Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina

Automated reading methods of uterine cervical cytology

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2013 / 01

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD
Instituto de Salud Carlos III
avalia-t
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina

Automated reading methods of uterine cervical cytology

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2013 / 01

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina / Teresa Queiro Verdes, Jeanette Puñal Riobóo. – Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Madrid: Mnisterio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
1 archivo pdf - (Informes, Estudios e Investigación ; avalia-t N.º: 2013/01)
D.L.: C 171-2013
NIPO (MINECO): 725-13-002-X
NIPO (MSSSI): 680-13-002-5
1. Técnicas Citológicas. I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias (avalia-t). II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Dirección: Marisa López-García

Autoría: Teresa Queiro Verdes, Jeannette Puñal Riobóo

Este documento se ha realizado en el marco del desarrollo de actividades de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, 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 Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Para citar este informe: Queiro Verdes T, Puñal Riobóo J. Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina. Desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: avalia-t Núm. 2013/01.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece a la Dra. Raquel Zubizarreta Alberdi, Jefa del Servicio de Programas poblacionales de cribado de la Consellería de Sanidade de Galicia y al Dr. José Luis Doval Conde, Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y/o recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Este documento es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.
Conflicto de intereses: Los autores declaran ausencia de conflictos de interés en la elaboración del presente documento.

Edición: enero 2013
Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, Consellería de Sanidade.
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales elgualdad
NIPO (MINECO): 725-13-002-X
NIPO (MSSSI): 680-13-002-5
D.L.: C 171-2013
Maquetación: Tórculo Artes Gráficas, S. A.

Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina

Automated reading methods of uterine cervical cytology

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2013 / 01

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD
Instituto de Salud Carlos III
avalia-t
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Índice

Lista de abreviaturas 9

Lista de ilustraciones 11

Lista de tablas 13

Resumen 15

Summary 17

1. Introducción 19

1.1. Epidemiología del cáncer de cérvix 19

1.2. Historia natural del cáncer de cérvix 19

1.3. Cribado de cáncer de cérvix 20

1.4. Sistemas de lectura automatizada para la citología cervicovaginal. 24

2. Objetivos 29

3. Métodos 31

3.1. Búsqueda bibliográfica 31

3.2. Criterios de selección de los estudios 32

3.3. Extracción de datos y síntesis de la información 33

3.4. Valoración de la calidad de los estudios 33

4. Resultados 35

4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica 35

4.2. Resultados de efectividad diagnóstica de la lectura automatizada de citologías 36

4.3. Resultados de rendimiento de la lectura automatizada 41

4.4. Resultados de coste-efectividad de la lectura automatizada 43

5. Discusión 47

5.1. Aspectos metodológicos de la revisión sistemática 47

5.2. Efectividad, productividad y coste-efectividad de la lectura automatizada de citologías 51

6. Conclusiones y recomendaciones 55

7. Bibliografía 57

Anexos 61

Anexo A. Estrategias de búsqueda 63

Anexo B. Valoración de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas . . 67

Anexo C. Estudios que comparan la lectura automatizada con la lectura manual de citologías. 69

Anexo D. Artículos excluidos. 73

Anexo E. Clasificación citológicas de lesiones cervicouterinas. 77

Lista de abreviaturas

AGC: atypical glandular cells (células glandulares atípicas)

ACS-H: atypical squamous cells, cannot rule out high-grade SIL (células escamosas atípicas que no excluye lesión escamosa intraepitelial)

ASC-US: atypical squamous cells, undetermined significance (células escamosas atípicas de significado indeterminado)

AVAC: año de vida ajustado por calidad de vida (QALY: quality-adjusted life year)

BSCC: British Society for Clinical Cytology

CIN: cervical intraepithelial neoplasia (neoplasia intraepitelial cervical)

CIN2+: lesiones CIN2 o más graves (CIN2, CIN3, carcinoma)

CIN1–: lesiones CIN1 o más leves

CIN2–: lesiones CIN2 o más leves (CIN2, CIN1, no lesión)

CIS: carcinoma "in situ"

