

Eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida

Cribado de cáncer de cérvix y diagnóstico de la infección por VPH

Efficacy, effectivity and efficiency of liquid cytology for cervical cancer screening and HPV infection diagnosis.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas en el Sistema Nacional de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida

Cribado de cáncer de cérvix y diagnóstico de la infección por VPH

Efficacy, effectivity and efficiency of liquid cytology for cervical cancer screening and HPV infection diagnosis.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Ruiz Aragón, Jesús

Eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida. Cribado de cáncer de cérvix y diagnóstico de la infección por VPH. Jesús Ruiz-Aragón, Sergio Márquez-Peláez, Ana María Carlos-Gil, Antonio Romero-Tabares, Carmen Beltrán-Calvo — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

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

1. Expresión génica 2. Rechazo de injerto / prevención y control 3. Trasplante de corazón 4. Marcadores biológicos I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Jesús Ruiz-Aragón, Sergio Márquez-Peláez, Ana María Carlos-Gil, Antonio Romero-Tabares, Carmen Beltrán-Calvo.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-47-3

NIPO: 680-14-008-2

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida

Cribado de cáncer de cérvix y diagnóstico de la infección por VPH

Efficacy, effectivity and efficiency of liquid cytology for cervical cancer screening and HPV infection diagnosis.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



REDA ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas en el Sistema Nacional de Salud



UNIÓN DE AGENCIAS
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Contribución de los autores

Jesús Ruiz-Aragón: Doctor en Farmacia, especialista en Microbiología y Parasitología Clínica. Servicio de evaluación de tecnologías sanitarias. AETSA. Planteamiento del proyecto mediante la elaboración de la pregunta de investigación, desarrollo del proyecto realizando la selección de artículos, extracción y síntesis de datos de eficacia y efectividad y elaboración de informe.

Sergio Márquez-Peláez: Licenciado en Economía. Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Planteamiento del proyecto mediante la elaboración de la pregunta de investigación, desarrollo del proyecto realizando la evaluación económica y elaboración de informe. Revisión del informe.

Ana María Carlos-Gil: Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de evaluación de tecnologías sanitarias. AETSA. Coordinación científica, planteamiento del proyecto mediante la elaboración de la pregunta de investigación, desarrollo del proyecto participando en la selección de artículos, extracción y síntesis de datos de eficacia y efectividad y elaboración de informe. Revisión del informe.

Antonio Romero-Tabares: Doctor en Medicina. Jefe de Servicio de Documentación. AETSA. Desarrollo del proyecto mediante la elaboración de búsquedas bibliográficas y localización de documentación.

Carmen Beltrán-Calvo: Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA. Coordinación, planificación y planteamiento del proyecto mediante el desarrollo de la pregunta de investigación y conformación del equipo evaluador. Desarrollo del proyecto y revisión del informe.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Rafael Torrejón Cardoso, médico especialista en Obstetricia y Ginecología, director de la UGC intercentros de Obstetricia y Ginecología, Hospital Puerta del Mar de Cádiz, Hospital de Puerto Real de Cádiz. Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Cádiz.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

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

Conflicto de Interés

Los autores y revisores 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.

Aspectos éticos y legales

Este informe no está sujeto a los aspectos éticos y/o legales utilizados habitualmente en los estudios de investigaciones originales debido a que analiza datos y resultados secundarios, extraídos de estudios originales.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	13
Abreviaturas	15
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	19
Introducción	21
Justificación.....	25
Objetivos	27
Material y Métodos	29
Diseño de estudio	29
Búsqueda Bibliográfica	29
Estrategias de búsqueda.....	29
Selección de estudios	29
Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados	30
Extracción de datos y resultados	31
Síntesis de la literatura	31
Evaluación económica	31
Resultados.....	33
Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	33
Estudios secundarios incluidos para la revisión sistemática	35
Estudios primarios incluidos para la revisión sistemática	36
Descripción de los estudios primarios seleccionados	37
Calidad metodológica de los estudios seleccionados.....	44
Ensayos clínicos	44
Resultados de las intervenciones	46
Ensayos clínicos	46
Estudios de pruebas diagnósticas	48
Investigación en curso (registro de Clinical Trial).....	50
Resultados de diagnóstico de VPH.....	50
Determinación de VHP mediante técnicas de biología molecular.....	51
Resultados del análisis coste-efectividad.....	53
Discusión.....	61
Conclusiones.....	63
Referencias.....	65

Anexos	71
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	71
Anexo 2. Cuestionario de calidad CASPe para ensayos clínicos.....	74
Anexo 3. Escala de calidad Jadad para ensayos clínicos.	75
Anexo 4. Cuestionario de calidad CASPe para revisiones sistemáticas.....	76
Anexo 5. Cuestionario de calidad QUADAS para estudios de pruebas diagnósticas	77
Anexo 6. Listado de comprobación STROBE para estudios observacionales	78
Interpretación items:.....	78

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Número de referencias localizadas en las diferentes bases de datos.....	33
Tabla 2. Exclusión de artículos mediante lectura de título y resumen.....	34
Tabla 3. Relación de los 15 estudios excluidos tras lectura a texto completo.....	34
Tabla 4. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas mediante el cuestionario CASPe	79
Tabla 5. Principales características de los ensayos clínicos seleccionados.....	80
Tabla 6. Principales características de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados.....	81
Tabla 7. Principales características de los estudios observacionales seleccionados.....	84
Tabla 8. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos mediante la aplicación del cuestionario CASPe	85
Tabla 9. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos mediante la aplicación del cuestionario de Jadad.....	86
Tabla 10. Calidad de los estudios de pruebas diagnósticas (QUADAS).....	87
Tabla 11. Calidad de los estudios observacionales mediante la aplicación del listado de comprobación STROBE.....	88
Tabla 12. Extracción de datos de los ensayos clínicos seleccionados.....	89
Tabla 13. Extracción datos de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados.....	92
Tabla 14. Principales resultados de los estudios observacionales	95
Tabla 15. Principales resultados para la determinación de VPH mediante técnicas de biología molecular	52
Tabla 16. Datos utilizados para el análisis económico.....	54
Tabla 17. Resultados caso base sobre porcentaje detectado LSIL	54
Tabla 18. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Máxima diferencia en coste).....	55
Tabla 19. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Mínima diferencia en coste).....	55
Tabla 20. Resultados caso base sobre porcentaje MNL.....	56
Tabla 21. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Máxima diferencia en coste).....	56

Tabla 22. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Mínima diferencia en coste).....	56
Tabla 23. Resultados caso base sobre porcentaje Muestras satisfactorias	57
Tabla 24. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Máxima diferencia en coste).....	57
Tabla 25. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Mínima diferencia en coste).....	58
Figura 1. Diagrama de flujo.	73

Abreviaturas

ADN:	Ácido desoxirribonucleico (<i>DNA</i>)
AGC:	<i>Atypical glandular cells</i>
AGC:	Atipia glandular (<i>atypical glandular cells</i>)
ASC:	<i>Atypical Squamous Cells</i>
ASC-US:	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
ASGUS:	Atipia glandular escamosa de significado incierto (<i>atypical squamous glandular cells of undetermined significance definition</i>)
CADTH:	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CASP:	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CC:	Citología convencional
CHUM:	<i>Centre Hospitalier de L'Université de Montreal</i>
CIN I:	Displasia leve
CIN II:	Displasia moderada
CIN III:	Displasia severa
CIN:	Neoplasia intraepitelial cervical
CIS:	<i>Carcinoma in situ</i>
CRD:	<i>Centre for Review Dissemination</i>
E:	Especificidad
ECRI:	<i>Emergency Care Research Institute</i>
HC2:	<i>Hybrid capture 2</i>
H-SIL:	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i>
ICER:	<i>Ratio coste-efectividad incremental</i>
ICSI:	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
LBC:	Citología líquida vaginal
L-SIL:	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i>
NICE:	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>

- QUADAS:** *Quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews*
- RLU:** Ratio de unidades de luz utilizadas
- S:** Sensibilidad
- SCI:** *Science Citation index*
- SIL:** Lesiones intraepiteliales escamosas (*squamous intraepithelial lesion*)
- STROBE:** *Strengthening the Reporting Observational studies in Epidemiology*
- VPH:** Virus del Papiloma Humano
- VPN:** Valor predictivo negativo
- VPP:** Valor predictivo positivo
- WHO:** *World Health Organization*

Resumen ejecutivo

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cuello uterino se puede prevenir mediante la realización de pruebas de detección precoz y haciendo tratamiento de las pacientes con resultados anormales, disminuyendo así tanto la incidencia como la mortalidad. Frente a las técnicas clásicas de detección mediante citología convencional, se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas basadas en la preservación de la muestra en una solución líquida estabilizante (citología líquida vaginal), que asegure la conservación de las estructuras celulares para su análisis morfológico posterior.

OBJETIVOS

Evaluar los diferentes métodos de citología líquida utilizados en el cribado de cáncer de cérvix de mujeres adultas frente a la técnica de citología Papanicolau, para el diagnóstico precoz en la detección del cáncer de cérvix.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de la literatura (2006-2013). La búsqueda sistemática estructurada se desarrolló a partir de julio de 2006 mediante la inclusión de términos MeSH como *cervical intraepithelial neoplasia* y *papillomavirus infection* en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, SCI y Hayes. Los criterios de inclusión han sido mujeres adultas a las que se les practicaba cribado para la detección precoz de cáncer de cérvix mediante técnicas de citología líquida vaginal y se comparaban con métodos clásicos de cribado. Como medidas de resultados se determinaban los índices de validez diagnóstica de la prueba y la detección de anomalías celulares según criterios citológicos. Se complementó la evaluación con un análisis coste-efectividad de la citología líquida vaginal frente a citología convencional sobre las variables de resultados porcentaje de anomalías detectadas y muestras no legibles.

RESULTADOS

Con la búsqueda se localizaron 851 referencias, de las que finalmente 29 se incluyeron en el informe. La calidad de los estudios ha sido moderada y moderada-baja. Los estudios englobaron a más de 700.000 mujeres de entre 14 y 90 años, a las cuales se les realizaba cribado con técnicas de citología líquida, y ésta se comparaba con los métodos de citología convencional. Los estudios localizados mostraron que las técnicas de citología líquida reducían el porcentaje de muestras insatisfactorias en comparación con las de citología convencional. El análisis de la detección

de anomalías celulares e índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo) no mostraron diferencias significativas al comparar ambos métodos. El análisis coste-efectividad sobre porcentaje de detección de anomalías LSIL mostró valores del ICER entre 463,43 y 2.082,81 euros por punto porcentual adicional de anomalía LSIL detectada. Los ICER estimados para porcentaje de muestras no satisfactorias, cuando no resultó dominante la CC frente a la LBC, se encontraron entre 701,17 y 1.168,83 euros por punto porcentual de reducción de muestra ilegible.

CONCLUSIONES

Los estudios incluidos en esta revisión han presentado diversas limitaciones metodológicas y calidad heterogénea. Esto hace que los resultados deban ser interpretados con cautela. La citología líquida vaginal no presentó mayor capacidad diagnóstica que los métodos clásicos de cribado para la detección precoz de cáncer de cérvix. Los estudios mostraron que la citología líquida vaginal obtuvo resultados estadísticamente significativos en relación al número de muestras insatisfactorias (no legibles), reduciendo su número frente a la citología convencional (Papanicolau). En términos económicos el análisis realizado presentó resultados limitados y variables muy dependientes de la información de los ensayos que no permitieron establecer conclusiones claras sobre la citología líquida.

Executive summary

BACKGROUND

Cervical cancer is preventable through the implementation of screening tests and following up on abnormal results, thus reducing both the incidence and mortality. It has been developed new diagnostic techniques based on the preservation of the sample in a liquid stabilizer (liquid vaginal cytology). These new techniques ensure the preservation of cellular structures for morphological analysis later, compared to classic techniques of detection by conventional cytology.

OBJECTIVE

To assess the different methods of liquid cytology used for screening of cervical cancer in adult women, compared to cytology method Papanicolau, for early diagnosis in detection of cervical cancer.

METHODS

Systematic review of literature (2006-2013). An initial search aimed to locate systematic reviews was developed, and we found some reviews updated to June 2006 so our search strategy was carried out from July 2006. MeSH terms used were “cervical intraepithelial neoplasia”, “papillomavirus infection” in the databases Medline, Embase, Cochrane Library, CRD, SCI and Hayes. Inclusion criteria were adult women who underwent the screening for early detection of cervical cancer by cytology and vaginal fluid compared with traditional methods of screening. Outcome measures were determined diagnostic accuracy rates of testing and detection of cellular abnormalities as cytological criteria. Besides a cost-effectiveness analysis was carried out based on unsatisfactory samples, and detection of cellular abnormalities.

RESULTS

851 references were located, 29 out of them were included in the report. The quality of the articles has been moderate. The studies cover more than 700,000 women between 14 and 90 years, which were screened with liquid cytology, and compared with conventional cytology methods. Localized studies showed liquid cytology techniques reduced the percentage of unsatisfactory samples compared to conventional cytology. Analysis of detection of cellular abnormalities and the indexes of diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value) showed no significant differences between both methods. The economic analysis offered a range of cost per percentage of unsatisfactory sample,

when CC was not dominant versus LC, between 701.17 and 1168.83 €. For detecting LSIL abnormalities, ICER were between 463.43 and 2082.81 €.

CONCLUSIONS

The studies included in this review have presented diverse methodological limitations and heterogeneous quality. This factor does that the results should be interpreted warily. The studies showed that the liquid vaginal cytology showed statistically significant results in relation with the number of unsatisfactory samples (not legible), reducing his number abreast to the conventional cytology (Papanicolau). Liquid based citology has not shown higher diagnostic capacity than traditional methods of screening for early detection of cervical cancer. In economic terms, the analysis presented limited results with variations depending on clinical trial data that do not allow clear conclusions about liquid cytology.

Introducción

Las técnicas de citología vaginal son pruebas diagnósticas que se utilizan para la detección del cáncer de cérvix. Se basan en la observación microscópica de preparados de células vaginales, para el diagnóstico de anomalías celulares y el posterior tratamiento precoz de las lesiones detectadas¹. Las anomalías celulares pueden evolucionar y transformarse en células precancerosas y posteriormente en células neoplásicas. Estas neoplasias se producen como consecuencia de la infección previa de determinados tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH)².

La citología convencional (Papanicolau) es la técnica de referencia más utilizada en España para la detección de anomalías celulares. A partir de muestras vaginales que son observadas al microscopio, se detectan atipias celulares, permitiendo así la detección de lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas, y el tratamiento de éstas de forma precoz³⁻⁵. Este aspecto presenta una gran importancia, ya que el cáncer de cuello de útero es la tercera causa de neoplasia en mujeres después del cáncer de mama y el cáncer colorrectal. Cada año surgen en el mundo medio millón de casos nuevos de cáncer de cérvix⁶. El cáncer de cérvix fue la causa de aproximadamente 274.000 muertes en todo el mundo en el año 2002, siendo la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres, tras el cáncer de mama y el de pulmón⁷.

En España, la mortalidad por cáncer de cérvix ha ido disminuyendo en los últimos años. De este modo, ha pasado en los años 1980-1982 de una tasa de mortalidad de 9,92 por 100.000 mujeres a 8,62 en el año 2007. Sin embargo, entre los años 1975 y 2007 se han observado diferencias en este descenso según la comunidad autónoma: Cataluña y Navarra han mostrado una reducción más acusada en sus cifras de mortalidad; mientras que en Madrid, Canarias y Galicia se ha observado un descenso menor⁸⁻¹². El cáncer de cérvix es el causante del 1,7 % de todas las muertes por tumores malignos y del 0,3 % del total de fallecimientos en mujeres¹³. Aproximadamente un 70 % de las pacientes que sufren cáncer de cérvix en España sobreviven más de cinco años. Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad¹³.

La citología convencional sin embargo presenta una serie de limitaciones: la técnica conlleva de un 5,9 % a un 11 % de frotis o muestras no legibles y la tasa de falsos negativos oscila sobre el 10-15 % de las mujeres con carcinoma¹⁴. Esto se atribuye a errores en la toma de la muestra, preparación de la misma, presencia de material que dificulta la lectura (sangre, moco, inflamación, artefactos por desecación) e

interpretación de resultados^{14,15}. Como consecuencia de esto se obtienen muestras inadecuadas, lo que conlleva repetir la toma de muestra y la prueba de nuevo, con el perjuicio para la mujer y también con el incremento de los costes de la técnica diagnóstica¹⁶.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas denominadas de “citología líquida vaginal” (LBC) que se fundamentan en la preservación de la muestra en una solución líquida estabilizante, que asegure la conservación adecuada de las estructuras celulares para su análisis morfológico posterior. En la técnica, la exploración vaginal y toma de muestra cervical se realiza del mismo modo que en la citología convencional, mediante la utilización de hisopo y espéculo, pero la muestra en lugar de fijarse sobre un portaobjetos en medio seco, se introduce en un medio líquido conservante en el que se mantiene en suspensión. Posteriormente, la muestra líquida se centrifuga y filtra, antes de colocarla en el portaobjetos para ser examinada con el microscopio, evitando así el material que suele provocar los errores de lectura en las técnicas convencionales¹⁷, por lo que algunos autores consideran que podría mejorar el diagnóstico^{5,18,19}. Las principales tecnologías de citología líquida vaginal, comercializadas en los últimos años son Surepath, Thinprep, Liqui-Prep y NovaPrep²⁰⁻²³.

El método de utilización es similar en todas las tecnologías: la toma de muestra se realiza mediante escobilla o cepillo/espátula plástica endocervical. A continuación el cepillo se deposita en el contenedor con el líquido fijador. Este líquido posee un alto porcentaje de alcohol para mantener intactas las células durante el transporte. Esta solución destruye las células hemáticas y los microorganismos, pero preservan los detalles morfológicos de las células epiteliales, limitando la desagregación de éstas. La muestra se homogeniza y posteriormente las células se separan mediante centrifugación (Surepath, Liqui-Prep), dispersión y/o filtración (ThinPrep). Tras esto, se realiza la sedimentación de las células en suspensión y la tinción. Por último la suspensión celular se coloca en un portaobjetos y se realiza el examen microscópico.

