta-análisis para la sensibilidad y especificidad.

Figura A1. Forest plot de los test para el cribado de VPH

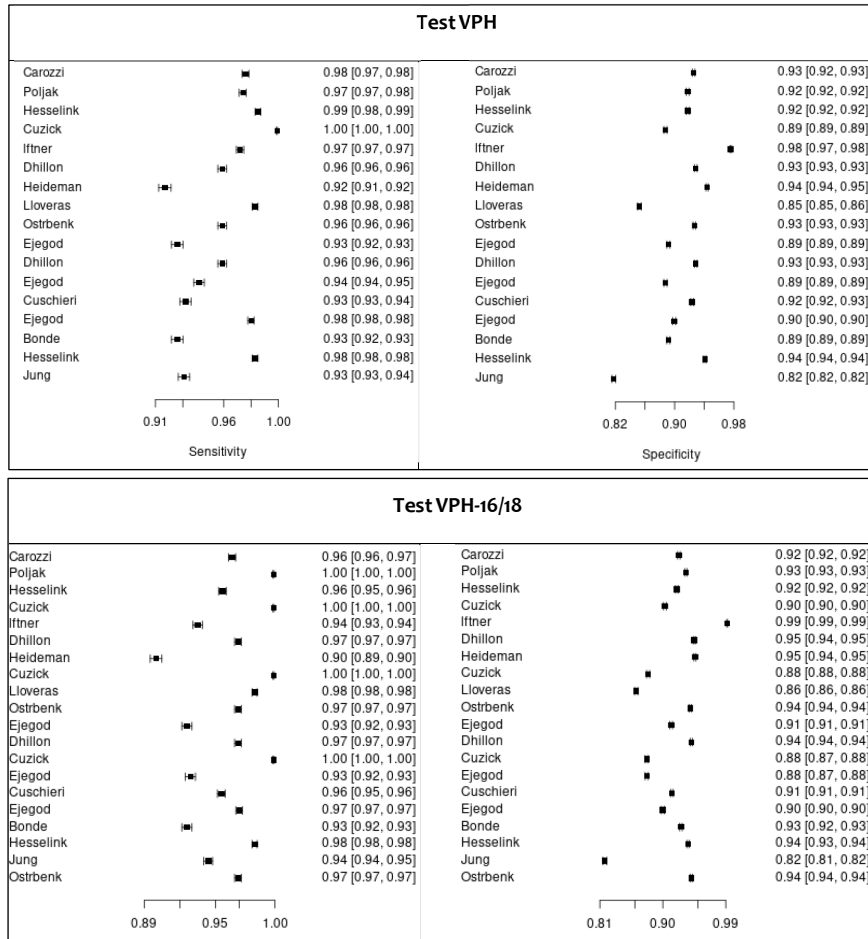
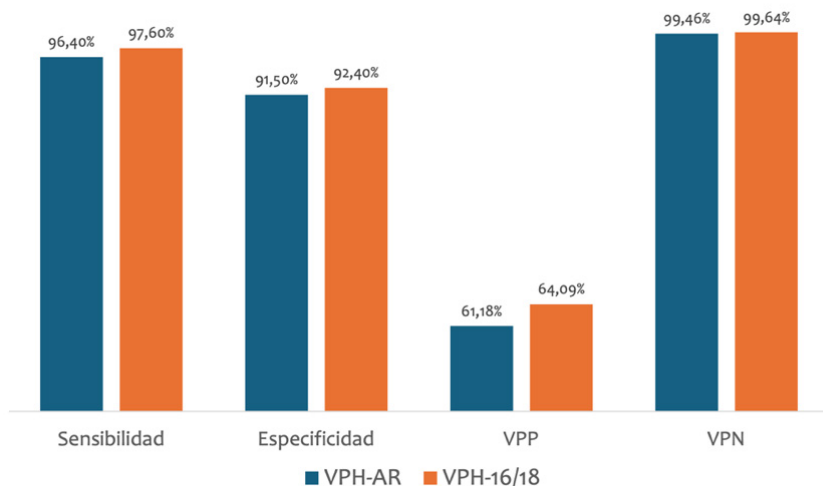


Figura A2. Rendimiento diagnóstico de cada test evaluado



Ambos test tienen un excelente rendimiento diagnóstico, aunque el test VPH-16/18 destaca ligeramente en SE y ES y especialmente en DOR y LR-, lo que puede traducirse en menos falsos negativos y mejor capacidad para descartar enfermedad.

Las diferencias entre ambos test no tienen significación estadística, lo que sugiere que cualquiera de los dos test puede ser adecuado desde la perspectiva diagnóstica. Es decir, el análisis realizado refuerza la idea de que en la elección entre VPH-AR y VPH-16/18 deben considerarse, además, factores económicos, organizativos y de impacto poblacional. La siguiente tabla resume las cifras con los datos de población española para los dos grupos de edad:

Edad	Test	VP	FN	FP	VN	VP+VN
25 – 29	VPH-AR	151.242	5.645	95.971	1.033.101	1.184.343
	VPH-16/18	153.119	3.768	85.812	1.043.260	1.196.379
	Diferencia 16/18 vs. AR	1.878			10.158	12.037
30 – 65	VPH-AR	1.476.335	55.107	936.815	10.084.542	11.560.877
	VPH-16/18	1.494.662	36.780	837.648	10.183.709	11.678.371
	Diferencia 16/18 vs. AR	18.327			99.167	117.494
Total	VPH-AR	1.627.577	60.752	1.032.786	11.117.643	12.745.220
	VPH-16/18	1.647.781	40.548	923.460	11.226.969	12.874.750
	Diferencia 16/18 vs. AR	20.205			109.325	129.531

Fuente: elaboración propia a partir de datos de población (INE) y meta-análisis