EUA: Estados Unidos de América

FDA: Food and Drug Administration

FN: resultados falsos negativos

FOV: field of view (campo de visión)

FP: resultados falsos positivos

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado)

HPV: virus del papiloma humano (human papilomavirus)

HSIL+: lesiones HSIL o más graves (HSIL, carcinoma)

IARC: International Agency for Research on Cancer

ICC: invasive cervical cáncer (cáncer cervical invasivo)

LBC: liquid-based cytology (citología líquida)

LSIL: low-grade squamous intraepethelial lesión (lesión intraepitelial de bajo grado)

LSIL+: lesiones LSIL o más graves (LSIL, HSIL, carcinoma)

MSAC: Medical Services Advisory Committee

NHS: National Health Services

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

OMS: Organización Mundial de la Salud

Pap: Papanicolau

RCEI: razón coste-efectividad incremental (ICER: incremental cost-effectiviness ratio)

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. ThinPrep® Review Scope Manual Plus y ThinPrep® Image Processor 25

Ilustración 2. BD Focalpoint™ Slide Profiler y BD Focalpoint™ GS Review Station. 27

Ilustración 3. Diagrama de selección de estudios 35

Lista de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios 32

Tabla 2. Productividad de la lectura automatizada frente a la manual de citologías 43

Resumen

Introducción: El cáncer de cérvix uterino es el tercero más frecuente entre las mujeres, aunque más del 80% se produce en países en vías de desarrollo. El cribado de cáncer de cérvix ha demostrado su efectividad para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix, especialmente cuando se realiza a través de programas poblacionales organizados. La prueba de cribado inicial era la citología de Papanicolau (citología convencional). Para mejorar la efectividad del cribado se han introducido nuevas técnicas de obtención de muestras citológicas, como la citología líquida, y se han desarrollado sistemas automatizados de lectura de las muestras citológicas.

Objetivos: a) Evaluar la eficacia y la efectividad de la lectura automatizada frente a la lectura manual de las citologías (convencional o líquida) en el cribado de cáncer de cérvix uterino. b) Conocer el rendimiento de la lectura automatizada frente a la lectura manual de citologías. c) Valorar la razón de coste-efectividad de la lectura automatizada de citologías.

Método: Revisión sistemática de la literatura científica. La lectura crítica fue realizada por dos revisores de forma independiente.

Resultados y discusión: Se seleccionaron una revisión sistemática y tres estudios primarios posteriores, que evaluaban la efectividad de la lectura automatizada. La revisión sistemática concluía que la lectura automatizada de citologías líquidas aumentaba el número de lesiones clasificadas como LSIL+, detectaba el mismo número de CIN2+ que la lectura manual de citologías convencionales, reducía el tiempo de lectura y presentaba una razón de coste-efectividad desfavorable en el contexto australiano. En los estudios primarios, los resultados sobre la efectividad de la lectura automatizada no fueron homogéneos: un estudio mostraba mayor efectividad, otro estudio presentaba menor efectividad y el tercero no encontró diferencias entre la lectura automatizada y la manual. Los tres estudios presentaron sesgos de verificación. En los dos estudios sobre productividad, la lectura automatizada presentaba mejor rendimiento que la lectura manual. Se seleccionaron dos estudios de coste-efectividad realizados en el marco de programas de cribado de Inglaterra y Australia, con resultados dispares, que no pueden ser trasladados exactamente al contexto español.

Conclusiones y recomendaciones:

- La lectura automatizada de las citologías no ha demostrado una sensibilidad mayor que la lectura manual para detectar neoplasias cervicales intraepiteliales grado II (CIN2) o lesiones más graves, independientemente del sistema de automatización de lectura y del tipo de citología (convencional o líquida) realizada.

- La lectura automatizada de las citologías no ha demostrado una especificidad mayor que la lectura manual para detectar neoplasias cervicales intraepiteliales grado II (CIN2) o lesiones más graves, independientemente del sistema de automatización de lectura y del tipo de citología (convencional o líquida) realizada.

- El rendimiento o productividad de la lectura automatizada de citologías fue superior al de la lectura manual, en términos de duración de la lectura y número de muestras analizadas por hora o por día.