Algunos autores señalan que la citología líquida vaginal posee una serie de ventajas potenciales que podrían mejorar la detección del cáncer de cérvix, entre las que destacarían la fácil toma de muestra (igual que la convencional), disminución del número de muestras insatisfactorias, disminución del tiempo de lectura, servir de prueba coadyuvante a las ya existentes, y la posibilidad de que la muestra, una vez analizada, pueda volver a ser usada, sin tener que repetir la toma de muestra a la paciente. La reutilización de la muestra constituye una ventaja potencial importante para realizar pruebas de ADN, basadas en técnicas de biología molecular,

para la tipificación del VPH, principal causante de las lesiones neoplásicas. Así se podría conocer si el genotipo vírico identificado es de bajo, medio o alto riesgo oncológico, y poder realizar un seguimiento de la lesión y el posterior tratamiento de la misma²⁴.

Entre las desventajas de las técnicas de citología líquida estarían su alto coste y que requeriría más recursos para el procesado (a menos que se haga con sistemas automatizados, que sólo serían rentables para gran número de muestras)²⁵⁻²⁷.

En este contexto, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía propuso al Ministerio la elaboración de un informe que permitiera evaluar la eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida.

Justificación

Debido a la incertidumbre existente en relación con las nuevas y diferentes alternativas que se han desarrollado en los últimos años para el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix mediante técnicas de citología, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ha propuesto al “Ministerio de Igualdad, Salud y políticas Sociales”, la elaboración de un informe, para así ofrecer a los profesionales sanitarios la mejor información disponible en la literatura científica sobre la eficacia, seguridad y eficiencia económica del cribado de cáncer de cérvix y diagnóstico de VPH mediante las técnicas de citología líquida y citología convencional.

Objetivos

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es eficaz y segura la citología líquida en el cribado de cáncer de cérvix?

Los objetivos de este informe son:

Evaluar los diferentes métodos de citología líquida utilizados en el cribado de cáncer de cérvix de mujeres adultas frente a la técnica de citología Papanicolau, para el diagnóstico precoz en la detección del cáncer de cérvix.

Además de aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Material y Métodos

Diseño de estudio

Revisión sistemática de la literatura (2006-2013) y análisis coste-efectividad.

Búsqueda Bibliográfica

Se desarrolló la búsqueda sistemática estructurada en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, SCI, Hayes y en otros recursos de Internet como ECRI y Clinicaltrial.gov. Los términos MeSH y la terminología libre utilizada en la elaboración de la búsqueda de referencias se describen en el Anexo 1.

Se localizó un informe de Evaluación de la agencia CADTH que proporcionaba respuesta a la pregunta de investigación planteada por lo que se realizó una actualización de la misma. Por este motivo se actualizó la búsqueda a partir de esta fecha (de junio de 2006 hasta marzo de 2013).

Estrategias de búsqueda

En el Anexo 1 se exponen como ejemplo dos de las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos electrónicas MedLine y Embase.

Selección de estudios

Criterios de inclusión

Tipos de estudios: Ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales, revisiones sistemáticas e informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

No se incluyeron estudios de casos, editoriales y los estudios con subpoblaciones especiales como pacientes con alteración previa a la realización de la prueba (diagnóstico de displasia).

No se realizó restricción de idioma para la búsqueda bibliográfica.

- **Población:** Mujeres con indicación de cribado para la detección de cáncer de cérvix.
- **Intervención:** Técnicas de citología líquida vaginal.

- **Comparación:** Técnicas convencionales de diagnóstico citológico vaginal.
- **Resultados:** Se analizará la seguridad de los métodos de citología líquida evaluados: efectos adversos locales y sistémicos. Para la evaluación de la eficacia se detectarán los índices de validez diagnóstica de las técnicas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo), la detección de tipos de anomalías celulares, según diferentes escalas citológicas e histológicas utilizadas: criterios Bethesda, modificación de éstos y criterios OMS, y la determinación de los resultados según los puntos de corte establecidos mediante criterios citológicos y/o histológicos y por grupos de edad.

Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados

Para los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, estudios de pruebas diagnósticas y estudios observacionales seleccionados a partir de las búsquedas citadas anteriormente, se han empleado las siguientes herramientas:

- **Ensayos clínicos:** se evaluaron mediante las recomendaciones del CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) para ensayos clínicos aleatorizados, adaptadas por el grupo de trabajo CASP España²⁸ y la escala de Jadad²⁹ (Anexos 2 y 3).
- **Revisiones sistemáticas:** se evaluaron mediante las recomendaciones del CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) para revisiones sistemáticas, adaptadas por el grupo de trabajo CASP España³⁰ (Anexo 4).
- **Estudios de pruebas diagnósticas:** la calidad de estudios de pruebas diagnósticas se evaluó mediante el listado de comprobación QUADAS³¹ (Anexo 5).
- **Estudios observacionales:** se evaluaron utilizando el listado de comprobación STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)³² (Anexo 6).

El resultado de la evaluación de la calidad de los diferentes estudios incluidos se expone en las Tablas 8, 9, 10 y 11.

Extracción de datos y resultados

La selección de referencias, inclusión de artículos y extracción de la información en cada uno de ellos la ha realizado un único investigador para cada parte (eficacia-seguridad JRA y eficiencia económica SMP). Los datos y resultados de los estudios analizados se extrajeron mediante lectura de artículos a texto completo y registro en tablas *ad hoc* de los datos crudos sin depurar.

Síntesis de la literatura

Debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, tanto por los diseños utilizados, características de los pacientes, tipo de intervenciones comparadas y medidas de resultados, los estudios no pudieron agregarse entre sí para obtener resultados globales, ni se ha podido realizar una síntesis cuantitativa mediante la elaboración de un metanálisis. Se ha realizado una síntesis cualitativa de los resultados más relevantes, utilizando la valoración crítica de la calidad de los estudios para matizar las conclusiones de los mismos.

Evaluación económica

Se ha diseñado un análisis coste-efectividad de la citología líquida vaginal (LBC) frente a la citología convencional (CC) con la información disponible procedente de los ensayos clínicos incluidos en la revisión.

Se calcularon los ratios coste-efectividad incrementales (ICER) tanto para la variable de eficacia (detección lesiones LSIL) como para la variable muestras no legibles (MNL) según las fórmulas indicadas:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Coste_LBC} - \text{Costes_CC}}{\text{Eficacia_LBC} - \text{Eficacia_CC}}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{Coste_LBC} - \text{Costes_CC}}{\text{Eficacia_MNL_LCB} - \text{Eficacia_MNL_CC}}$$

Se utilizó un enfoque determinista con un análisis de sensibilidad univariante sobre el parámetro coste de la pruebas con un $\pm 20\%$ de variación sobre el coste base (máximo y mínimo) y considerando los valores de eficacia de cada ensayo clínico por separado para aportar más información.

Además se realizó un análisis de sensibilidad con enfoque probabilístico en MS Excel mediante simulación de Montecarlo con la generación aleatoria de 1.000 valores de coste y 1.000 valores de eficacia entre los valores conocidos, puesto que se desconoce la distribución de probabilidad que siguen. Finalmente para cada uno de estos valores se han calculado los correspondientes ICER y los promedios de coste y eficacia e ICER probabilísticos medios sobre ambas variables (detección LSIL y muestra no legibles). Se representaron en los planos coste-efectividad los resultados de las simulaciones. Además se aportaron los porcentajes de dominación de una prueba sobre otra en caso de existir dominancia (menor coste y mayor eficacia).

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda sistemática, encaminada a localizar artículos originales relevantes, se realizó a partir de donde finalizó la búsqueda sistemática del Informe del CADTH²⁵ (junio de 2006) y se ha actualizado hasta marzo de 2013. Esta búsqueda ha proporcionado 851 referencias bibliográficas (Tabla 1).

Base de Datos	Número de referencias
MedLine	282
Embase	289
Cochrane Library	67
ECRI	12
CRD	75
Hayes	0
SCI	111
Clinicaltrial.gov	15
TOTAL	851

La primera selección se centró en la eliminación de duplicados (394 exclusiones). Seguidamente, mediante la lectura de los títulos y resúmenes de los 457 artículos incluidos inicialmente, se realizaron 413 exclusiones, seleccionándose 44 trabajos que podían cumplir los criterios de inclusión para realizar la lectura a texto completo. De los 413 trabajos que se excluyeron en esta fase de selección, en 90 ocasiones fue por el título y en 287 casos el motivo fue que no respondían a la pregunta de investigación de la revisión sistemática (objetivo, población, intervenciones evaluadas o intervención de comparación), tal como se refleja en la Tabla 2. Adicionalmente, 76 artículos se excluyeron por no corresponder al tipo de estudio (Diagrama de flujo, Figura 1).

Tabla 2. Exclusión de artículos mediante lectura de título y resumen.			
MOTIVO DE EXCLUSIÓN	NÚMERO DE EXCLUIDOS	INCLUSIÓN PARA LECTURA COMPLETA	TOTAL
TOTAL (Referencias iniciales)	807	44	851
Duplicados	394		
Título	90		
Tipo de estudio	76		
Objetivo, población	168		
Intervención	79		

De los 44 artículos incluidos para lectura a texto completo, se excluyeron 15 que tras su lectura, no se consideraron apropiados para el informe, seleccionándose finalmente 23 estudios primarios y 6 estudios secundarios. Los motivos de exclusión se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Relación de los 15 estudios excluidos tras lectura a texto completo.	
ARTÍCULO	DETALLE DE EXCLUSIÓN
Girianelli 2007	Utiliza los datos de Girianelli 2006. Excluido para evitar duplicidad de datos. No aporta información detallada sobre la metodología.
Kirschner 2006	Pacientes incluidos no adecuados.
Roberts 2007	Pacientes incluidos no adecuados.
Zhu 2007	Tipo de estudio no adecuado.
Brink 2006	Pacientes e intervención no adecuados.
Qiu 2008	No se pudo localizar a texto completo.
Ronco 2006	Utiliza los mismos datos que Ronco 2007 que los refleja de manera más exhaustiva. Excluido para evitar duplicidad de datos.
Wright 2010	Intervención no adecuada. Comparador no adecuado.
Sireci 2009	Pacientes incluidos no adecuados.
Thiryayi 2010	Pacientes incluidos no adecuados.
Patel 2009	Pacientes incluidos no adecuados.
Harvey 2009	El objetivo e intervención no son adecuados.
Confortini 2010	El objetivo e intervención no son adecuados.
Ronco 2010	No es el objetivo, ni intervención adecuada.
Longatto 2012	Utiliza los mismos datos que Syrjanen 2008. Excluido para evitar duplicidad de datos.

Estudios secundarios incluidos para la revisión sistemática

Los seis estudios secundarios localizados en la búsqueda fueron dos revisiones sistemáticas y cuatro informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Descripción de las revisiones sistemáticas:

La calidad de las dos revisiones evaluadas ha sido alta (Tabla 4). Los dos estudios respondieron de manera positiva a las cinco preguntas del cuestionario CASPe (Anexo 4) para revisiones sistemáticas.

- La revisión de Grce³³ realiza una descripción de los cribados poblacionales que se desarrollan en distintos países, comentando los diferentes métodos que se utilizan en cada estudio. La intervención se centra en la detección de ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH) mediante técnicas moleculares, utilizando citología líquida o citología convencional.
- En la revisión sistemática desarrollada por Arbyn³⁴, se evaluó la sensibilidad relativa tanto de citología líquida como de citología convencional en ocho estudios analizados, siendo similar. La especificidad también fue similar al considerar HSIL y LSIL como puntos de corte. Sin embargo para la determinación de ASCUS, la especificidad de la citología líquida fue inferior a la citología convencional.

Descripción de los informes de Agencias de Evaluación:

- **ICSI³⁵**: el informe de evaluación de tecnología sanitaria de 2003 revisa cinco revisiones sistemáticas y metanálisis de diversa calidad metodológica, según los tipos de estudios incluidos en ellos. Posteriormente analiza varios ensayos clínicos y estudios de pruebas diagnósticas no incluidos en la revisiones, siendo la calidad de estos estudios también diversas. El informe señala que la citología líquida fue una opción a la convencional. Para la detección de lesiones cervicales preinvasivas las dos técnicas fueron comparables entre sí. Para menor grado de lesiones, existió mayor grado de detección con citología líquida. La implantación de esta técnica no afectó a la seguridad del paciente durante el proceso de toma de muestras. En ocho de once estudios se encontró mayor grado de satisfacción con la utilización de la citología líquida.

- **ADTH²⁵**: el informe elaborado por CADTH en el año 2008 realiza una revisión sistemática y metanálisis a partir de 108 estudios. La calidad de la revisión sistemática elaborada es alta. En ella se discute la calidad de cada uno de los artículos incluidos y las posibles limitaciones acontecidas en la síntesis de la evidencia. El informe señaló que la evidencia científica sugirió que ambas técnicas tuvieron similar sensibilidad y especificidad. La citología líquida fue, probablemente, más sensible y menos específica, y podría dar un ratio inferior de muestras insatisfactorias que la citología convencional.
- **NICE¹⁵**: la guía se elaboró en el año 2000 y se actualizó en 2003. La calidad de esta guía de práctica clínica ha sido alta. En ella se incluyeron dos metanálisis (14 y 6 estudios respectivamente). En uno de ellos (14 estudios) los autores presentaron como resultados que la sensibilidad podría ser un 12 % mayor con la citología líquida que con la citología convencional. En el otro metanálisis no se encontraron diferencias de especificidad entre ambos métodos.
- **CHUM³⁶**: el informe revisa la literatura y localiza un ensayo clínico de calidad, tres informes de evaluación tecnológica y cinco revisiones sistemáticas y metanálisis. El informe estimó que la citología líquida fue un 6 % más sensible que la convencional, y un 4 % menos específica aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, por lo que concluyó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en términos de sensibilidad y especificidad entre citología líquida y convencional. La Agencia no recomendó la sustitución de forma sistemática de la citología líquida por la citología convencional.

Estudios primarios incluidos para la revisión sistemática

Los estudios primarios incluidos finalmente, tras la lectura a texto completo, fueron 23 que cumplieron los criterios de inclusión establecidos *a priori*. Se han incluido siete ensayos clínicos, once estudios de pruebas diagnósticas y cinco estudios observacionales.

Descripción de los estudios primarios seleccionados

Ensayos clínicos (Tabla 5)

Los siete ensayos evaluados englobaban a un total de 171.580 mujeres, con edades comprendidas entre los 16 y 75 años. Los periodos de reclutamiento oscilaban entre diez meses y tres años. En la mayoría de los estudios se consideraron criterios de exclusión para la participación en el mismo estar embarazada, tener practicada una histerectomía y/o estar en tratamiento para CIN. La clasificación citológica en todos los estudios se utilizó siguiendo los criterios de *Bethesda*. Las técnicas de citología líquida vaginal evaluadas han sido ThinPrep, SurePath y Liqui-Prep, comparadas siempre frente a las técnicas diagnósticas de citología convencional. Los principales resultados obtenidos eran las discrepancias y anormalidades celulares entre ambas técnicas. Para el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos se utilizaban aquellos resultados citológicos positivos y se comparaban frente a la prueba de referencia, que normalmente eran los resultados histológicos obtenidos mediante colposcopia y biopsia.

- **Taylor³⁷** en el trabajo publicado en 2006 describe un ensayo con mujeres de Sudáfrica de entre 35 a 65 años, no embarazadas, sin histerectomía ni tratamiento para CIN. Las mujeres provenían de programas de cribado realizados en tres centros de atención primaria. La intervención consistía en la comparación directa de la citología líquida vaginal y la convencional en el cribado de cáncer cervical. Las mujeres fueron aleatorizadas en dos grupos: 3.184 en el grupo de citología líquida (ThinPrep) y 2.463 en el de citología convencional.

Las muestras vaginales se tomaron usando espátula Ayre y *citobrush*. Los resultados se evaluaban por personal experimentado y aquellos positivos se comparaban, de manera ciega, con los resultados histológicos obtenidos por colposcopia.

Expone resultados por muestras adecuadas, pero limitadas por algún factor (inflamación, sangre, células) e insatisfactorias. Los resultados a determinar también fueron sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de ambas técnicas, cuando eran comparadas frente a colposcopia e histología, tomando como puntos de corte citología ASCUS y LSIL. También se obtuvieron resultados estratificados por grupos de edades e infección por el VIH.

- El ensayo de **Ronco**¹⁸ publicado en 2007 incluyó a 45.307 mujeres con edades comprendidas entre 26 y 60 años, procedentes de nueve centros italianos en los que se realizaba cribado de cáncer de cérvix. Estas mujeres presentaron como criterios de exclusión: estar embarazadas, histerectomía previa o tratamiento para CIN en los últimos 5 años.

Las muestras para citología eran tomadas mediante espátula Ayre y cepillo cervical (*citobrush*). La intervención consistía en la realización de citología vaginal para cribado, en un grupo de 22.708 mujeres mediante citología líquida (ThinPrep) y en otro grupo con 22.466 mujeres a través de citología convencional.

A las mujeres con resultado citológico positivo se les realizaba colposcopia. El tratamiento de los grupos era desigual, ya que con la citología convencional, la colposcopia se realizaba si se detectaba LSIL ó HSIL, mientras que en el grupo de la citología líquida ésta se realizaba a partir de la detección de ASCUS.

Se determinó la proporción de muestras inadecuadas, anormalidades celulares, y en aquellas pacientes a la que se les realizó colposcopia, se determinaron la sensibilidad relativa y el valor predictivo positivo de ambas técnicas, tomando como puntos de corte ASCUS y LSIL. El estudio también determinó las modificaciones de la sensibilidad y el valor predictivo positivo en relación a la edad, centro, protocolo y experiencia del equipo.