- La lectura automatizada de citologías líquidas fue menos coste-efectiva que la lectura manual para cualquier tipo de citologías (líquidas o convencionales), según los resultados de estudios realizados en el contexto de programas poblacionales organizados de cribado de cáncer de cérvix uterino.

- En función de los resultados observados, no puede recomendarse el uso de los sistemas de lectura automatizada de citologías disponibles actualmente para la detección de lesiones cervicales precancerosas.

- En nuestro contexto, en el que no existe un programa común de cribado poblacional organizado, antes de la implantación de un sistema de lectura automatizada de muestras citológicas, deberían realizarse estudios para determinar su viabilidad e impacto organizativo: elección del tipo de citología; valoración de la centralización de la lectura en centros de referencia; formación de profesionales para la lectura automatizada; adecuación del protocolo y control de calidad de la lectura; monitorización del rendimiento de la lectura automatizada; evaluación de resultados falsos positivos y su impacto en la derivación a pruebas de confirmación diagnóstica; evaluación de resultados falsos negativos y su impacto en el retraso diagnóstico y terapéutico; etc.

Summary

Introduction: Uterine cervical cancer is the third most common cancer in women, where more than 80% occur in developing countries. Cervical cancer screening has proven effective in reducing the incidence and mortality from cervical cancer, especially when it is implemented within organised population-based programmes. Initially, the screening test was Pap smear (conventional cytology). To improve the effectiveness of screening new sampling techniques, such as liquid-based cytology (LBC), and automation-assisted systems of reading cytological slides have been introduced.

Objective: a) To assess the efficacy and effectiveness of automated reading versus manual reading of cytologies (conventional or LBC) in cervical cancer screening. b) To evaluate the productivity of automated slide reading versus manual slide reading. c) To assess the cost-effectiveness ratio of automation-assisted slide reading.

Methods: Systematic review of the scientific literature. Critical appraisal of studies was conducted by two independent reviewers.

Results: A systematic review and three subsequent primary studies published on the effectiveness of automated slides reading were selected. The systematic review concluded that, with respect to manual reading, automated reading of LBC increased the number of lesions classified as LSIL+, detected the same number of CIN2+, reduced slide reading time and had an unfavorable cost-effectiveness ratio unfavorable in the Australian setting. In the primary trials, the results on effectiveness of automated slide reading were not consistent: one study showed higher effectiveness, another showed lower effectiveness and the third one found no differences between the automated and manual reading. All three studies showed verification bias. In the studies on productivity, automated slide reading showed better productivity than manual reading. The two cost-effectiveness studies included, conducted within the framework of cervical screening programmes in England and Australia, showed discrepant results that were not directly transferable to the Spanish setting.

Conclusions and recommendations:

- Automated reading of cytology has not shown higher sensitivity than manual reading to detect cervical intraepithelial neoplasia grade II (CIN2)

or worse lesions, regardless of the automation-assisted device and the technique of cytology sampling (conventional or liquid-based cytology).

- Automated reading of cytology has not shown higher specificity than manual reading to detect cervical intraepithelial neoplasia grade II (CIN2) or worse lesions, regardless of the automation-assisted system and the type of cytology sample (conventional or liquid-based cytology).

- The productivity of automated reading of cytology was higher than manual reading, in terms of reading time and number of slides read per hour or per day.

- According to the results of studies conducted in the context of organised cervical cancer screening programmes, automated reading of liquid-based cytology was less cost-effective than manual reading for any type of cytology (liquid or conventional).

- According to the published results, the use of automated reading systems currently available can not be recommended for the detection of cervical precancerous lesions.

- In our setting, where a common organised screening programme is not available, it is recommendable that prior to the implementation of automated reading systems, studies should be conducted to determine its feasibility and organisational repercussions: choice of cytology sampling technique; assessment of the centralizing cytological reading in reference laboratories, professional training on automated reading, adequacy of screening protocol and quality control of cytology reading, monitoring the productivity of automated cytology reading; assessment of false positive results and its repercussion on referral to diagnostic tests, assessment of false negative results and its impact on diagnostic and therapeutic delay, etc.

1. Introducción

1.1. Epidemiología del cáncer de cérvix

1.1.1. Incidencia y prevalencia

A nivel mundial el cáncer de cérvix es el tercer tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, por detrás del cáncer de mama y el colorrectal. En el 2008 se diagnosticaron 530 000 nuevos casos de cáncer de cérvix en el mundo, aunque más del 85% se produjeron en los países en vías de desarrollo, con una incidencia estimada de 20-30 casos por 100 000 mujeres (tasas ajustadas a la población mundial) (1).

En el año 2008 la incidencia estimada de cáncer de cérvix la Unión Europea (UE) era de 9 casos por 100 000 mujeres y en España de 6,3 casos por 100 000 mujeres (tasas ajustadas a la población mundial). La prevalencia, para un periodo de 5 años, en la UE fue de 49,3 casos por 100 000 mujeres, mientras que en España se situó en 35,5 casos por 100 000 mujeres (1).

1.1.2. Mortalidad

El cáncer de cérvix fue responsable de 275 000 muertes en el mundo en el año 2008, de las cuales el 88% se produjeron en países en vías de desarrollo (1).

Según los datos de Globocan 2008 la tasa de mortalidad en la UE fue de 3,0 casos por 100 000 mujeres. En España la mortalidad se estimó en 1,9 casos por 100 000 mujeres (1), similar a la del Centro Nacional de Epidemiología (1,51 casos por 100 000 mujeres) (2). Por provincias, la tasa de mortalidad en el 2008 osciló entre 0,11 casos por 100 000 mujeres en Zamora a 4,46 en Ceuta (3).

1.2. Historia natural del cáncer de cérvix

En la actualidad está demostrada la relación causal entre la persistencia de una infección por el virus del papiloma humano (HPV) y la aparición de cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras (4, 5). Los HPV se clasifican por su patogenia en alto y bajo riesgo oncogénico. La mayor parte de los casos

de cáncer de cérvix presentan HPV 18 o 16, aunque también se ha encontrado asociación de cáncer de cérvix con HPV 45, 31, 33, 52, 58 y 35 (6).

Existen otros factores endógenos y exógenos asociados al desarrollo de cáncer de cérvix: inicio precoz de las relaciones sexuales, promiscuidad sexual, tabaquismo, nivel socioeconómico bajo, coinfecciones con otras infecciones de transmisión sexual (ITS), multiparidad, uso continuado de anticonceptivos orales o estados de inmunodepresión (aunque muchos de ellos también se asocian al riesgo de padecer una infección por HPV)(5).

La infección por HPV es una infección de transmisión sexual (ITS). Su prevalencia está ligada a la edad y es más elevada en la etapa inmediata al inicio de las relaciones sexuales (15-25 años). Posteriormente se produce una disminución muy marcada y se estabiliza a partir de los 40 años (5).

Se han desarrollado diversos modelos para explicar la historia natural de la oncogénesis por HPV. La infección del tracto genital por un HPV de alto riesgo suele ser limitada y desaparece espontáneamente en unos meses sin dejar ningún tipo de lesión en la mayoría de los casos. Si la infección por HPV persiste, las lesiones progresan a lesiones más graves, pudiendo llegar a la aparición del carcinoma de cérvix. Existen distintas estimaciones sobre la tasa de progresión, persistencia y regresión de las infecciones por HPV a lesiones CIN (CIN, cervical intraepithelial neoplasia), y de lesiones CIN (1, 2 y 3) a carcinoma in situ o invasivo (5, 7). La tasa de progresión de lesiones CIN3 a cáncer es del 31,3% en 30 años (8). Cerca del 70% de lesiones CIN1 regresan en un periodo de 6 años, mientras que cerca del 6% de las lesiones CIN1 progresan a CIN3+ o cáncer de cérvix (7, 9).