- El estudio de **Macallini**³⁸ de 2008 se desarrolló en Italia en tres centros que realizaron programas de cribado de cáncer cervical. La intervención consistía en la realización de citología vaginal para el cribado por dos métodos diferentes. Las mujeres, con edades comprendidas entre los 26 y 64 años, fueron aleatorizadas al grupo de citología líquida (4.318) (ThinPrep) o al grupo de citología convencional (4.336). No todas las mujeres aceptaron pertenecer al grupo asignado. A las mujeres a las que se detectó ASCUS se les realizaba colposcopia y biopsia.

El personal recibió entrenamiento específico para la realización de las técnicas de citología líquida. No se describía cómo se tomaban las muestras.

Las variables medidas fueron ratio inadecuado, distribución, realización de colposcopia, ratio de detección para CIN2+ y valor predictivo positivo para CIN2+. El estudio mostró diferencias en relación a los resultados que se registraron en dos hospitales diferentes. También aportó datos de dos escenarios hipotéticos con 10.000 mujeres, en el que detectaba mayor número de

muestras inadecuadas con citología convencional frente a la citología líquida.

- **Sykes**³⁹ publicó en 2008 un ensayo que incluía a 913 mujeres de Nueva Zelanda, con edades comprendidas entre 16 y 75 años, que acudían al hospital para realizarse citología vaginal para el cribado de anomalías cervicales. Las características de las mujeres y los criterios de inclusión y exclusión no aparecen reflejados en el artículo. La intervención consistía en la comparación de la citología líquida frente a la convencional. Se calculó *a priori* el tamaño de muestra a utilizar para obtener una potencia del 80 % en el estudio. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos: a uno de ellos se les realizaba citología convencional (453) y al otro citología líquida (457) mediante la técnica SurePath.

Las muestras fueron tomadas mediante procedimientos rutinarios por un equipo de personal entrenado. No se detalló como se realizaba la toma de muestras. A todas las mujeres se les realizaba también diagnóstico histológico mediante coloscopia.

Los resultados valorados eran las anomalías celulares identificadas por ambos métodos citológicos, la comparación de éstas frente al resultado obtenido mediante histología. También se determinó la sensibilidad y especificidad de la citología líquida y la convencional frente al diagnóstico histológico usado como estándar de referencia.

- El ensayo de **Siebers**⁴⁰, publicado en 2009, englobaba a 89.784 mujeres de entre 30 y 60 años incluidas en el programa de cribado de neoplasia intraepitelial de cérvix en Holanda. La asignación de las pruebas se realizó mediante aleatorización por grupos (en función del área geográfica) de los investigadores encargados de la realización (médicos de familia). La citología líquida (ThinPrep) la utilizaron 122 médicos para cribar a 49.222 mujeres, y 124 emplearon la citología convencional para el cribado de 40.562 mujeres. Como método diagnóstico confirmatorio se utilizó la determinación histológica, realizada en caso de cribado positivo. Los patólogos estuvieron cegados en relación con el tipo de prueba utilizada. La medida de resultado principal fue la razón (ratio de detección) cruda y ajustada de detección de CIN grado 1, 2, 3 o carcinoma histológicamente confirmado, obtenida por la citología líquida frente al uso de la

citología convencional. Como resultado secundario se determinó el valor predictivo positivo para diferentes umbrales de detección.

- El ensayo clínico publicado en 2010 de **Jesdapatarakul**⁴¹ se realiza en el año 2008 con 194 mujeres de Tailandia, con edades comprendidas entre 16 y 75 años, que acudían a un hospital para realizarse colposcopia, al haber tenido una citología previa anormal. Las características de las mujeres y los criterios de inclusión y exclusión (aparte de la citología anormal) no se describen. Se parte de una subpoblación de mujeres con citología anormal por lo que esto supone una importante limitación a la hora de valorar los resultados del ensayo. A pesar de esto, el ensayo se ha incluido ya que es uno de los más recientes que se ha publicado. La intervención consistía en la comparación de la citología líquida frente a la convencional. Se calculó *a priori* el tamaño de muestras que requeriría el estudio. Las mujeres se aleatorizaron mediante sistema informático a dos grupos: uno de ellos se les realizaba citología convencional (91) y al otro citología líquida (103) mediante el sistema Liqui-Prep. Los resultados determinados fueron las anomalías celulares por ambos métodos citológicos. También se determinó la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la citología líquida y la citología convencional.
- El estudio de **Klug**⁵⁶ publicado en 2013 incluyó a 21.081 mujeres mayores de 20 años, procedentes de diferentes regiones de Alemania. Los criterios de exclusión de las mujeres en el estudio fueron histerectomía previa, conización o radiación los tres meses previos, y/o tener seguro privado. La intervención consistía en la realización de citología vaginal para cribado a 11.576 mujeres mediante citología líquida (ThinPrep) y con lectura de forma manual o mediante asistencia computerizada, y en otro grupo con 9.359 mujeres, a las que se les realizaba el cribado mediante citología convencional.

El principal objetivo del estudio fue determinar la sensibilidad relativa de las técnicas estimando el ratio de detección de de CIN grado 2 o superior, mediante la citología convencional y la citología líquida, usando como punto de corte LSIL+.

Estudios de pruebas diagnósticas (Tabla 6)

Los once estudios de pruebas diagnósticas comprendieron a un total de 126.409 mujeres con un rango de edad que oscilaba entre los 14 y 90 años. Los periodos de reclutamiento estuvieron comprendidos entre dos meses y cuatro años. En la mayoría de los estudios se consideraron criterios de exclusión para la participación en el mismo estar embarazada, virginidad, cirugía vaginal o citologías previas anormales. Los estudios que describían la clasificación citológica los hacían siguiendo los criterios de *Bethesda* o una modificación de éstos. Las técnicas de citología líquida vaginal evaluadas han sido ThinPrep, Monoprep, Siriaj-LBC, SurePath y NovaPrep, comparadas frente a las técnicas diagnósticas de citología convencional. Las medidas de resultados que se determinaban eran las anomalías celulares y el cálculo de los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo) comparando la citología líquida frente al “método de referencia”, que a veces era la citología convencional y en otras ocasiones consistía en el diagnóstico mediante colposcopia seguido de estudio histológico.

A continuación se describen las principales características de los 11 estudios incluidos:

- **Girianelli**⁴² (2007) describe un estudio transversal de pruebas diagnósticas realizado en Brasil a 2.059 mujeres con edad media de 39 años, comparando la citología convencional frente a la líquida más pruebas de detección de ADN del VPH (DNA-citoliq), utilizando el informe del patólogo y la colposcopia y biopsia como prueba de referencia. Expone diferentes resultados según si la muestra ha sido tomada por personal sanitario o por la propia paciente. El estudio presentó un posible sesgo de secuenciación.
- El estudio de **Almonte**⁴³ (2007) se realiza en 5.595 mujeres con edades entre 25 y 49 años en Perú. Se comparaban cuatro métodos diferentes para el cribado: citología líquida (Autocyte-Prep), citología convencional, detección de ADN del VPH (HPV test) y examen visual con ácido acético. Los resultados se muestran según los distintos grados de afectación citológica y también por grupos de edad. Los resultados de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo se dividen para displasia moderada, displasia severa o CIS+.
- El trabajo desarrollado por **Lerma**⁴⁴ (2007) con 2.026 mujeres de España, comparaba la citología líquida (ThinPrep) frente a la convencional. Se realizó un seguimiento a pacientes ASCUS

positivo, aplicando solamente a ellos colposcopia y biopsia (prueba de referencia). Con estos pacientes se realizaron los cálculos de índices de validez diagnóstica.

- El trabajo desarrollado por **Laiwejpithaya**⁴⁵ (2008) se realiza en Tailandia con 479 mujeres de 41,6 años de edad media. Se determinó la correlación entre la citología líquida “Sirijaj-LBC” y la citología convencional. Se utilizaba la colposcopia o la histología como prueba de referencia.
- **Syrjanen**⁴⁶ (2008) realiza un estudio con 12.114 mujeres de Latinoamérica, separadas en dos cohortes de mayores y menores de 35 años. El estudio consta de dos partes: una de pruebas diagnósticas (transversal) y otra prospectiva de la que no muestra resultados. Se determinó la capacidad diagnóstica de cuatro pruebas: inspección visual con ácido acético, citología convencional, citología líquida y detección de ADN de VPH (HC2). La colposcopia y la biopsia fueron utilizadas como métodos de referencia. Los resultados se mostraron separados según las cohortes.
- El estudio descrito por **Cibas**⁴⁷ (2008) determinaba la capacidad diagnóstica de la citología líquida (MonoPrep) en 10.739 mujeres de diversos centros de Estados Unidos, Sudáfrica y Venezuela. La edad media de estas mujeres era de 35,4 años. Como método de referencia utilizó la citología convencional. Se describe el grado de concordancia entre ambos métodos para la determinación de anormalidades celulares. Con un subgrupo de 3.185 mujeres se calcularon los índices de validez diagnóstica.
- **Li**⁴⁸ (2009) realizó un estudio de pruebas diagnósticas en China con 2.562 mujeres con edades comprendidas entre los 15 y 59 años, de tres hospitales diferentes. Se utilizaron cuatro métodos diagnósticos: examen visual, citología líquida (Cytorich), colposcopia digital y detección de ADN del VPH (HC2). Los resultados de los índices de validez diagnóstica se presentan de manera “cruda” y corregida. También se muestran resultados combinados obtenidos por varias técnicas.
- En el artículo de **Rahimi**⁴⁹ (2009) se compara la citología líquida (ThinPrep) frente a la convencional en 461 mujeres de Italia con edad media de 45 años. La colposcopia y la biopsia fueron utilizadas como métodos de referencia, aunque no incluía el intervalo entre ambas pruebas (posible sesgo de secuenciación).

Se determinaron los porcentajes de hallazgos de anormalidades celulares mediante ambas técnicas, y posteriormente con sólo 20 pacientes (muestra escasa y resultados de dudoso valor) se determinó la sensibilidad y el valor predictivo positivo.

- El estudio de **Angstetra**²⁶ (2009) evalúa mediante la utilización de cohortes retrospectivas la citología líquida frente a la convencional, determinando datos de precisión diagnóstica y de muestras insatisfactorias. Utilizó una cohorte de 1.961 mujeres de Australia, y comparaba la citología líquida (ThinPrep) frente a la citología convencional. Como método de referencia empleaba la biopsia cervical.
- En el artículo de **Halford**⁵⁰ (2010) se comparaba la citología líquida (ThinPrep) frente a la citología convencional en 87.284 mujeres de Australia. Se realizó cribado a la población general, obteniendo los datos de un periodo de 27 meses. Las muestras fueron procesadas por ambos métodos y el personal estaba cegado respecto a los resultados de las técnicas empleadas previamente. Como método de referencia confirmatorio se utilizaron los resultados de histología. Se determinaron los porcentajes de hallazgos de anormalidades celulares mediante los dos métodos y la sensibilidad de 1.083 muestras confirmadas histológicamente.
- El estudio realizado por **Esquivias**⁵¹ (2011) evaluaba la citología líquida (Nova-Prep) frente a la citología convencional en 1.129 mujeres de España con edad media de 42,5 años. Las muestras fueron procesadas por ambos métodos y el personal estaba cegado respecto a los resultados de las técnicas empleadas previamente. A las citologías con resultado anormal se les realizaba, a continuación, cribado de VPH mediante técnicas de biología molecular.

Estudios observacionales (Tabla 7)

De los cinco estudios observacionales seleccionados^{5,52-54,57}, tres fueron de estudios cohortes prospectivos^{5,53,54} y dos retrospectivos^{52,57}. Englobaron a un total de 404.122 mujeres, con un rango de edad que oscilaba entre los 22 y los 77 años. El periodo de reclutamiento para los diferentes estudios estuvo comprendido entre uno y cinco años. En la mayoría de los trabajos se consideraron criterios de exclusión para la participación en el mismo estar embarazada, no pertenecer a la cohorte de edad descrita, cirugía vaginal o citologías previas anormales y encontrarse en tratamiento para

CIN. Los estudios que describían la clasificación citológica los hacían siguiendo diferentes criterios: KOPAC-B, Bethesda y los de la Organización Mundial de la Salud. Las técnicas de citología líquida vaginal evaluadas han sido SurePath, Liqui-Prep, PapSpin, ThinPrep y Cytoscreen, comparadas frente a las técnicas diagnósticas de citología convencional. Las medidas de resultados que se determinaban eran las anomalías celulares en todos los estudio y en aquellos trabajos que se podía se realizaba el cálculo de los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo) comparando la citología líquida frente al método de referencia y utilizando algún punto de corte específico, como CIN o ASGUS.

Calidad metodológica de los estudios seleccionados

Ensayos clínicos (Tablas 8 y 9)

Los siete ensayos clínicos^{18,37-41,56} se valoraron mediante el cuestionario de la red CASPe, descritos en material y métodos.

Los siete ensayos clínicos incluidos presentaron una calidad moderada, tal como se refleja en las Tablas 8 y 9. Todos ellos tuvieron una respuesta positiva a las tres primeras preguntas sobre la validez de los estudios según el cuestionario CASPe: definición clara de la pregunta, aleatorización y seguimiento de los pacientes. Aunque se registró la aleatorización, sólo en cinco ensayos se describió el método utilizado^{18,39-41,56}, siendo adecuado, ya que se producía mediante ordenador de manera secuencial. En un trabajo no se aleatorizaron todos los pacientes³⁸, ya que algunos rehusaron incorporarse al grupo inicialmente asignado. Ningún ensayo detallaba la ocultación de la secuencia de aleatorización.

El cegamiento se notificó en cinco ensayos^{18,37,38,40,41} pero sólo se realizó de manera correcta en dos^{40,41}, ya que la evaluación entre ambas intervenciones (citología líquida y citología convencional) se hacía sin conocimiento de los resultados. El cegamiento descrito en estos cinco artículos era entre las dos muestras de citología y los resultados histológicos.

El seguimiento de los pacientes se describía como completo en seis estudios^{18,37,39-41,56} y las pérdidas de estos pacientes se notificaron en cinco^{18,39-41,56}. Tres trabajos presentaron diagramas de flujo con todos los pacientes^{18,39,40}. Sólo tres estudios calcularon previamente el tamaño de muestra³⁹⁻⁴¹. El análisis por intención de tratar (*itt o intention to screen*) se evaluó en cinco ensayos^{18,37,39,40,56}.

Según la escala de Jadad, los ensayos de más calidad corresponderían al de Siebers⁴⁰ y Jesdapatarakul⁴¹ (5 puntos), seguido de Ronco¹⁸ (4 puntos), de los de Taylor³⁷, Klug⁵⁶ y Sykes³⁹ (3 puntos), y el estudio de menor calidad sería el de Macallini³⁸ con solamente 2 puntos.

Estudios de pruebas diagnósticas (Tabla 10)

La calidad de los once estudios de pruebas diagnósticas incluidos fue determinada mediante el cuestionario QUADAS, se expone en la Tabla 10.

Los estudios de pruebas diagnósticas analizados presentaron una calidad moderada-baja. En dos de ellos^{46,49} los criterios de selección de pacientes no estuvieron definidos. Uno de los aspectos que disminuyó la calidad de los estudios fue el posible sesgo de verificación que presentaron varios estudios, que se ha relacionado con la prueba de referencia y su aplicación a todos los pacientes: tan solo en cuatro ocasiones^{42,46,48,50} se consideraba óptima, ya que en los otros estudios la técnica de referencia utilizada no presentaba índices de validez diagnóstica del 100 % (*Gold standard ideal*). En cinco trabajos todos los pacientes fueron diagnosticados mediante la técnica de citología líquida y la prueba de referencia^{43,45,48,50,51} ya que en el resto de artículos, el método de referencia se utilizaba si los resultados previos mediante citología líquida así lo determinaban. Un estudio⁴³ no describió como se realizaban las determinaciones diagnósticas. La interpretación a ciegas de los resultados no se hizo en cuatro artículos^{43,46,49,50}. En la mayoría de ellos los resultados no pueden extrapolarse a otras condiciones de trabajo y pacientes, considerándose pues que carecen de validez externa adecuada. En seis trabajos^{42,43,45,47,50,51} se explicaron las pérdidas de pacientes durante la realización del estudio.

Estudios observacionales (Tabla 11)

Los cinco estudios observacionales^{5,52-54,57} se valoraron mediante los criterios de lectura crítica desarrollado por el grupo STROBE (Tabla 11). En general, los estudios analizados presentaron una calidad moderada-baja, principalmente determinada por el sesgo de selección de pacientes.

Dos trabajos no describieron claramente el diseño del estudio^{52,53}. En todos se expone el contexto donde se desarrolla el estudio de manera correcta así como las fechas en las que se realizó el periodo de reclutamiento. El trabajo de Schlerman⁵² es el único que no aporta datos sobre los criterios de elegibilidad de los pacientes. Ningún trabajo recoge cómo se determinó el tamaño muestral y si se adoptaron medidas para afrontar los posibles sesgos de los estudios. El estudio de Park⁵³ fue el único que no describía las variables cuantitativas utilizadas.

Los métodos estadísticos utilizados han sido bien definidos en estos estudios. Los resultados ofrecidos no muestran homogeneidad, las características basales sólo se exponen en tres trabajos^{52,54,57}, en el análisis de los resultados no se realizó ajuste por variables de confusión y sólo tres trabajos presentaron análisis de subgrupos⁵²⁻⁵⁴. La única estimación estadística que reflejan los cinco trabajos ha sido la constante de significación estadística (p). Los estudios presentaron numerosas limitaciones metodológicas y la validez externa para poder extrapolar los resultados solo fue discutida en tres estudios^{52,53,57}.

Resultados de las intervenciones

Ensayos clínicos (Tabla 12)

En la Tabla 12 se exponen los principales resultados extraídos de los ensayos clínicos.

Según la clasificación del estadio celular, las muestras ofrecieron los siguientes resultados:

- Para la citología líquida los porcentajes de muestras insatisfactorias (cuando fueron calculados) oscilaron entre 1,3 y 2,7; ASCUS 2,5 y 13,5; LSIL 0,9 y 24,4; y HSIL 0,40 y 20,8. Con el método de citología convencional los resultados de muestras insatisfactorias tuvieron un rango de 0,8-9,1; ASCUS 2,3-12,4; LSIL 0,8-21,0; y HSIL 0,26-21,0.

Los resultados de sensibilidad y especificidad de los diferentes estudios se determinaron aplicando criterios y puntos de corte diferentes, por los que los datos no pueden ser sintetizados y deben ser revisados de manera individual.

- El estudio de **Taylor**³⁷ determina los valores de validez diagnóstica mediante dos puntos de corte, y combinándolos con los estadios histológicos CIN1 y CIN2:
 - Para hallazgos \geq ASCUS los resultados de sensibilidad fueron superiores con la citología convencional. Los valores de especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo presentaron cifras similares con CIN1 y CIN 2.
 - Para hallazgos \geq LSIL los resultados de sensibilidad también fueron superiores con la citología convencional. Los valores de especificidad y valor predictivo negativo también presentaron cifras similares en ambos grupos, mientras que el

valor predictivo positivo mostró cifras superiores con la citología convencional. Dado que todas las citologías insatisfactorias fueron consideradas negativas, es posible el infradiagnóstico de la citología convencional.

- El ensayo de **Ronco**¹⁸ muestra la sensibilidad relativa al comparar la citología líquida frente a la citología convencional, para los grados histológicos CIN1+, CIN2+ y CIN3+. Para la determinación de ASCUS se obtuvo una ratio de 1,68, 1,17 y 0,84 respectivamente. Para la detección de citología LSIL ó mayor, los resultados fueron 1,70, 1,03 y 0,72 respectivamente. El ratio de valor predictivo positivo determinado para citología ASCUS en los tres grupos histológicos fue de 0,84, 0,58 y 0,42. Para la determinación de LSIL o mayor grado, los valores obtenidos fueron 0,95, 0,58 y 0,40 respectivamente. También aporta datos de anormalidades ASCUS, LSIL y HSIL por grupos de edad: 25-34 años (1,92; 1,56; 2,36) frente a 35-60 años (1,44; 1,27; 1,64). Los resultados no presentaron diferencias estadísticamente significativas.
- **Macallini**³⁸ en su trabajo expone datos para el estadio citológico CIN2. El ratio de detección fue mayor para la citología líquida que para la convencional (0,66 vs. 0,54). El valor predictivo positivo también fue superior para la citología líquida (17,1 % vs. 12,2). Los datos no presentaron diferencias estadísticamente significativas.
- En el ensayo clínico desarrollado por **Sykes**³⁹ aporta únicamente datos de sensibilidad de la prueba, tomando como puntos de corte histológicos CIN1 y CIN 2/3. Para ambos casos, la sensibilidad fue superior para la citología líquida (66,2 vs. 61,1 %) y (89,7 vs. 84,6 %). Los resultados no presentaron diferencias estadísticamente significativas.
- En el ensayo clínico de **Siebers**⁴⁰ los resultados obtenidos mediante el cálculo del ratio ajustado para la detección de neoplasia o carcinoma confirmado histológicamente fue: 1,01 (0,85-1,19) para CIN grado 1; 1,0 (0,84-1,2) para CIN grado 2; 1,05 (0,86-1,29) para CIN grado 3; y 1,69 (0,96-2,99) para la detección de carcinoma. En el ratio ajustado de los valores predictivos positivos no se hallaron diferencias entre ambos métodos, con independencia de los diferentes niveles de positividad establecidos.

- El ensayo clínico realizado por **Jesdapatarakul**⁴¹ presentó resultados para la detección de mayor número de anomalías detectadas (\geq ASC/ AGC) mediante la citología líquida 108 casos (55,7 %) que frente a la citología convencional 96 casos (49,5 %). Para la detección de lesiones \geq HSIL la citología líquida detectó 21 (10,8 %) frente a la citología convencional que detectó 14 (7,2 %). Excluyendo los resultados de ASC/AGC el grado de concordancia entre ambas pruebas fue del 73,6 %. La sensibilidad de las dos técnicas superó el 70 %.
- El ensayo clínico de **Klug**⁵⁶ presentaba los resultados de la citología líquida totales y desglosados en dos subgrupos: según se realizaba la lectura de la técnica de manera de forma manual o automatizada.

El número de muestras insatisfactorias fue bajo (0,04 %) en grupo en el que se realizó citología convencional (CC) y en los dos grupos comparadores, tanto en el grupo de citología líquida manual (0,31 %) como en el grupo de citología líquida automatizada (2,86 %).

La sensibilidad de la LBC fue superior a la citología convencional para los grados CIN 1, 2 y 3. Para los puntos de corte LSIL+ y CIN2+ la sensibilidad relativa de la citología líquida manual (LBC-m) fue de 2,74 al realizar el análisis *per protocol*. La sensibilidad relativa de la citología líquida automatizada (LBC-a) fue de 3,17. Para los puntos de corte HSIL+ y CIN2+ la sensibilidad relativa de la citología líquida manual (LBC-m) y automatizada (LBC-a) fueron 3,22 y 3,46 respectivamente. Mediante los análisis *per protocol* y por intención de tratar se obtuvieron resultados similares.

Estudios de pruebas diagnósticas (Tabla 13)

Los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para los distintos dispositivos diagnósticos evaluados en los once estudios^{26,42-51}, se recogen en la Tabla 13.

La sensibilidad fue mayor con la citología líquida frente a la convencional en cuatro estudios^{42-44,50}. Dos estudios^{44,49}, obtuvieron la sensibilidad relativa obteniendo valores discordantes entre ambos. El grado de concordancia de la prueba se determinó en cinco estudios^{26,44,45,47,49} con valores que oscilaron entre 0,12 y 0,99. Cuatro estudios compararon las anomalías celulares con ambas técnicas^{26,44,47,50}, no observando diferencias entre ambos métodos, excepto

en el estudio de Angstetra²⁶ que obtuvo un porcentaje menor de muestras insatisfactorias utilizando la citología líquida (estadísticamente significativo). Los resultados de especificidad mostraron datos dispares: en el estudio de Girianelli⁴² fue superior en la citología líquida (91,6 vs. 84,0), el trabajo realizado por Li⁴⁸ no mostraba diferencias entre tres de las cuatro técnicas evaluadas, observándose la mayor especificidad con el examen visual (89,4 vs. 85,4). En el trabajo de Syrjanen⁴⁶ la especificidad fue menor con la citología líquida en todas las situaciones evaluadas, y en el artículo de Lerma⁴⁴ ésta fue superior a la convencional (45 vs. 25). El estudio de Angstetra²⁶ muestra la sensibilidad y especificidad agrupando las anormalidades en dos grupos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los dos parámetros.

El valor predictivo positivo presentó cifras inferiores con la citología líquida en cuatro trabajos, mientras que en otros dos el valor obtenido mediante la citología líquida fue superior a la conseguida con la citología convencional^{44,48}.

El valor predictivo negativo se determinó sólo en tres trabajos: en uno de ellos los resultados fueron similares entre las técnicas evaluadas⁴⁸, el de Syrjanen⁴⁶ expuso valores inferiores con la citología líquida frente a la convencional, y en el estudio de Lerma⁴⁴ los valores de valor predictivo negativo para la citología líquida fueron superiores a los determinados por la citología convencional (37,5 vs. 21,7).

Estudios observacionales (Tabla 14)

Todos los estudios presentaron resultados en relación a las anormalidades celulares detectadas por ambas técnicas. Los porcentajes de muestras insatisfactorias fueron menores mediante la citología líquida (0,02-2,6 vs. 0,05-6,1). La detección de células ASC (ASCUS +ASC-H) fue más rentable mediante la citología líquida en cuatro de los estudios^{5,53,54,57} (2,07-6,5 vs. 0,87-4,8), mientras que en el otro⁵² fue menos (2,7 vs. 4,6). La determinación de células en estadio LSIL fue siempre superior mediante la citología líquida (0,27-1,9) que con la citología convencional (0,13-1,8). Para HSIL también el rendimiento diagnóstico de la citología líquida fue superior (0,33-1,3 vs. 0,2-1,1). La detección de células cancerosas ofreció resultados dispares según el estudio.

Un trabajo⁵⁴ calculó la sensibilidad y especificidad para ASGUS CIN, obteniendo porcentajes similares para ambas técnicas.

El estudio de Beerman⁵ utilizó dos puntos de corte CIN1+ y CIN2+ para de la determinación de la sensibilidad y especificidad, obteniendo resultados mejores de sensibilidad con la citología líquida CIN1+ (96,24 vs. 92,04) y CIN2+ (97,19 vs. 93,46). La especificidad sólo se calculó utilizando el punto de corte CIN1+ y fue inferior mediante la citología líquida (87,7 vs. 98,17).

Investigación en curso (registro de Clinical Trial)

En la actualidad existen diversos ensayos clínicos en marcha que utilizan la citología líquida vaginal para su evaluación, o bien como parte de otro ensayo clínico:

- **Título:** Diagnostic and Prognostic Value of p16INK4a Expression in Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. Realizado en: Estrasburgo, Francia. Estado actual: en reclutamiento de pacientes. ID: NCT00343213.
- **Título:** Extension Study of the Efficacy of the GSK 580299 Vaccine in Japanese Women Vaccinated in the Primary NCT00316693 Study. Realizado por GlaxoSmithKline. Estado actual: se ha completado el estudio en fase III. ID: NCT00929526.
- **Título:** HPV Testing for Cervical Cancer Screening Study. Realizado por University of British Columbia. Estado actual: en reclutamiento de pacientes. ID: NCT00461760.

Resultados de diagnóstico de VPH

Las técnicas de detección de ADN del VPH son pruebas de biología molecular y su objetivo es detectar tipos de VPH de alto riesgo en el cuello uterino de la mujer, en algunos casos también puede usarse en combinación con la citología.

La importancia de la detección del ADN del virus papiloma humano (VPH) radica en la participación de este virus en la etiología del cáncer de cuello de útero. De hecho, entre el 93-100 % de los carcinomas de células escamosas de cuello uterino contienen ADN de alto riesgo, capaces de provocar lesiones intraepiteliales con posibilidad de progresar a carcinoma de cuello uterino si no reciben tratamiento.

Actualmente se estima que su detección podría proporcionar un aumento de la sensibilidad en el diagnóstico de las mujeres con riesgo de cáncer de cuello de útero y realizar así el diagnóstico y el tratamiento precoz de estas pacientes. Los métodos moleculares podían ayudar a los profesionales de la salud a decidir si es necesario realizar otras pruebas o administrar otros tratamientos.

Las técnicas de citología líquida vaginal ofrecen la posibilidad de, tomar muestras para realización de citología y posteriormente, realizar el diagnóstico del ADN de virus papiloma humano y ADN de las muestras de tejido tomadas aunque, actualmente existen técnicas para el diagnóstico del DNA-VPH independientemente de la citología líquida.

Determinación de VPH mediante técnicas de biología molecular

En tres estudios^{43,46,48} se aportaron datos de la determinación de VPH (Tabla 15):

Los estudios analizados utilizaron para la detección el sistema Hybrid Capture II (*Digene Corporation*). Los tipos de VPH oncogénicos que identifica son el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.

Para el estudio de Almonte⁴³ (2007), en el que se compararon resultados utilizando citología convencional (CC), citología líquida (LBC), detección mediante ácido acético (VIA), y Detección de ADN del VPH (VPH) a 5.435 mujeres, la prueba positiva fue la más alta con VIA (24 %) y citología líquida (16,9 %) y algo menor para el VPH (12,6 %) y VIA1M (10,1 %). La mejor correlación entre pruebas se detectó entre VPH test y citología líquida. No se encontraron diferencias significativas entre la sensibilidad y la especificidad de la prueba de VPH (85,3 %, 85,7 %) y citología líquida (85,7 %, 87,8 %), mientras que la sensibilidad de CC fue del 63 %. La tasa de muestras inadecuadas fueron de 5 % y 11 % para citología líquida y citología convencional respectivamente, y menos del 1 % para VIA y HPV.

En el trabajo de Li⁴⁸ (2009), como muestra la tabla, la utilización de VPH test (HC2) para el cribado de ASCUS fue un poco menos sensible que la citología líquida sola, pero más específica.

El estudio de Syrjanen⁴⁶ (2008) muestra los resultados dividiendo a las mujeres en dos grupos de edad, obteniendo mejores resultados para determinación de VPH en el grupo de mujeres mayores de 35 años. En la Tabla 15 se aportan los resultados.

Tabla 15. Principales resultados para la determinación de VPH mediante técnicas de biología molecular						
	Sensibilidad		Especificidad	VPP	VPN	
Almonte⁴³	D. moderada	D. severa	CIS+	D. moderada	-	
≥1RLU	77,27 (70,4-83,5)	89,42 (83,3-94,6)	95,78 (91,1-99,4)	17,95 (15,0-20,9)	-	
≥2RLU	72,77 (65,6-79,5)	84,96 (78,1-91,2)	89,85 (82,9-95,7)	18,73 (15,6-21,9)	-	
≥4RLU	70,02 (62,7-76,9)	83,0 (75,8-89,5)	88,49 (81,4-94,7)	20,09 (16,7-23,5)	-	
Li⁴⁶						
Cruda	90,5(81,5-96,1)		85,9(84,5-87,2)	16,0(12,6-19,9)	99,7 (99,3-99,9)	
Corregida	90,4(83,3-94,7)		86,4 (85,0-87,7)	19,5(16,3-23,2)	99,6 (99,3-99,8)	
Syrjanen⁴⁶						
< 35 años						
Cruda	81,5 (68,6-90,7)		62,3 (57-67,4)	24,9 (18,7-31,9)	91,7 (89,1-93,9)	
Corregida	64,3 (57,8-71,5)		80,2 (78,3-82,2)	24,9 (18,7-31,9)	91,7 (89,1-93,9)	
> 35 años						
Cruda	95,7 (85,2-99,5)		74,5 (68,8-79,7)	40,0 (30,8-49,8)	86,2 (82,3-89,6)	
corregida	85,9 (80,3-91,2)		91,4 (90,3-92,4)	40,0 (30,8-49,8)	86,2 (82,3-89,6)	
D: displasia; RLU (ratio de unidades de luz utilizadas)						

Resultados del análisis coste-efectividad

Dado que la revisión sistemática de eficacia y seguridad del presente informe no ha encontrado diferencias en sensibilidad, especificidad, VPP o VPN se ha recurrido a variables de eficacia intermedias de las pruebas diagnósticas comparadas a la hora de realizar el análisis coste-efectividad.

Una vez revisada la información disponible, se decidió utilizar dos variables como representativas de la eficacia para el análisis económico: el porcentaje detectado de lesiones (LSIL, *Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) de ambas pruebas diagnósticas y el porcentaje de muestras no legibles (MNL). La elección de ambas variables se basó en la posibilidad de ser comparadas directamente entre la información localizada en la revisión (en dos de los ensayos clínicos revisados). Otras características diagnósticas no fueron comparables pues aparecían descritas en unos estudios pero no se encontraban en otros o se realizaban con distintos dispositivos (*ThinPred*, *Liquid-Pred* y *SurePath*) lo que no permitió utilizarlas. La segunda variable considerada (MNL) dada su definición, un porcentaje de muestras no legibles o insatisfactorias mejora su eficacia cuando disminuye su valor, cuanto menos muestras no legibles mejor resultado tiene el test, por lo que este aspecto debe considerarse en el análisis e interpretación de las ratios y el plano coste-efectividad. Para una interpretación más sencilla se realizó una transformación de la variable calculando el inverso de dicho porcentaje ($Z=100\%-\%MNL$), obteniendo por tanto el porcentaje de muestras satisfactorias.

El coste de las pruebas diagnósticas fue proporcionado por un estudio de la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP) basado en el coste aportado por el Hospital de Virgen de las Nieves de Granada. Dado que las variables de eficacia se encontraban en porcentaje, para el cálculo de las ratios coste-efectividad incrementales se utilizó el coste de 100 pruebas de citología.

Se calcularon las ratios coste-efectividad incrementales (ICER) tanto para la variable detección de LSIL como para la variable MNL según las fórmulas indicadas en el apartado de metodología, así como para la variable transformada.

Los datos utilizados para el análisis determinista se presentan en la siguiente tabla, en la que para facilitar la comprensión de la información se ha denominado a la variable transformada “Eficacia 3” (el inverso del porcentaje de muestras no legibles o insatisfactorias), siendo por tanto el porcentaje de muestras satisfactorias.

Tabla 16. Datos utilizados para el análisis económico.			
Costes para 100 muestras y posible variación.			
		(±20%)	
LBC	2.700,51 €	2.160,41 €	3.240,61 €
CC	900,51 €	720,41 €	1.080,61 €
EFICACIA 1. Porcentaje detectado de Anormalidades Epiteliales LSIL.			
	Taylor³⁶	Ronco¹⁸	Rango
LBC	4,24	3,59	3,59-4,24
CC	3,03	1,26	1,26-3,03
LSIL: Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)			
EFICACIA 2. Porcentaje de Muestra No Legibles (MNL).			
	Taylor³⁶	Ronco¹⁸	Rango
LBC	2,2	2,57	2,2-2,57
CC	0,8	4,11	0,8-4,3
EFICACIA 3. Porcentaje de Muestras Satisfactorias.			
	Taylor³⁶	Ronco¹⁸	Rango
LBC	97,80	97,43	97-43-97,80
CC	99,20	95,89	95,89-99,20

Los resultados obtenidos del análisis determinístico para la variable eficacia 1 o porcentaje de detección anormalidades LSIL e presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Resultados caso base sobre porcentaje detectado LSIL						
		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % LSIL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER (euros por punto porcentual)
Taylor³⁶	LBC	2.700,51	1.800,00 €	4,24	1,21	1.487,60
	CC	900,51		3,03		
Ronco¹⁸	LBC	2.700,51	1.800,00 €	3,59	2,33	772,53
	CC	900,51		1,26		

Dado que la LBC obtiene un porcentaje detectado mayor que la CC con un coste incremental de 1.800 euros el ICER por punto porcentual de mejora en la detección para la citología líquida calculado se encontró para el caso base entre 772,53 y 1.487,60 euros.