La lenta progresión del cáncer de cérvix proporciona la oportunidad de realizar una detección precoz durante una fase pre-invasiva (CIN), lo cual permite instaurar el tratamiento de manera temprana y en consecuencia la resolución de las lesiones precancerosas. La detección precoz ha demostrado ser efectiva en la reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix, especialmente cuando se hace a través de programas organizados de cribado (10).

1.3. Cribado de cáncer de cérvix

Los programas de cribado son una estrategia de prevención secundaria en la que se aplica una prueba a personas asintomáticas para clasificarlas según su probabilidad de padecer una enfermedad (11). El cribado de cáncer de

cérvix puede considerarse además una estrategia de prevención primaria, al reducir la incidencia del carcinoma de cuello uterino.

En los programas de cribado las personas que acuden están aparentemente sanas y los beneficios del cribado solo se van a producir en una pequeña proporción de la población cribada, en la que es posible detectar la enfermedad en la fase asintomática. Los programas de cribado también llevan asociados efectos negativos, que pueden afectar tanto a las personas sanas como a las que padecen la enfermedad. Estos efectos negativos pueden estar asociados al procedimiento o al resultado de las pruebas de cribado, ya que no son pruebas diagnósticas. Los programas deben procurar minimizar los efectos negativos del cribado, para que la relación entre beneficios y daños sea lo más favorable posible.

El cribado de cáncer de cérvix comenzó a implantarse en Europa en los años 60 en Finlandia, Luxemburgo y Suecia (12). Su objetivo es la reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix, a través de la detección de lesiones precursoras (CIN) en el epitelio cervical que serían el antecedente del cáncer invasor (13).

En la Recomendación del Consejo sobre cribado de cáncer en la Unión Europea se aconseja no comenzar antes de los 20 años ni después de los 30 (14) y en la guía elaborada por el Europe Against Cancer Programme recomiendan continuar el cribado hasta los 60-65 años (15).

La citología exfoliativa cervicovaginal (citología de Papanicolau o citología convencional) es la prueba de cribado propuesta en las Recomendaciones del Consejo sobre cribado de cáncer en la Unión Europea para la detección precoz de este tipo de neoplasias y la más empleada en la mayoría de los países europeos (14). La citología de Papanicolau consiste en la toma, observación e interpretación de una muestra de células del cérvix. Detecta cambios inflamatorios, infecciosos o la presencia de células anormales y neoplásicas (4).

La lectura de las muestras la realizan los citotécnicos y los anátomo-patólogos. Para ello se emplean diferentes sistemas de clasificación citológica. En la actualidad el más usado es la clasificación de Bethesda (2001)(16), que valora la calidad de la muestras (satisfactoria/insatisfactoria o inadecuada) y clasifica los hallazgos citológicos en negativos para lesión intraepitelial o malignidad, hallazgos no neoplásicos y anomalías en las células epiteliales. Las anomalías de las células epiteliales se clasifican en:

- Células escamosas: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas en las que no se puede excluir una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H), lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL), lesión intraepitelial de alto grado (HSIL) y carcinoma de células escamosas.

- Células glandulares: células glandulares atípicas (ACG), células glandulares atípicas probablemente neoplásicas, adenocarcinoma endocervical in situ (AIS) y adenocarcinoma.

En el Reino Unido se utiliza otro sistema de clasificación, propuesto por la British Society for Clinical Cytology (17) que clasifica las anomalías de las células escamosas como discariosis leve, moderada y grave. La discariosis leve se corresponde con las lesiones LSIL de la clasificación de Bethesda, y las discariosis moderada y grave con las lesiones HSIL.

El manejo inicial de las pacientes se realiza en función de la clasificación citológica del grado de las lesiones cervicales (y de la edad de la mujer). En las lesiones ASC-US y LSIL se recomienda la repetición de la citología. En la actualidad también se ha propuesto la realización de un test de detección de HPV como una opción alternativa a la repetición de la citología para las lesiones en mujeres adultas. En las lesiones ASC-H, HSIL, AGC y en algunos casos de LSIL se recomienda la realización de una colposcopia (15, 18).