Si se calculan la máxima diferencia en costes entre las pruebas dentro del rango del 20 % propuesto los resultados del ICER por punto porcentual alcanzan 2.082,81 y 1.081 euros por punto porcentual de mejora con LBC frente a CC y (Tabla 18). Con la mínima diferencia en costes entre las pruebas se estimaron los ICER que se presentan en la tabla 19, con valores entre 463 y 892 euros por punto porcentual de mejora con LBC frente a CC.

Tabla 18. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Máxima diferencia en coste).

		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % LSIL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER
Taylor³⁶	LBC	3.240,61 €	2.520,20 €	4,24	1,21	2.082,81
	CC	720,41 €		3,03		
Ronco¹⁸	LBC	3.240,61 €	2.520,20 €	3,59	2,33	1.081,63
	CC	720,41 €		1,26		

Tabla 19. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Mínima diferencia en coste).

		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % LSIL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER
Taylor³⁶	LBC	2.160,41 €	1.079,80 €	4,24	1,21	892,39
	CC	1.080,61 €		3,03		
Ronco¹⁸	LBC	2.160,41 €	1.079,80 €	3,59	2,33	463,43
	CC	1.080,61 €		1,26		

Para la segunda variable de eficacia, porcentaje de muestras no legibles (MNL), como se ha indicado anteriormente, es mejor cuanto menor es el valor del porcentaje los resultados del análisis económico para el caso base se presentan en la Tabla 20. Puede verse que con los datos de Taylor³⁶ la citología convencional domina a la citología líquida puesto que a un coste inferior obtiene menos muestras no legibles. Sin embargo, según los datos de Ronco¹⁸ la citología líquida obtiene un porcentaje de muestras insatisfactorias inferior a un coste mayor luego se ha podido estimar un ICER de 1.168,83 euros por punto porcentual de muestra no satisfactoria reducido.

Tabla 20. Resultados caso base sobre porcentaje MNL

		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % MNL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER
Taylor ³⁶	LBC	2.700,51 €	1.800,00 €	2,2		Domina CC
	CC	900,51 €		0,8	-1,4	
Ronco ¹⁸	LBC	2.700,51 €	1.800,00 €	2,57		1.168,83
	CC	900,51 €		4,11	1,54	

Del mismo modo que para la primera variable de eficacia, para las muestras no legibles o insatisfactorias se ha realizado un análisis de sensibilidad sobre el coste aportando la información de máxima y mínima diferencia en coste entre las pruebas en las tablas 21 y 22, encontrando de nuevo dominación para la citología convencional con los datos de Taylor³⁶ y un valor del ICER entre 701,17 y 1.636,50 euros por punto porcentual de reducción de muestra insatisfactoria con la LBC.

Tabla 21. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Máxima diferencia en coste)

		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % MNL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER
Taylor ³⁶	LBC	3.240,61 €	2.520,20 €	2,2	-1,4	Domina CC
	CC	720,41 €		0,8		
Ronco ¹⁸	LBC	3.240,61 €	2.520,20 €	2,57	1,54	1.636,50
	CC	720,41 €		4,11		

Tabla 22. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Mínima diferencia en coste)

		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % MNL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER
Taylor ³⁶	LBC	2.160,41 €	1.079,80 €	2,2	-1,4	Domina CC
	CC	1.080,61 €		0,8		
Ronco ¹⁸	LBC	2.160,41 €	1.079,80 €	2,57	1,54	701,17
	CC	1.080,61 €		4,11		

Del mismo modo, se puede realizar idéntico análisis para la variable transformada (Muestras satisfactorias = 100 %- Porcentaje de Muestras no legibles) que se presenta en las tablas 23-25 y que evidentemente presenta los mismo valores del ICER que el caso anterior, pero con una interpretación más clara, el coste por punto porcentual ganado de muestra satisfactoria.

A modo de resumen, puede decirse que el análisis coste-efectividad sobre porcentaje de detección de anomalías LSIL mostró valores del ICER entre 463,43 y 2.082,81 euros por punto porcentual adicional de anomalía LSIL detectada. Los ICER estimados para porcentaje de muestras no satisfactorias, cuando no resultó dominante la CC frente a la LBC, se encontraron entre 701,17 y 1.168,83 euros por punto porcentual de reducción de muestra ilegible.

Tabla 23. Resultados caso base sobre porcentaje Muestras satisfactorias

		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % MNL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER
Taylor³⁶	LBC	2.700,51 €	1.800,00 €	97,8	-1,4	Domina CC
	CC	900,51 €		99,2		
Ronco¹⁸	LBC	2.700,51 €	1.800,00 €	97,43	1,54	1.168,83
	CC	900,51 €		95,89		

Tabla 24. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Máxima diferencia en coste)

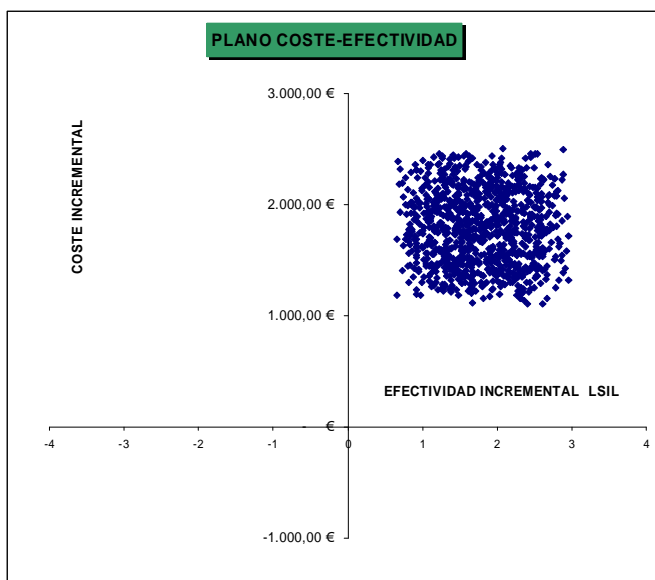
		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % MNL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER
Taylor³⁶	LBC	3.240,61 €	2.520,20 €	97,8	-1,4	Domina CC
	CC	720,41 €		99,2		
Ronco¹⁸	LBC	3.240,61 €	2.520,20 €	97,43	1,54	1.636,50
	CC	720,41 €		95,89		

Tabla 25. Resultados análisis sensibilidad determinístico sobre coste prueba (Mínima diferencia en coste)

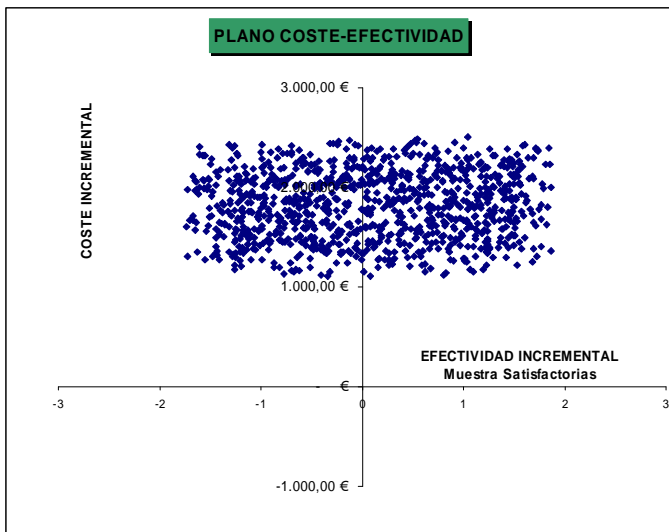
		Costes Euros	Coste incremental	Eficacia % MNL	Eficacia incremental (puntos porcentuales)	ICER
Taylor³⁶	LBC	2.160,41 €	1.079,80 €	97,8	-1,4	Domina CC
	CC	1.080,61 €		99,2		
Ronco¹⁸	LBC	2.160,41 €	1.079,80 €	97,43	1,54	701,17
	CC	1.080,61 €		95,89		

Como se ha indicado en el apartado de metodología se ha realizado de forma complementaria un análisis económico probabilístico de forma que se han generado valores aleatorios para el coste en el intervalo propuesto de coste de un 20 % de variabilidad. También se han generado valores aleatorios de eficacia dentro del rango presentado en los ensayos descrito en la Tabla 19. Se ha realizado el análisis tanto en términos de porcentaje de anomalías detectadas LSIL como de porcentaje de muestras insatisfactorias o no legibles. De este modo se han obtenido 1.000 valores de ICER que se han representado en los planos coste-efectividad que se encuentran a continuación.

Puede verse que todas las simulaciones para la variable eficacia en la detección de muestras LSIL se encuentran en el cuadrante I siendo por tanto la citología líquida más efectiva pero más cara.



Sin embargo para el caso de las muestras satisfactorias se encontró un porcentaje de dominación del la citología convencional (cuadrante II) menos eficaz la LBC y más costosa de un 47 % de las simulaciones.



Discusión

Este informe sintetiza la información científica localizada sobre algunos de los métodos diagnósticos para el cribado de cáncer de cérvix. La citología líquida se propone como método alternativo a las técnicas convencionales de citología para el cribado, debido a ventajas potenciales que puede tener, como la disminución en el número de errores de lectura y la obtención de muestras no legibles (insatisfactorias), ya que el principal resultado que se obtiene en la mayoría de estudios, es que con las técnicas de citología líquida se reduce el porcentaje de este tipo de muestras.

Sin embargo, la mayoría de los estudios localizados presentan como limitación que, la prueba de referencia, sólo se aplicó a los casos en que los que el resultado fue positivo. Mediante la prueba de referencia se confirma la existencia de enfermedad, previamente obtenida por citología. Sin embargo al no aplicar la prueba de referencia a las pacientes con resultado negativo, no se confirma la ausencia de la enfermedad. Esto puede provocar un sesgo de secuenciación o verificación en los resultados, de manera que si se analizaran con estudios que no presentan dicho sesgo, los resultados podrían ser diferentes. Se ha observado heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los diferentes estudios tanto en las características basales y criterios de inclusión (que en algunos estudios ni siquiera se menciona) como en la intervención que se realiza a las pacientes. Esto limitaría la extrapolación o generalización de los resultados.

Además se ha observado variabilidad en los resultados de los diferentes estudios, de manera que, a mejor calidad del estudio, menos diferencias existen entre la técnica de Papanicolau y la citología líquida.

En octubre del 2011, se publicó una revisión sistemática de Whitlock⁵⁵ que señalaba la ventaja de realizar el test VPH junto a la citología frente a hacer citología sola. Sin embargo, los autores señalan la necesidad de evidencia científica de calidad que apoye la incorporación de esta prueba ya que su inclusión podría incorporar procedimientos innecesarios y realizar sobretratamiento en las pacientes, ya que se desconoce si la prueba ayudaría a predecir las lesiones progresivas o las no progresivas. Sin embargo, los autores también señalan que la prueba podría presentar una ventaja importante, la identificación de una cohorte de bajo riesgo en los que sería apropiada una modificación o prolongación del intervalo de cribado.

Esta revisión sistemática ha presentado limitaciones que pueden afectar a la calidad de la misma debido al número de estudios y la heterogeneidad de éstos, ya que la calidad de la evidencia de la literatura incluida en esta revisión es diversa y esto constituye un elemento

fundamental en la validez de los resultados y las conclusiones. Del mismo modo, para el análisis económico realizado, la limitada información procedente de la revisión para comparar ambas pruebas directamente, no ha permitido realizar análisis con variables de resultado finales. Por tanto, se debe ser cauto con la interpretación puesto una reducción en el porcentaje de detección de anomalías LSIL o la reducción de muestras insatisfactorias no tienen por qué estar relacionados directamente con mejor pronóstico en el cáncer de cérvix. Además los resultados son muy sensibles de los datos del ensayo clínico que se utilice, lo que implica que contienen mucha variabilidad.

Conclusiones

- Los estudios incluidos en esta revisión han presentado diversas limitaciones metodológicas y calidad heterogénea. Esto hace que los resultados deban ser interpretados con cautela.
- Los estudios que presentaron sesgos de secuenciación o verificación parcial (estudios de peor calidad metodológica), mostraron resultados a favor de la citología líquida. Sin embargo, cuando se evaluaron de forma aislada los estudios de mejor calidad (aquellos que evitaron el sesgo, al utilizar la prueba de referencia), la citología líquida no presentó diferencias estadísticamente significativas con la citología convencional, en relación con los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo). Los estudios observacionales que evaluaron la efectividad de ambas pruebas (asemejando la metodología y la población a situaciones reales), no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas pruebas.
- Por tanto, la citología líquida vaginal no presentó diferencias estadísticamente significativas frente al método clásico (Papanicolau) para la detección precoz de cáncer de cérvix.
- Los estudios localizados mostraron que la citología líquida vaginal presentó resultados estadísticamente significativos en relación con el número de muestras insatisfactorias (no legibles), reduciendo su número frente a la citología convencional (Papanicolau).
- En términos económicos el análisis realizado presentó resultados limitados y variables muy dependientes de la información de los ensayos que no permitieron establecer conclusiones claras sobre la citología líquida.
- Los estudios localizados no aportaron información científica de calidad sobre mejoría en resultados de salud de la incorporación del DNA test de forma sistemática en el cribado del cáncer de cérvix.

Referencias

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005; 20: 207-25.
2. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005; 32 (Suppl 1): S16-24.
3. Papanicolaou techniques: Approved guidelines. General Laboratory Practice 15A. NCCLS, 1994. FDA U.S. (Food and Drug Administration). Documento de la aprobación de la tecnología Surepath (Autocyte). Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P950009S008b.pdf
4. Solomon D, Nayar R (editors): *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology.* New York, Springer Verlag, 2004.
5. Beerman H van Dorst EBL, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PCW. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecologic Oncology.* 2009; 112: 572-6.
6. American Cancer Society. *Statics for 2008.* Disponible en: www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2008.asp?sitearea=STT&level=1.
7. U.S. Cancer Statistics Working Group. *United States Cancer Statistics: 1999–2007 Incidence and Mortality Web-based Report.* Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/uscs>.
8. Bosch FX, de Sanjosé S, Prats L, Quintana MJ. *Epidemiología y factores etiológicos del cáncer cérvico-uterino.* Ginedips 1998; 1: 51-7.
9. Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I, et al. *Cancer Incidence and Mortality in Spain- Patterns and Trends.* IARC Technical Report n° 36. Lyon: IARC, 2000; 27.
10. De Sanjosé S. *La investigación sobre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino en España.* En: De Sanjosé S, García AM. *4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención.* Madrid: EMISA, 2006: 141-146.

11. Gispert R, Bares MA, Puig de Fabregas A. La mortalidad evitable: lista de consenso para la actualización del indicador en España, Gac Sanit 2006; 20:184-193.
12. Mortalidad. España y Comunidades Autónomas. Centro Nacional de Epidemiología. [Acceso 1 Junio 2010]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/mortalidad.jsp>.
13. PAPPS-SAMFYC 2007 y Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Disponible en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/2007Ib12.pdf>
14. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities. Canberra, ACT: NHMRC, 2005.
15. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. Octubre de 2003. NICE: Technology Appraisal 69.
16. Kirschner B, Simonsen K, Junge J. Comparison of conventional Papanicolaou smear and SurePath_liquid-based cytology in the Copenhagen population screening programme for cervical cancer. Cytopathology. 2006; 17: 187-94.
17. Carlos Gil Ana M, Martín López E, Ruiz-Aragón J, Villegas Portero R, Luque Romero L. Cribado del cáncer de cuello de útero [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010. Pendiente de publicación. ISBN: 978-84-693-0471-6.
18. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Palma PD, Naldoni C et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. BMJ. 2007; 335: 1-7.
19. Zhu J, Norman I, Elfgren K, Gaberi V, Hagmar B, Hjerpe A, Andersson S. comparison of liquid-based cytology and Pap smear as a screening method for cervical cancer. Oncology Reports. 2007; 18: 157-60.
20. Thinprep. Ficha del producto disponible en: http://www.thinprep.com/hcp/thinprep_difference/fda_approved.html.
21. Surepath. Ficha del producto disponible en: <http://www.bd.com/tripath/products/surepath/index.asp>.
22. Liqui-PREP: Ficha del producto disponible en <http://www.lgmintl.com/LiquiPrep%20Brochure%20GEN%20Spanish%200308.pdf>.

23. Nova-PREP: Ficha del producto disponible en: http://www.novacyt.com/docs/Fiche_NPS25GB1.pdf.
24. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/78–S3/89.
25. Krahn M, McLachlin M, Pham B, Rosen B, Sander B, Grootendorst P, et al. Liquid-based techniques for cervical cancer screening: systematic review and cost-effectiveness analysis [Technology report number 103]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.
26. Angstetra D, Tait T, Tan J, Symonds I. Should liquid-based cytology be performed prior to colposcopy? A comparison of the accuracy, unsatisfactory rates and cost in a tertiary referral setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49:681-4.
27. Wong G, Howard K, Webster A, Chapman JR, Craig JC. The Health and Economic Impact of Cervical Cancer Screening and Human Papillomavirus Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2009;87: 1078-91.
28. Programa de lectura crítica CASPe. Entendiendo la evidencia sobre la eficacia clínica. 11 preguntas para entender un ensayo clínico. Disponible en [<http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>].
29. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17:1-12.
30. Programa de lectura crítica CASPe. Entendiendo la evidencia sobre la eficacia clínica. 10 preguntas para entender una revisión sistemática. Disponible en [<http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10revisionsistemica.pdf>].
31. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003; 3: 25-38.
32. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; Iniciativa STROBE. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008; 22: 144-50.
33. Grce M, Davies P. Human Papillomavirus Testing for Primary Cancer Screening. *Expert Rev Mol Diagn.* 2008; 8: 599-605

34. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebres AG, Bulten J. Liquid Compared with Conventional Cervical Cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2008; 111; 167-77.
35. Goblirsch G, Madden J, Kastner T, Stephenson-McCole, McGlennen R. *Liquid-Based Cervical Cytology*. Bloomington (USA): Institute for Clinical Systems Improvement. 2003. Technology Assessment Report TA#76.
36. Lapointe A, Erickson L, Brophy J. *Adoption de la Cytologie en Milieu Liquide: Évaluation Technologique*. Montreal (Canada): Technology Assessment Unit et Direction de l'évaluation des Technologies et des modes d'intervention en santé. 2008.
37. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int. J. Cancer*. 2006; 118: 957-62.
38. Maccalini V, Angeloni C, Caraceni D, Fortunato C, Venditti MA, Di Gabriele G et al. Comparison of the conventional cervical smear and liquid-based cytology. *Acta cytologica*. 2008; 5: 568-74.
39. Sykes PH, Harker DY, Miller A, Whitehead A, Neal H, Wells JE, Peddie D. A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting *BJOG*. 2008; 115: 1375-81.
40. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302: 1757-64.
41. Jesdapatarakul S, Tangjitgamol S, Nguansangiam S, Manusirivithaya S. *Liqui-Prep1 Versus Conventional Papanicolaou Smear to Detect Cervical Cells Abnormality by Split-Sample Technique: A Randomized Double-Blind Controlled Trial*. *Diagnostic Cytopathology*. 2010; 39: 22-7.
42. Girianelli VR, Thuler LCS, Szklo M, Donato A, Zardo LMG, Lozana JA et al. Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 2006; 15: 504-10.
43. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int. J. Cancer*. 2007; 121: 796-802.
44. Lerma E, Quintana MJ, Quilez M, Esteva E, Carreras A, Bonfill X et al. Effectiveness of liquid-based cytology and Papanicolaou tests in a low risk population. *Acta Cytol*. 2007; 51: 399-406.

45. Laiwejpithaya S, Rattanachaiyanont M, Benjapibal M, Khuakoonratt N, Boriboonhirunsarn D, Laiwejpithaya S et al. Comparison between Siriraj Liquid-based and conventional Cytology for Detection of Abnormal Cervicovaginal Smears: A Split-sample Study. *Asian Pacific J Cancer Pre.* 2008; 9: 575-80.
46. Syrjanen K, Derchain S, Roteli-MArtins C, Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian L et al. Value of conventional Pap Smear, Liquid-based cytology, visual inspection and human papillomavirus testing as optional screening tools among Latin American women <35 and ≥35 years of age. *Acta Cytologica.* 2008; 52: 641-53.
47. Cibas ES, Alonzo TA, Austin RM, Bolick DR, Glant MD, Henry MR et al. The MonoPrep Pap Test for the Detection of Cervical Cancer and Its Precursors: Part I: Results of a Multicenter Clinical Trial. *AM J Clin Pathol.* 2008; 129: 193-201.
48. Li N, Shi JF, Franceschi S, Zhang WH, Dai M, Liu B et al. Different cervical cancer screening approaches in a Chinese multicentre study. *British Journal of Cancer.* 2009; 100: 532-7.
49. Rahimi S, Carnovale-Scalzo C, Marani C, Renzi C, Malvasi A, Votano S. Comparison of Convencional Papanicolaou Smears and Fluid-Based, Thin-Layer Cytology With Colposcopic Biopsy Control in Central Italy: A Consecutive Sampling Study of 461 Cases. *Diagnostic Cytopathology.* 2008; 37: 1-3.
50. Halford JA, Batty T, Boost T, Duhig J, Hall J, Lee C, Walker K. Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep Imaging System for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol.* 2010; 38: 318-26.
51. Esquivias López-Cuervo J, Montalbán Beltran E, Cuadros Lopez JL, Alonso Castillo A, Nieto Sanchez T. Preliminary Study of a New, Fully Automated System for Liquid-Based Cytology: The NovaPrep-Processor System. *Acta Cytologica* 2011; 55: 281-6.
52. Schledermann D, Ejersbo D, Hoelund B. Improvement of Diagnostic Accuracy and Screening Conditions With Liquid-Based Cytology. *Diagnostic Cytopathology.* 2006; 11: 780-5.
53. Park J, Jung EH, Kim C, Choi YE. Direct-to-Vial Comparison of a New Liquid-Based Cytology System, Liqui-PREPTM Versus the Conventional Pap Smear. *Diagnostic Cytopathology.* 2007; 8: 488-92.
54. Çelik C, Gezginç K, Toy H, Findik S, Yilmaz O. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2008; 100: 163-6.

55. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US. Preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 687-97.
56. Klug SJ, Neis KJ, Harlfinger W, Malter A, Konig J, Spieth S et al. A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int. J. cancer.* 2013; 132: 2849-57.
57. Ilter E, Midi A, Haliliglu B, Celik A, Yener AN, Ulu I, et al. Comparison of conventional and liquid-based cytology: do the diagnostic benefits outweigh the financial aspect?. *Turk J Med Sci.* 2012; 42: 1200-6.
58. Longatto-Filho A, Naud P, Derchain S, Rotli-Martins ST, Serpa Hammes L, Sarian LO, et al. Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. *Virchows Arch.* 2012; 460: 577-85.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE (interface OVID)

1. *Cervical Intraepithelial Neoplasia/ or *Uterine Cervical Neoplasms/ or *Uterine Cervical Dysplasia/
2. ((cervical or cervix or uterin*) adj3 (cancer* or neoplas* or dysplasia* or carcinoma*)).ti,ab.
3. exp *Papillomavirus Infections/ or *Papillomavirus, Human/
4. (((papillomavirus* or wart* or "papilloma virus") and human) or HPV).ti,ab.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. exp Mass Screening/
7. screen*.ti,ab.
8. 6 or 7
9. (Surepath* or Thinprep* or Autocyte* or Cytorich* or Cytosavant* or Novaprep* or LiquiPrep* or Citofem*).ti,ab.
10. (((Thin-layer or "Thin layer" or fluid* or liquid*) adj3 (cytolog* or preparation* or techn* or smear* or test* or sample* or system* or method* or preservation*)) or LBC or LBCC).ti,ab.
11. 9 or 10
12. "Sensitivity and Specificity"/ or "Predictive Value of Tests"/ or (sensitivity* or specificit* or (predictive adj2 value*) or likelihood or ((false or true) adj2 (positiv* or negativ*))).ti,ab.
13. and/5,8,11-12
14. limit 13 to yr="2006 -Current"

EMBASE (Interface EMBASE)

1. 'uterine cervix cancer'/exp
2. cervical:ab,ti OR cervix:ab,ti OR uterin*:ab,ti AND
(cancer*:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR dysplasia*:ab,ti OR
carcinoma*:ab,ti)
3. 'wart virus'/exp
4. papillomavirus*:ab,ti OR wart*:ab,ti OR 'papilloma virus':ab,ti
AND human:ab,ti OR hpv:ab,ti
5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
6. 'screening'/exp
7. screen*:ab,ti
8. #6 OR #7
9. surepath*:ab,ti OR thinprep*:ab,ti OR autocyte*:ab,ti OR
cytorich*:ab,ti OR cytosavant*:ab,ti OR novaprep* OR
liquiprep*:ab,ti OR citofem*:ab,ti
10. 'thin layer':ab,ti OR fluid*:ab,ti OR liquid*:ab,ti AND
(cytolog*:ab,ti OR preparation*:ab,ti OR techn*:ab,ti OR
smear*:ab,ti OR test*:ab,ti OR sample*:ab,ti OR system*:ab,ti OR
method*:ab,ti OR preservation*:ab,ti) OR lbc:ab,ti OR lbcc:ab,ti
11. #9 OR #10
12. 'sensitivity and specificity'/de OR 'sensitivity analysis'/de OR
sensitivity*:ab,ti OR specificit*:ab,ti OR (predictive:ab,ti AND
value*:ab,ti) OR likelihood:ab,ti OR (false:ab,ti OR true:ab,ti
AND (positiv*:ab,ti OR negativ*:ab,ti))
13. #5 AND #8 AND #11 AND #12 AND [embase]/lim AND [1-6-2006]/sd NOT
[1-3-2013]/sd

Figura 1. Diagrama de flujo.

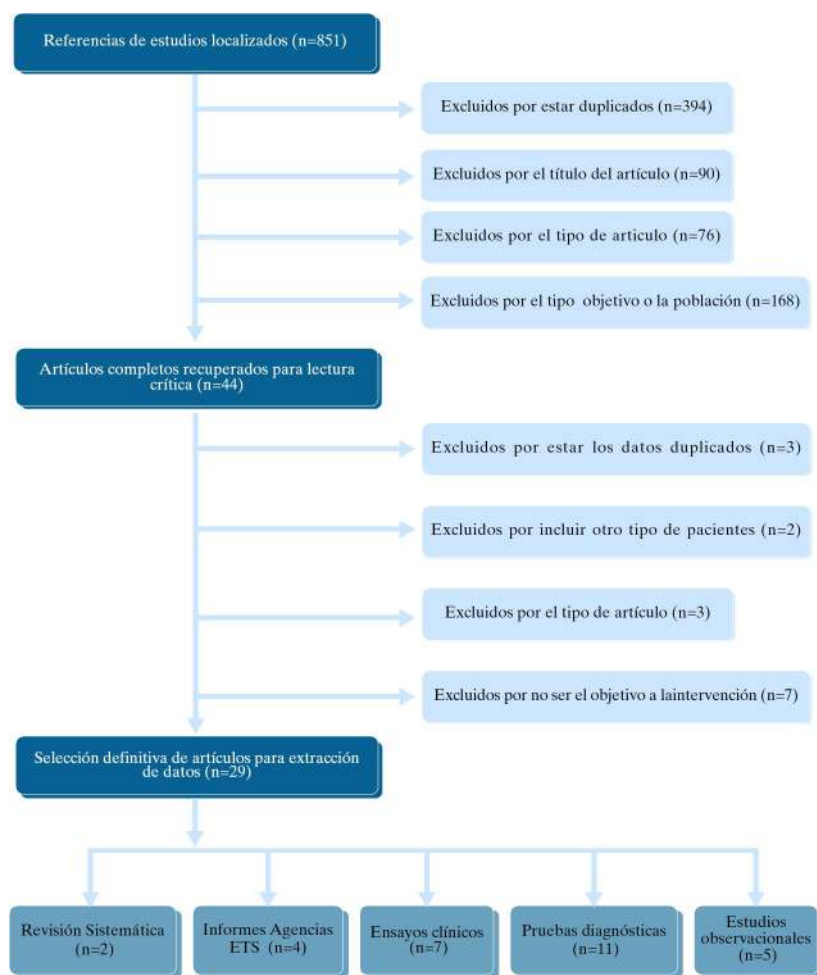


Diagrama de flujo: estudios recuperados, valorados, excluidos y motivos de exclusión.

Anexo 2. Cuestionario de calidad CASPe para ensayos clínicos.

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas "de eliminación"	
1.-¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados	SÍ NO SÉ NO
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	SÍ NO SÉ NO
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	SÍ NO SÉ NO
Preguntas de detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	SÍ NO SÉ NO
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	SÍ NO SÉ NO
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SÍ NO SÉ NO
B/ ¿Cuáles son los resultados?	
7.- ¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron? ¿Qué estimadores se usaron?	
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	
C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	SÍ NO SÉ NO
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	SÍ NO SÉ NO
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	SÍ NO

Anexo 3. Escala de calidad Jadad para ensayos clínicos.

	Se describía aleatorización			Doble ciego			Abandonos y exclusiones		Puntuación Total
	Sí y es adecuado (1+1)	Sólo se afirma (1)	No (0)	Sí y es adecuado (1+1)	Sólo se afirma (1)	No (0)	Sí (1)	No (0)	
Autor									

Anexo 4. Cuestionario de calidad CASPe para revisiones sistemáticas.

A/¿Son válidos los resultados de la revisión sistemática?	
Preguntas "de eliminación"	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? La población de estudio. La intervención realizada. Los resultados considerados.	SÍ NO SÉ NO
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados? ¿Se dirige la pregunta al objeto de la revisión? ¿Tiene un diseño apropiado para la pregunta?	SÍ NO SÉ NO
Preguntas detalladas	
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes? ¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado? Seguimiento de las referencias. Contacto personal con expertos. Búsqueda de artículos no publicados. Búsqueda de estudios en idiomas distintos al inglés.	SÍ NO SÉ NO
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SÍ NO SÉ NO
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado" ¿era razonable hacer eso? Los resultados de los estudios eran similares entre sí. Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.	SÍ NO SÉ NO

Anexo 5. Cuestionario de calidad QUADAS para estudios de pruebas diagnósticas

PACIENTES	PRUEBA				RESULTADOS			PERDIDAS		
	Criterios selección descritos	Gold Standard es la óptima	Tiempo corto entre ambas pruebas	Todos los pacientes hicieron GS	Todos la misma GS	Nueva prueba bien descrita para reproducción	Interpretación GS a ciegas		Nueva prueba, mismos datos que en la practica	Se recogieron resultados no interpretables

Anexo 6. Listado de comprobación STROBE para estudios observacionales.

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

Interpretación items:

Título y resumen: 1) Indicar diseño estudio con términos habituales. Resumen con información sinóptica y equilibrada de lo que se ha hecho y encontrado.

Introducción: 2) contexto, fundamentos: Razones y fundamento científico de la investigación. **3)** Objetivos: Específicos, incluida cualquier hipótesis preestablecida.

Material y métodos: 4) Presentar al principio elementos clave del diseño. **5)** Contexto: Descripción del marco, lugares, fechas relevantes: periodos reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos. **6)** participantes: criterios de elegibilidad, fuentes y métodos selección de participantes; métodos de seguimiento si hubiera. **7)** Variables: definición variables de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. **8)** Fuentes de datos/medidas: Para cada variable, proporcionar las fuentes de datos y detallar métodos de valoración. Si más de un grupo, comparabilidad procesos medida. **9)** Sesgos: Medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo. **10)** tamaños muestral: cómo se determinó. **11)** variables cuantitativas: tratamiento. **12)** Métodos estadísticos: especificar todos los métodos, factores confusión, subgrupos, interacciones. Pérdidas seguimiento, apareamiento. Tratamiento datos ausentes. Análisis de sensibilidad.

Resultados: 13) Participantes: N° participantes en cada fase: analizados para inclusión, incluidos, seguimiento completo, analizados. Razones de pérdida en cada fase. Elaboración diagrama flujo. **14)** Datos descriptivos: detallar características participantes, información sobre exposiciones y posibles factores de confusión. Indicar N° participantes con datos ausentes. Resumen periodo seguimiento. **15)** Datos de variables de resultados: describir el número de eventos resultados o medidas resumen, así como el número de participantes en las diferentes categorías, si las hubiera. **16)** Resultados principales: estimaciones no ajustadas, precisión (IC). Ajuste por factores de confusión y razón. Si categoriza var continuas, describir límites intervalos. Acompañar estimaciones de RR. **17)** Otros análisis: Descripción análisis subgrupos, interacciones o sensibilidad.

Discusión: 18) Resultados clave: resumen de resultados principales de objetivos. **19)** Limitaciones: Discusión limitaciones: sesgos. Razonar dirección y magnitud de cualquier posible sesgo. **20)** Interpretación: considerando objetivos, resultados de otros estudios, limitaciones, multiplicidad de análisis. **21)** Generabilidad: validez externa. Discutir posibilidad de generalizar resultados.

Financiación: 22) Especificar financiación y papel patrocinadores en el estudio.