La citología no es una prueba diagnóstica definitiva. La prueba de confirmación diagnóstica es la colposcopia con la biopsia de las lesiones cervicales. Los hallazgos patológicos en la biopsia se definen histológicamente como neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN, cervical intraepithelial neoplasia) que presentan varios niveles de gravedad: leve (CIN1), moderada (CIN2) y severa (CIN3), carcinoma "in situ" (CIS, carcinoma in situ) y finalmente cáncer cervical invasivo (CCI). La histopatología proporciona el diagnóstico final sobre el que se planifica el tratamiento. Nunca debe realizarse el tratamiento sin una colposcopia previa y biopsia dirigida sobre lesiones sospechosas (10).

La prueba de cribado lleva asociada una serie de riesgos potenciales que deben ser tenidos en consideración (19):

- Resultados falsos positivos (FP). La prueba de cribado determina la presencia de una lesión que obliga a realizar pruebas diagnósticas complementarias en las que no se diagnostican ni lesiones precur-

soras ni cáncer. Además los resultados falsos positivos pueden provocar altos niveles de ansiedad y estado de ánimo deprimido, que pueden persistir a largo plazo.

- Resultados falsos negativos (FN). La mujer obtiene un resultado negativo en la citología, a pesar de tener una lesión precancerosa, lo que retrasa el correcto diagnóstico.

- Sobrediagnóstico. Detección de lesiones cervicales, que nunca hubieran progresado, y que no se hubieran diagnosticado sin el cribado.

- Sobretratamiento. Tratamiento de lesiones que con el tiempo regresarían espontáneamente a la normalidad y no hubieran necesitado tratamiento.

La citología de Papanicolau ha demostrado ser efectiva en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (por encima del 70-80%), especialmente cuando se realiza en el marco de programas de cribado organizados (13). La sensibilidad y especificidad de la citología de Papanicolau no se conocen con precisión. En los estudios más recientes, la sensibilidad para detectar lesiones cervicales varía del 44% al 86% mientras la especificidad se sitúa alrededor del 98% (20). La calidad de la prueba de cribado depende de la toma de muestra y de la interpretación de la citología por parte del patólogo.

Con el objetivo de mejorar la efectividad del cribado (aumentando la sensibilidad de la citología convencional y reduciendo el volumen de muestras inadecuadas) se han desarrollado nuevas técnicas de cribado, basadas en la citología de Papanicolau (citología en fase líquida) o en la detección de HPV (21):

- Citología en fase líquida. La toma de la muestra se realiza como en la citología de Papanicolau. El material obtenido se introduce en un medio líquido especial, que permite obtener una muestra en una capa muy fina (monocapa) de células. La muestra, aunque con menor número de células, conserva mejor las características celulares y tiene menos material contaminante (sangre, moco, etc.) que puede dificultar la visión al microscopio (21). Una ventaja adicional es que permite realizar el test de detección de ADN-HPV u otras técnicas auxiliares en la misma muestra de forma diferida (22).

En Reino Unido la citología liquida ha sustituido a la convencional en los programas de cribado, a partir de la recomendación para su adopción elaborada por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en el 2003 (23, 24). En España la prueba de cribado más habitual continúa siendo la citología de Papanicolau, aunque se ha comenzado a introducirse el uso de la citología líquida (13).

- Pruebas de detección de HPV. Se analiza la presencia de secuencias de ADN viral en las células del cérvix uterino. Se pueden utilizar células obtenidas en la toma de muestra convencional, pero tienen que ser introducidas en medios de transporte que conserven la integridad de las células (como los usados en la citología líquida)(21). Esta prueba tiene mayor sensibilidad que la citología, pero menor especificidad. También se usan para ayudar en la derivación de lesiones LSIL o ASCUS a colposcopia

Además se han desarrollado sistemas automatizados de lectura para disminuir los errores en el cribado y aumentar el rendimiento asociado a la reducción del tiempo de lectura por muestra. No son una prueba de cribado diferente sino un complemento para la lectura/interpretación de la citología (tanto convencional como líquida). Pueden utilizarse en la prueba de cribado inicial o como control de calidad de la lectura manual (21).