Tabla 4. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas mediante el cuestionario CASPe

AUTOR	Preguntas cuestionario CASPe				
	1	2	3	4	5
Grce ³³	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Arbyn ³⁴	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 5. Principales características de los ensayos clínicos seleccionados									
Autor Año	PACIENTES					INTERVENCIÓN			
	Nº País	Edad Grupos	Criterios/ Clasificación	Período Reclutamiento	Dispositivo	Comparación	Resultados		
Taylor ²⁶ 2006	5.647 Sudáfrica	35-65 LBC:3184 CC:2463	Ex: embarazo, histerectomía trat CIN Bethesda	Jun 2000-dic 2002	ThinPrep	Citología convencional	S, E, VPP, VP Anormalidades epiteliales		
Ronco ¹⁸ 2007	45.307 Italia	41 (25-64) LBC:22708 CC:22466	Ex: embarazo, histerectomía trat CIN Bethesda	2002-2003	ThinPrep	Citología convencional	Citología insatisfactoria Anormalidades epiteliales S, VPP relativas		
Macallini ³⁷ 2008	8.654 Italia	36,9(26-64) LBC:4318 CC:4336	Ex: muestras inadecuadas Bethesda	2001-2002	ThinPrep	Citología convencional	Anormalidades epiteliales Análisis de costes		
Sykes ³⁸ 2008	913 Nueva Zelanda	30(16-75) LBC:451 CC:453	No descrito Bethesda	Dic2004-jul2006	SurePath	Citología convencional	Anormalidades epiteliales S, E		
Siebers ³⁹ 2009	89.784 Holanda	(30-60) LBC:49222 CC:40562	Ex: no respondedoras Bethesda	Abr2003-jul2006	ThinPrep	Citología convencional	Ratios para CIN Anormalidades epiteliales VPP		
Jesdapatarakul ⁴⁰ 2010	194 Tailandia	16-75 LBC: 103 CC: 91	Ex: no descrito Ex: embarazo, histerectomía trat	Ene2008-nov2008	Liqui-Prep	Citología convencional	Anormalidades epiteliales S, E, VPP, VP		
Klug ⁴⁶ 2013	21.081 Alemania	>20 LBC:11.576 CC:9.359	Ex: histerectomía, conización, radiación Bethesda	2007-2009	ThinPrep	Citología convencional	S, VPP, S y VPP relativos, ratio detección Anormalidades epiteliales		

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VP: valor predictivo negativo; Ex: exclusión. LBC: citología líquida; CC: citología convencional; trat: tratamiento

Tabla 6. Principales características de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados										
Autor Año	PACIENTES					INTERVENCIÓN				OTROS
	Nº País	Edad	Criterios Clasificación	Periodo Reclutamiento	Dispositivo	Comparación	Resultados			
Girianielli ⁴² 2007	2.059 (282 perdidas) Brasil	39 (25-59)	Ex: embarazo, Pap 3 años antes, no edad, histerectomía	Dic 2001-jul 2002	Citología líquida + DNA-citoliq	Citología convencional HPV test	Hallazgos con distintas pruebas S, E,	Toma HPV por pacientes o por profesional	Combina resultados	
Almonte ⁴³ 2007	5.595 (completos 5435) Perú	25-49	Ex: embarazo, virginidad, histerectomía, conización cérvix.	Feb-dic 2001	Autocyte- Prep (Tripath- Surepath)	Citología convencional VIA	S; E VPP; VPN	Utiliza también HPV test		
Lerma ⁴⁴ 2007	2.026 España	ND	Ex: citología previa anormal, rechazo a participar	Mar-nov 2002	ThinPrep	Citología convencional GS sólo a positivos	Detección citología anormal Concordancia Kappa S, E, VVP, VPN	S, E, VPP, VPN solo en pos frente a biopsia y colposcopia		
Laivejitatayha ⁴⁵ 2008	479 (completos 430) Tailandia	41,6±12,6	Ex: embarazo, cirugía cérvix, uso de productos vaginales 24h antes, rechazo a participar.	Ene-feb 2005	Siriraj-LBC	Citología convencional	Detección citología anormal Concordancia Kappa VPP, VPN	Citología anormal (479 pacientes) Kappa en 479 pacientes Resultados de VPP y VPN en 45 pacientes		

Tabla 6. Principales características de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados (Continuación)										
Autor Año	PACIENTES					INTERVENCIÓN				OTROS
	Nº País	Edad	Criterios Clasificación	Periodo Reclutamiento	Dispositivo	Comparación	Resultados			
Syrjänen ⁴⁶ 2008	12.114 LAMS	37,9 (14-67) <35: 5099 >35: 6997	ND	Feb 2002-jun 2003	-Autocyte PREP (Tripath) -DNA citoliqu	Citología convencional Colposcopia y biopsia	S, E, VVP, VPN ROC; AUC	Expone resultados por grupos de edad (subcohortes)		
Cibas ⁴⁷ 2008	10.739 USA, Sudáfrica, Venezuela	35,4 (18-90)	>18 años, citología cérvix Bethesda	Mar 2004-oct 2004	MonoPrep	Citología convencional	Detección citología anormal S, E, VVP, VPN			
Lj ⁴⁸ 2009	2.562 China	15-59	Ex: histerectomía, datos perdidos.	Mar-2004, jul 2005	CytoRich	Colposcopia VIA HPV test (HC2)	-S; E VPP; VPN crudos (CIN2+ y asume que 1.909 mujeres sin biopsia son histológicamente negativas) -S, E VPP; VPN corregidos (tras datos perdidos)	Ofrece resultados combinados de: -LBC+HC2 -LBC +ASCUS ó HC2		
Rahimi ⁴⁹ 2009	461 Italia	45 (18-84)	ND	ND	ThinPrep	Citología convencional	S relativa (20 muestras) S general, VPP	-Resultados para ASCUS, LSIL, HSIL y SCC. -Datos histológicos sólo para 20 pacientes.		

Tabla 6. Principales características de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados (Continuación)

Autor Año	PACIENTES					INTERVENCIÓN				OTROS
	Nº País	Edad	Criterios Clasificación	Periodo Reclutamiento	Dispositivo	Comparación	Resultados			
Angsteira ²⁰ 2009	1.961 Australia	18-70	ND Bethesda modificado	Feb 2004-jun 2008	ThinPrep	Citología convencional	Grado de correlación entre ambas pruebas S, E,	Detección citología anormal Costes		
Haldford ⁶⁰ 2010	87.284 Australia	ND	Población general Bethesda modificado	2006-2009	ThinPrep	Citología convencional	Detección citología anormal S			
Esquivias ⁵¹ 2011	1.129 España	42,5 (15-80)	ND Bethesda	Ene-jun 2009	NovaPrep	Citología convencional	Detección citología anormal S, E	Muestras insatisfactorias		

Ex: exclusión; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ROC: curva diagnóstica; AUC: área bajo la curva; ND: no descrito; Pap: Papanicolaou y GS: Gold Standard

Tabla 7. Principales características de los estudios observacionales seleccionados										
Autor año	Tipo estudio	Nº País	Edad Grupos	Criterios	Periodo Reclutamiento Clasificación	INTERVENCIÓN				Otros
						Dispositivo	Comparación	Resultados		
Schledermann ⁵² 2006	Cohortes retrospectivo	64.827 Dinamarca	33,4(22-77) y 32,2 LBC: 29.995 CC:34.832	ND	Años 2000 y 2002 Bethesda y WHO	ThinPrep	Citología convencional	Anormalidad epitelial	Seguimiento de 652 pacientes neoplásicos	
Park ⁵³ 2007	Cohortes	244.726 Corea	38,78±10,13 43,29±11,87 LBC:26.178 CC:218.548	Cribado poblacional. Amplio espectro de edad e historia reproductiva	Ago 2005-dic 2005 Bethesda	Liqui-Prep	Citología convencional	Anormalidad epitelial VPP, VPn		
Celik ⁵⁴ 2008	Prospectivo	8.100 Turquía	36±4,6 LBC: 3.500 CC: 3.500 1.100 ambas	Ex: embarazo, 19-65 años, histerectomía, tratamiento para CIN	Ene 2005-mar-2006 Bethesda	Cytoscreen	Citología convencional	Anormalidad epitelial S, E con punto de corte (ASGUS)	Una muestra y forma dos grupos de 4.600 muestras	
Beerman ⁵ 2009	Cohortes	86.469 Holanda	30-60 LBC:35.315 CC:51.154	Asintomáticas, edad	Jul 1997- jun 2002 KOPAC-B	Surepath	Citología convencional	Anormalidad epitelial S, E, para CIN 1+ y CIN 2+	Ratio de verdadero positivo y negativo	
Ilter ⁵⁷ 2012	Cohortes retrospectivo	3.488 Turquía	39±11 LBC:2.180 CC:1.308	Ex: embarazo, histerectomía,	Ene 2006-ene 2012	PapSpin	Citología convencional	Anormalidad epitelial		

LBC: citología líquida; CC: citología convencional; Ex: exclusión; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; ND:

Tabla 8. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos mediante la aplicación del cuestionario CASPe												
Artículo	VALIDEZ DE LA INTERVENCIÓN						RESULTADOS				APLICACIÓN	
	Definición clara pregunta	Aleatorización asignación pacientes	Seguimiento completo pacientes	Enmascaramiento	Grupos similares al comienzo	Tratamiento igual de los grupos	Magnitud de la intervención	Precisión estimación efecto	Aplicación práctica resultados	Importancia clínica	Beneficio costes	
Taylor ²⁶	Sí	Sí	Sí	Sí, simple	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
Ronco ¹⁹	Sí	Sí	Sí	Sí, simple	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
Macallini ³⁷	Sí	Sí	Sí	Sí, simple	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Sykes ³⁸	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
Siebers ³⁹	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
Jesdapatarakul ⁴⁰	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
Klug ⁵⁶	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	

Tabla 9. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos mediante la aplicación del cuestionario de Jadad

Autor	Se describió aleatorización			Doble ciego			Abandonos y exclusiones			Total
	Sí y es adecuado (1+1)	Solo se afirma (1)	No (0)	Sí y es adecuado (1+1)	Solo se afirma (1)	No (0)	Sí (1)	No (0)		
Taylor ³⁶		1			1		1			3
Ronco ¹⁸	2				1		1			4
Macallini ³⁷		1			1			0		2
Sykes ³⁸	2					0	1			3
Siebers ³⁹	2			2			1			5
Jesdapatarakul ⁴⁰	2			2			1			5
Klug ⁵⁶	2					0	1			3

Tabla 10. Calidad de los estudios de pruebas diagnósticas (QUADAS)															
Autor	PACIENTES			PRUEBA						RESULTADOS				PÉRDIDAS	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	Pacientes representativos de población	Criterios selección descritos claros	Gold Standard es la óptima	Tiempo corto entre ambas pruebas	Todos los pacientes recibieron mismo GS	GS incorporado a los resultados	Nueva prueba bien descrita para reproducción	GS bien descrito para la reproducción	Interpretación resultados a ciegas	Interpretación GS a ciegas	Nueva prueba, mismos datos que en la practica	Resultados no interpretables	Explicación pérdidas		
Girianelli ⁴²	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	
Almonte ⁴³	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	sí	
Lerma ⁴⁴	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	no	
Laiwejipitha ⁴⁵	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	sí	
Syriani ⁴⁶	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	no	
Cibas ⁴⁷	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	sí	
Li ⁴⁸	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	no	
Rahimi ⁴⁹	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No	no	
Angstetra ⁵⁰	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí	No	sí	
Haldford ⁵⁰	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	sí	
Esquivias ⁵¹	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	sí	

Tabla 11. Calidad de los estudios observacionales mediante la aplicación del listado de comprobación STROBE

Item	Autor	Autor	Autor	Autor	Autor
	Celik ⁵⁴	Beerman ⁵	Park ⁵³	Schledermann ⁵⁴	Ilter ⁵⁷
1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4	Sí	Sí	No	No	No
5	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6	Sí	Sí	Sí	No	Sí
7	Sí	Sí	No	No	No
8	Sí	Sí	No	No	Sí
9	No	No	No	No	Sí
10	No	No	No	No	No
11	Sí	Sí	No	Sí	No
12	Sí	No	Sí	Sí	No
13	No claro	Sí	No	Sí	Sí
14	Sí	No	No	Sí	No
15	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
16	p	P, IC	p	p	p
17	Subgrupo muestras insatisfactorias	No	Subgrupo biopsia	Subgrupo seguimiento	No
18	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
19	No	Sí	Sí	Sí	Sí
20	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
21	No	No	Sí	Sí	Sí
22	No	Sí	Sí	No	No

.

Tabla 12. Extracción de datos de los ensayos clínicos seleccionados						
Autor	Anormalidades celulares		Sensibilidad/ Especificidad		Valores predictivos	
Taylor ²⁶		LBC (3114)	CC(2444)	S	E	VPP
	Normal	2.603(83,6)	2.042(83,6)	≥ASCUS		Pc≥ASCUS
	ASCUS	291(9,3)	232(9,5)	LBC: ≥CIN1 73,0(66,2-79,9)	86,5(85,2-87,7)	LBC: ≥CIN1 21,7(18,2-25,6)
	LSIL	135(4,3)	80(3,3)	≥CIN2 70,6(58,3-81,0)	84,8(83,5-86,1)	≥CIN2 9,4(7,0-12,3)
	HSIL	85(2,7)	90(3,7)	CC: ≥CIN1 78,6(70,1-85,7)	86,7(85,2-88,0)	≥CIN1 22,9(18,9-27,0)
	Insat	70(2,2)	19(0,8) p<0,01	≥CIN2 83,6(71,2-92,2)	85,1(83,6-86,5)	≥CIN2 11,4(8,5-15,0)
				Pc ≥LSIL		Pc
				LBC: ≥CIN1 52,0(43,7-60,1)	95,2(94,4-96,0)	LBC: ≥CIN1 35,9(29,6-42,6)
				≥CIN2 60,3(47,7-71,9)	94,1(93,2-	≥CIN2 18,6(13,7-24,4)
				94,9)		CC: ≥CIN1 42,4(34,8-50,2)
				CC: ≥CIN1 61,5(52,1-70,4)	95,8(94,9-96,6)	≥CIN2 22,4(16,3-29,4)
				≥CIN2 69,1(55,2-80,9)	94,5(93,5-95,4)	99,3(98,8-99,6)
Ronco ¹⁸		LBC	CC	S. relativa para citología ASCUS	S. relativa para citología ASCUS	VPP relativo para citología ASCUS
	ASCUS	815(3,59)	514(2,29)	Histolog CIN1+	CIN2+	Histolog CIN1+ CIN2+
	LSIL	527(2,32)	283(1,26)	LBC: 313(1,38)	99(0,44)	LBC(1337): 23,41 7,4
	HSIL	92(0,41)	58(0,26)	CC: 184(0,82)	84(0,37)	CC(661): 27,84 12,7
	Insat	583(2,57)	923(4,11)	Ratio: 1,68(1,4-2,02)	1,17(0,87-1,56)	Ratio: 84(0,72-0,98) 0,58(0,44-0,77) 0,42(0,29-0,62)
						VPP relativo para citología LSIL o más
				Histolog CIN1+	CIN2+	Histolog CIN1+ CIN2+
				LBC: 211(0,95)	73(0,32)	LBC(1337): 36,76 12,72
				CC: 123(0,55)	70(0,31)	CC(661): 38,8 22,08
				Ratio: 1,7(1,36-2,12)	1,03(0,74-1,43)	Ratio: 0,95(0,68-1,13) 0,58(0,43-0,78) 0,4(0,26-0,62)

Autor	Anormalidades celulares	Sensibilidad/ Especificidad	Valores predictivos																																																			
Macallini ³⁷	<table border="1"> <thead> <tr> <th>LBC</th> <th>CC</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASCUS+AGUS</td> <td>2,5</td> <td>3,7</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>LSIL</td> <td>0,9</td> <td>0,8</td> <td>0,47</td> </tr> <tr> <td>HSIL+</td> <td>0,7</td> <td>0,5</td> <td>0,37</td> </tr> <tr> <td>Insat</td> <td>1,3</td> <td>4,3</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table>	LBC	CC	P	ASCUS+AGUS	2,5	3,7	<0,01	LSIL	0,9	0,8	0,47	HSIL+	0,7	0,5	0,37	Insat	1,3	4,3	<0,001	<p>Ratio de detección para CIN2</p> <p>LBC: 0,66% p=0,45</p> <p>CC: 0,54%</p>	<p>VPP para CIN2</p> <p>LBC: 17,1%</p> <p>CC: 12,2%</p> <p>p=0,20</p>																																
	LBC	CC	P																																																			
ASCUS+AGUS	2,5	3,7	<0,01																																																			
LSIL	0,9	0,8	0,47																																																			
HSIL+	0,7	0,5	0,37																																																			
Insat	1,3	4,3	<0,001																																																			
Sykes ³⁸	<table border="1"> <thead> <tr> <th>LBC</th> <th>CC</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal</td> <td>133(29,4)</td> <td>0,23</td> </tr> <tr> <td>ASCUS</td> <td>61(13,5)</td> <td>56(12,4)</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td>AGC</td> <td>1(0,2)</td> <td>2(0,4)</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>LSIL</td> <td>110(24,4)</td> <td>95(21,0)</td> <td>0,22</td> </tr> <tr> <td>ASCH</td> <td>26(5,8)</td> <td>31(6,8)</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>HSIL</td> <td>94(20,8)</td> <td>95(21,0)</td> <td>0,96</td> </tr> <tr> <td>Cáncer</td> <td>0</td> <td>1(0,2)</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>insat</td> <td>12(2,7)</td> <td>41(9,1)</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	LBC	CC	P	Normal	133(29,4)	0,23	ASCUS	61(13,5)	56(12,4)	0,6	AGC	1(0,2)	2(0,4)	ND	LSIL	110(24,4)	95(21,0)	0,22	ASCH	26(5,8)	31(6,8)	0,5	HSIL	94(20,8)	95(21,0)	0,96	Cáncer	0	1(0,2)	ND	insat	12(2,7)	41(9,1)	<0,0001	<p>Sensibilidad incluyendo muestras insatisfactorias y no tomadas.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>LBC</th> <th>CC</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alguna anomalía</td> <td>79%</td> <td>73%</td> </tr> <tr> <td>CIN2/3</td> <td>89,7%</td> <td>84,6%</td> </tr> <tr> <td>CIN1</td> <td>66,2%</td> <td>61,1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND</p>	LBC	CC	P	Alguna anomalía	79%	73%	CIN2/3	89,7%	84,6%	CIN1	66,2%	61,1%						
	LBC	CC	P																																																			
	Normal	133(29,4)	0,23																																																			
	ASCUS	61(13,5)	56(12,4)	0,6																																																		
	AGC	1(0,2)	2(0,4)	ND																																																		
LSIL	110(24,4)	95(21,0)	0,22																																																			
ASCH	26(5,8)	31(6,8)	0,5																																																			
HSIL	94(20,8)	95(21,0)	0,96																																																			
Cáncer	0	1(0,2)	ND																																																			
insat	12(2,7)	41(9,1)	<0,0001																																																			
LBC	CC	P																																																				
Alguna anomalía	79%	73%																																																				
CIN2/3	89,7%	84,6%																																																				
CIN1	66,2%	61,1%																																																				
Siebers ³⁹	<table border="1"> <thead> <tr> <th>LBC</th> <th>CC</th> <th>Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN 1</td> <td>405</td> <td>328</td> <td>1,01 (0,85-1,19)</td> </tr> <tr> <td>CIN 2</td> <td>346</td> <td>280</td> <td>1,0 (0,84-1,2)</td> </tr> <tr> <td>CIN 3</td> <td>253</td> <td>190</td> <td>1,05 (0,86-1,29)</td> </tr> <tr> <td>Carcinoma</td> <td>30</td> <td>14</td> <td>1,69 (0,96-2,99)</td> </tr> </tbody> </table>	LBC	CC	Ratio	CIN 1	405	328	1,01 (0,85-1,19)	CIN 2	346	280	1,0 (0,84-1,2)	CIN 3	253	190	1,05 (0,86-1,29)	Carcinoma	30	14	1,69 (0,96-2,99)	<p>ND</p>	<p>VPP</p> <p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>LBC</th> <th>CC</th> <th>Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASCUS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CIN1</td> <td>36,1 (33,4-38,8)</td> <td>34,2 (31,4-37)</td> <td>0,97 (0,81-1,18)</td> </tr> <tr> <td>CIN2</td> <td>29,1 (26,5-31,6)</td> <td>26,4 (23,8-29)</td> <td>0,99 (0,80-1,22)</td> </tr> <tr> <td>LSIL</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CIN1</td> <td>73,9 (69,9-77,9)</td> <td>70 (66,5-75,4)</td> <td>1,03 (0,74-1,42)</td> </tr> <tr> <td>CIN2</td> <td>63,8 (59,5-68,1)</td> <td>60,9 (56,1-65,7)</td> <td>1,03 (0,66-1,78)</td> </tr> <tr> <td>HSIL</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CIN2</td> <td>87,1 (83,3-91,0)</td> <td>81,0 (76,0-85,9)</td> <td>1,08 (0,67-1,75)</td> </tr> </tbody> </table> </p>	LBC	CC	Ratio	ASCUS			CIN1	36,1 (33,4-38,8)	34,2 (31,4-37)	0,97 (0,81-1,18)	CIN2	29,1 (26,5-31,6)	26,4 (23,8-29)	0,99 (0,80-1,22)	LSIL			CIN1	73,9 (69,9-77,9)	70 (66,5-75,4)	1,03 (0,74-1,42)	CIN2	63,8 (59,5-68,1)	60,9 (56,1-65,7)	1,03 (0,66-1,78)	HSIL			CIN2	87,1 (83,3-91,0)	81,0 (76,0-85,9)	1,08 (0,67-1,75)
	LBC	CC	Ratio																																																			
	CIN 1	405	328	1,01 (0,85-1,19)																																																		
	CIN 2	346	280	1,0 (0,84-1,2)																																																		
	CIN 3	253	190	1,05 (0,86-1,29)																																																		
	Carcinoma	30	14	1,69 (0,96-2,99)																																																		
	LBC	CC	Ratio																																																			
	ASCUS																																																					
	CIN1	36,1 (33,4-38,8)	34,2 (31,4-37)	0,97 (0,81-1,18)																																																		
	CIN2	29,1 (26,5-31,6)	26,4 (23,8-29)	0,99 (0,80-1,22)																																																		
LSIL																																																						
CIN1	73,9 (69,9-77,9)	70 (66,5-75,4)	1,03 (0,74-1,42)																																																			
CIN2	63,8 (59,5-68,1)	60,9 (56,1-65,7)	1,03 (0,66-1,78)																																																			
HSIL																																																						
CIN2	87,1 (83,3-91,0)	81,0 (76,0-85,9)	1,08 (0,67-1,75)																																																			

Tabla 12. Extracción de datos de los ensayos clínicos seleccionados (Continuación)														
Autor	Anormalidades celulares						Sensibilidad/ Especificidad			Valores predictivos				
	Normal	LBC CIN1	≥CIN2	Normal	CIN1	CC ≥CIN2	LBC % (IC)	CC % (IC)	LBC % (IC)	CC % (IC)				
Jesdapataraku ¹⁰	Normal	37	36	13	44	44	10	S	70,6 (64-76,9)	77,3 (71,4-83,2)	VPP	28,4 (22,1-34,8)	35,4 (28,7-42,2)	
	ASC/AGC	31	25	16	28	21	19	E	48 (41-55)	58,7 (51,7-65,6)	VPN	84,7 (79,6-89,8)	89,8 (85,5-94,1)	
	LSIL	8	6	1	5	4	5							
	HSIL	3	4	11	2	1	8							
	Cáncer	0	0	3	0	1	2							
Klug ⁶⁶	Normal	1.810	LBC-m	LBC-a	CC			Ratio de detección con punto de corte para LSIL+						
	ASCUS	226	0448	238	176	9.023	LBC-m	LBC-a	CC			VPP con punto de corte para LSIL+		
	LSIL	149	204	204	57		CIN1 +	1,70	2,03	0,62	LBC-m	LBC-a	CC	
	HSIL	108	115	115	34		CIN2 +	1,04	1,21	0,37	48	44	38	
	Cáncer	3	2	2	2		CIN3 +	0,61	0,72	0,21	32	28	25	
	no determinada	35	324	4	4									

LBC: citología líquida; CC: citología convencional; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ND: no descrito; Pc: punto de corte; insat: muestra insatisfactoria.

Tabla 13. Extracción datos de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados

Autor	Sensibilidad (%) / Especificidad (%)				Valores Predictivos (%)		
Girianelli ⁴²	N=1725	S		E p<0,001			
	LBC:	71,6		91,6	ND		
	CC:	66,7		84,9			
Almonte ⁴³		S		E		VPP	VPN
		DM	DS	CIS+	DM	DM	
	LBC:						
	≥ASCUS:	69,66	76,57	80,28	83,71	11,69	ND
	-≥LSIL:	64,70	73,36	77,32	86,69	13,07	ND
	CC:	26,21	33,61	42,54	98,68	37,93	ND
Lerma ⁴⁴	Anormalidades celulares						
		LBC			CC		
	Normal	1.963			1.964		
	ASCUS	26(1,28)			35(1,73)		
	LSIL	27(1,33)			20(0,99)		
	HSIL	10(0,49)			7(0,35)		
	Grado de concordancia						
	97,3%						
	Valores relativos para LBC (LBC vs. CC) (2026)				Valores absolutos (vs. colposcopia-biopsia)		
					LBC (63)	C (62)	
S	56,5(44,1-68,1)			S	74,6(63-88)	69,5(58-81)	
E	98,6(97,9-99,0)			E	45(23-67)	25(6-44)	
VPP	55,6(43,3-57,2)			VPP	80(69-91)	73,2(62-85)	
VPN	98,6(98,0-99,1)			VPN	37,5(18-57)	21,7(5-39)	
G ^o Kappa=0,546							
Laiwejpithaya ⁴⁵		S		E		VPP	VPN
	LBC:	ND		ND		71,1	ND
	CC:	18,8		92,3		85,7	31,6
	G ^o Kappa= 0,12 (-0,12 a 0,36) p<0,001						

Tabla 13. Extracción datos de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados (Continuación)

Autor	Sensibilidad (%) / Especificidad (%)		Valores Predictivos (%)			
	S (IC)	E (IC)	VPP	VPN	p	
Syrjanen ⁴⁶	<35 años					
	LBC:cr (HSIL)	30,8(9,1-61,4)	97,4(90,9-99,7)	66,7(22,3-95,7)	89,3(80,6-95,0)	0,457
	co(HSIL)	8,7(3,4-15,9)	99,5(98,8-100)	66,7(22,3-95,7)	89,3(80,6-95,0)	0,987
	cr(LSIL)	46,2(19,2-74,9)	84,4(74,4-91,7)	33,3(13,3-59,0)	90,3(81,0-96,0)	0,442
	co(LSIL)	13,5(6,5-22,0)	96,9(95,5-98,2)	33,3(13,3-59,0)	90,3(81,0-96,0)	0,965
	CC: cr (HSIL)	33,7(23,9-44,7)	98,6(97,6-99,3)	70,7(54,5-83,9)	93,6(91,8-95,2)	<0,001
	co(HSIL)	10,9(7,6-14,0)	99,7(99,5-99,8)	70,7(54,5-83,9)	93,6(91,8-95,2)	0,573
	cr(LSIL)	45,3(34,6-56,5)	91,4(89,3-93,2)	34,8(26,1-44,4)	94,3(92,5-95,8)	<0,001
	co(LSIL)	16,1(12,1-20,3)	97,9-97,4-98,2)	34,8(26,1-44,4)	94,3(92,5-95,8)	0,887
	>35 años					
	LBC: cr (HSIL)	50,0(15,7-84,3)	95,6(84,9-99,5)	66,7(22,3-95,7)	91,5(79,6-97,6)	0,457
	co(HSIL)	8,1(2,8-14,3)	99,5(99,0-99,9)	66,7(22,3-95,7)	91,5(79,6-97,6)	0,987
	cr(LSIL)	62,5(24,5-91,5)	86,7(73,2-94,9)	45,5(16,7-76,6)	92,9(80,5-98,5)	0,442
	co(LSIL)	13,3(6,3-21,6)	98,6(97,6-99,4)	45,5(16,7-76,6)	92,9(80,5-98,5)	0,965
	CC: cr (HSIL)	67,4(56,8-76,8)	98,2(96,6-99,2)	87,3(77,3-94,0)	94,3(91,9-96,1)	<0,001
	co(HSIL)	17,2(13,8-20,6)	99,8(99,7-99,9)	87,3(77,3-94,0)	94,3(91,9-96,1)	0,573
cr(LSIL)	72,8(62,6-81,6)	82,6(90,0-94,8)	64,4(54,4-73,6)	94,9(92,6-96,7)	<0,001	
co(LSIL)	21,6(17,5-25,6)	99,2(98,9-99,4)	64,4(54,4-73,6)	94,9(92,6-96,7)	0,887	
Cibas ⁴⁷	Anormalidades celulares		Ratios de verdadero y falso positivo (3.185 muestras)			
		LBC	CC	VP	FP	
	Normal	9.067	9.029	ASCUS	1,15 (1,09-1,21)	0,92(0,78-1,0)
	ASCUS	894	849	ASC	1,23(1,14-1,32)	0,95(0,75-1,2)
	ASC-H	25	34	LSIL	1,26(1,17-1,36)	1,13(0,87-1,4)
	LSIL	459	340	HSIL	1,04(0,89-1,2)	0,68(0,41-1,1)
	HSIL	102	111	Cáncer	1,22(0,87-1,7)	0,67(0,25-1,7)
	Cáncer	32	29			
	Insatisfactoria	126	302			
	Grado de concordancia		8290 casos (77,2%)			
Li ⁴⁸		S (IC)	E (IC)	VPP (IC)	VPN (IC)	
	LBC: cr:	93,2 (84,9-97,8)	85,1 (83,7-86,5)	Cr: 15,7(12,4-19,5)	99,8(99,5-99,9)	
	Co:	86,9 (81,1-91,1)	85,4 (84,0-86,7)	Co: 17,8(14,7-21,5)	99,4(99,2-99,6)	
	VIA: cr:	42,9 (27,7-59,0)	89,4 (87,8-90,8)	Cr: 8,7(5,2-13,4)	98,5(97,8-99,0)	
	Co:	37,1 (26,4-49,3)	89,4 (87,9-90,8)	Co: 10,0(6,7-14,6)	97,8(97,1-98,4)	
	Colp: cr:	60,8(48,8-72,0)	85,1 (83,6-86,5)	Cr: 10,8(8,0-14,2)	98,6(98,1-99,1)	
	Co:	54,1 (44,6-63,3)	85,1 (83,7-86,5)	Co: 11,7(9,0-15,1)	98,1(97,5-98,5)	
	HC2: cr:	90,5(81,5-96,1)	85,9 (84,5-87,2)	16,0(12,6-19,9)	99,7(99,3-99,9)	
	Co:	90,4(83,3-94,7)	86,4(85,0-87,7)	19,5(16,3-23,2)	99,6(99,3-99,8)	

Tabla 13. Extracción datos de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados (Continuación)

Autor	Sensibilidad (%) / Especificidad (%)			Valores Predictivos (%)			
Rahimi ⁴⁹	Sensibilidad relativa			VPP	VPN:		
	LSIL (2 pac):	LBC: 50,00	CC: 50,00	-LSIL:	ND		
	HSIL (13 pac):	LBC: 38,46	CC: 53,85	CC: 33,00			
	SCC (3 pac):	LBC: 100	CC: 100	-HSIL, SCC:	ND		
	Sensibilidad general (LSIL; HSIL; SCC)			LBC: 100			
	LBC: 77,78	(14/18)		CC:100			
CC: 88,89	(16/18)						
G ² Kappa= 0,77							
Angstetra ²⁶	Anormalidades celulares			Sensibilidad			
		LBC	CC		LBC	CC	p
	Possible LSIL	144 (7,34)	137 (6,98)	HSIL	88,6	89,1	0,94
	LSIL	380 (19,37)	375 (19,12)	Cualquier CIN	87,0	86,6	0,94
	Possible HSIL	32 (1,63)	31 (1,58)	Especificidad			
	HSIL	363 (18,5)	366 (18,7)		LBC	CC	p
	Negativa	1.006 (51,3)	966 (49,2)	HSIL	84,7	83,1	0,99
	Insatisfactoria	36 (1,83)	86 (4,38)	Cualquier CIN	56,4	53,8	0,93
	Correlación Pearson (r=0,998) (p<0,001)						
	Halford ⁵⁰	Anormalidades celulares (8.724)			Sensibilidad (1.083)		
		LBC	CC		LBC	CC	p
Normal		78.601(90)	77.263(88,52)				
ASCUS		110(0,13)	116(0,13)	HSIL, posHSIL, SCC	61,0	59,4	0,05
ASGUS		5(0,01)	4(<0,01)	Cualquier CIN	96,0	91,6	0,001
Pos-LSIL		3.853(4,41)	3.150(3,61)				
LSIL		2.463(2,82)	2.121(2,43)				
Pos-HSIL		566(0,65)	546(0,63)				
HSIL		850(0,97)	817(0,94)				
Pos HGGL		42(0,05)	48(0,05)				
Cáncer		28(0,03)	28(0,03)				
Insatisfactoria		758(0,87)	3.183(3,65)				
Esquivias ⁵¹		Anormalidades celulares (1.129)			Especificidad		
		LBC (70)	CC (50)		LBC	CC	
	ASCUS	19	7	Para ASCUS	90,2%	97,7%	
	ASC-H	3	1				
	LSIL	41	35				
	HSIL	5	6				
	AGUS	2	1				
	Grado de concordancia (100%)						

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; pac: pacientes; VPN: valor predictivo negativo; LBC: citología líquida; CC: citología convencional; cr: cruda; co: corregida; DM: displasia moderada; DS: displasia severa; ND: no descrito; IC: intervalo de confianza; colp: colposcopia; VIA: visualización ac. acético; HC2: Test DNA HPV; VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; pac: paciente; posHSIL: posible HSIL

Tabla 14. Principales resultados de los estudios observacionales

	Anormalidades (%)		Sensibilidad (%), Especificidad (%)				
Schlerderman ⁵²	Normal	27.926(93,1)	30.178(86,7)	ND			
	ASCUS+ASC-H	798(2,7)	1607(4,6)				
	LSIL	94(0,31)	47(0,13)				
	Displasia moderada	99(0,33)	55(0,15)				
	HSIL	100(0,33)	96(0,27)				
	Displasia NOS	127(0,42)	90(0,25)				
	Cáncer	4(0,001)	0 (0,0)				
Park ⁵³	Normal	23.913 (91,4)	210.497(96,3)	Valores predictivos frente a biopsia (concordancia)			
	ASCUS	1710(6,5)	6092(2,8)				
	ASC-H	63(0,24)	190(0,9)				
	AGC	24(0,09)	63(0,03)				
	LSIL	370(1,4)	1062(0,5)	LBC	93,5	95,5	75,0
	HSIL	93(0,4)	472(0,2)	CC	89,8	93,6	66,7
	HSIL+	93(0,4)	526(0,2)				
	Cáncer	0(0,0)	54(0,02)				
Celik ⁵⁴	Insatisfactoria	5(0,02)	118(0,05)				
		LBC	CC	Para ASGUS CIN+			
	Normal	4065(90,7)	3945(91,3)				
	ASC	226(5,04)	208(4,8)				
	LSIL	87(1,9)	76(1,8)	LBC	72	93	
	HSIL	56(1,3)	48(1,1)	CC	72	93	
	AGC	43(0,95)	39(0,9)				
Beerman ⁵	Cáncer	4(0,09)	3(0,07)				
	insatisfactoria	119(2,6)	281(6,1)				
	Normal	34.219(96,9)	49.856(97,47)	CIN1+	S	E	
	ASCUS	730(2,07)	443(0,87)	LBC:	96,24(93,54-97,84)	97,75(97,58-97,90)	
	LSIL	94(0,27)	110(0,22)	CC:	92,04(88,87-94,37)	98,17(98,05-98,28)	
	HSIL	226(0,64)	288(0,56)	CIN2+:			
Ilter ⁵⁷	Cáncer	2(0,006)	4(0,008)	LBC:	97,19(94,31-98,63)	ND	
	Insatisfactoria	46(0,13)	435(0,89)	CC:	93,46(90,21-95,68)	ND	
		LBC	CC	ND			
	ASCUS	57 (2,6%)	28 (2,1%)				
	ASC-H	1 (0,045%)	1(0,07%)				
	LGSIL	18(0,8%)	17 (1,3%)				
	HGSIL	1 (0,045%)	1(0,07%)				
	SCC	2 (0,1%)	1(0,07%)				
ASC+	79 (3,6%)	48 (3,6%)					
LGSIL+	21(0,9%)	19 (1,4%)					
HGSIL+	3 (0,1%)	2 (0,1%)					
Insatisfactoria	1 (0,05%)	7(0,5%)					

S: sensibilidad; E: especificidad; ND: no descrito; LBC: citología líquida; CC: citología convencional.