1.4. Sistemas de lectura automatizada para la citología cervicovaginal

Los sistemas de lectura automatizada de la citología ginecológica son instrumentos de ayuda a la lectura, que no sustituye la lectura manual por parte del citotécnico o del patólogo. Su objetivo es reducir los errores de detección de lesiones y el tiempo de lectura de las citologías. Estos sistemas pueden utilizarse para identificar áreas en la muestra con mayor probabilidad de presentar células patológicas, para descartar muestras para su lectura manual o como control de calidad de la lectura manual, al reinterpretar citologías que ya habían sido leídas por un citotécnico o un patólogo.

Comenzaron a utilizarse en la década de 1990. Los dos primeros sistemas autorizados por la FDA fueron el AutoPap® 300 QC y el PapNet®, para la lectura automatizada de citologías convencionales, y el AutoCyte Screen, para citologías líquidas. Ninguno de los sistemas iniciales se comercializan

en la actualidad. Actualmente existen dos sistemas de lectura automatizada: el ThinPrep® Imaging System y el BD FocalPoint™ GS Imaging System.

1.4.1. Características técnicas

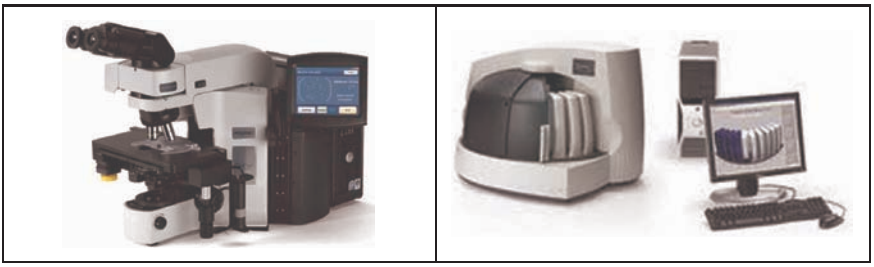
Comenzaron a utilizarse en la década de 1990. Los dos primeros sistemas autorizados por la FDA fueron el AutoPap® 300 QC y el PapNet®, para la lectura automatizada de citologías convencionales, y el AutoCyte Screen, para citologías líquidas. Ninguno de los sistemas iniciales se comercializan en la actualidad. Actualmente existen dos sistemas de lectura automatizada: el ThinPrep® Imaging System y el BD FocalPoint™ GS Imaging System (que se corresponde con el AutoPap Primary screening System, que sustituyó al AutoPap 300 QC).

ThinPrep® Imaging System

Este sistema (ilustración 1) está compuesto por:

- ThinPrep® Image Processor
- ThinPrep® Review Scope (ThinPrep® Scope Manual Plus)

Ilustración 1. ThinPrep® Review Scope Manual Plus y ThinPrep® Image Processor



Fuente: http://www.hologic.com

Únicamente puede utilizarse para la lectura de citología líquida. Solo se emplea con muestras ThinPrep® Pap Test slides preparadas con ThinPrep® 2000 Processor o ThinPrep® 3000 Processor y teñidas con ThinPrep® Stain (citología líquida ThinPrep® Pap Test).

La muestra citológica se obtiene mediante un dispositivo de recogida, que se sumerge y aclara en el vial ThinPrep® Pap Test que contiene 20 mL de solución PreservCyt® Solution (PreservCyt). El vial se coloca en el Thin-

Prep® 2000 Processor o ThinPrep® 3000 Processor, que prepara la muestra (homogeneización, dispersión, filtración y transferencia de las células al portaobjetos), y crea una monocapa celular representativa de la totalidad de la muestra. Este proceso permite la optimización de la muestra citológica al separar el material diagnóstico de detritus, moco y sangre, eliminado los artefactos por aireación y preservando las células de la muestra en su estado natural hasta 5 semanas a temperatura ambiente y hasta 1 año a 4-8 ºC.

La muestra se coloca en el sistema de lectura ThinPrep® que realiza una revisión de todo el portaobjetos y selecciona 22 campos de visión (FOVs) con mayor probabilidad de presentar anomalías. Estos campos de visión se presentan en el "review scope", un microscopio de cribado automatizado con una platina motorizada que facilita la revisión de los 22 campos, para que sea revisado por el citotécnico o por el patólogo. Si se detecta alguna anomalía en alguno de los 22 campos, debe realizarse la revisión completa de toda la muestra.

BD FocalPoint™ GS Imaging System

BD FocalPoint™ GS Imaging System es el nombre que recibe el AutoPap Primary Screening System desde el año 2001.

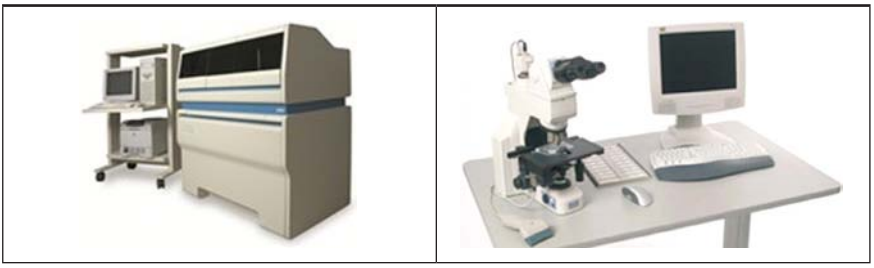
El BD FocalPoint™ GS Imaging System (ilustración 2) está compuesto por:

- BD Focalpoint™ Slide Profiler
- BD Focalpoint™ GS Review Station

Puede emplearse tanto para la lectura de las citologías convencionales como de las citologías líquidas. Las citologías líquidas deben ser realizadas utilizando el sistema BD SurePath™ Pap Test.

Tras la recogida de la muestra, se procede a la transferencia en el vial BD SurePath™ (el 100% del material celular se envía al laboratorio para su análisis). A continuación la muestra es sometida a un proceso de enriquecimiento celular (BD SurePath™ Cell Enrichment System) que separa y elimina elementos como sangre, moco cervical y células inflamatorias. Finalmente el instrumento BD PrepStain™ Slide Processor transfiere la muestra al portaobjetos y realiza la tinción de Papanicolau de forma totalmente automática.

Ilustración 2. BD Focalpoint™ Slide Profiler y BD Focalpoint™ GS Review Station



Fuente: http://www.bd.com

La muestra se analiza en el sistema Focalpoint™ Slide Profiler que clasifica las muestras en 2 categorías: *Revisión (review,* que necesita revisión manual) y *No revisión adicional (no further review,* que no necesita revisión adicional). Un máximo del 25% se catalogan automáticamente en la categoría de *No revisión adicional (no further review),* y se clasifican como normales sin tener que ser revisadas manualmente por el citotécnico o el patólogo. Cuando el Focalpoint™ Slide Profiler se combina con BD Focalpoint™ GS Review Station la opción *No revisión adicional* se desactiva y todas las muestras deben ser revisadas.

Las muestras clasificadas como *Revisión (review)* se ordenan en quintiles según la probabilidad de presentar células patológicas (quintil 1: mayor riesgo de presentar células patológicas y quintil 5: menor riesgo). Todas las muestras clasificadas como *review* se remiten al BD Focalpoint™ GS Review Station, un microscopio con platina motorizada, que presenta los 10 campos de visión con mayor probabilidad de presentar alguna alteración en cada muestra citológica, para ser revisadas manualmente.

Además el sistema identifica previamente las muestras que no han sido procesadas correctamente, para la repetición de la toma de muestra. Adicionalmente selecciona un 15% de las muestras procesadas correctamente para la *revisión de control de calidad (quality control review).* Estas muestras son revisadas de nuevo manualmente, de forma completa (no solo los 10 campos de visión seleccionados), dentro del proceso de control de calidad de la lectura citológica.

1.4.2. Licencias y/o autorizaciones

El sistema de lectura automatizada ThinPrep® Imaging System obtuvo la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) en Junio de 2003

para el cribado de cáncer de cérvix en muestras de citología líquida ThinPrep® Pap Test. En Septiembre de 2009 el sistema ThinPrep® Integrated Imager, en que se combina el "image processor" y el "review scope" del modelo anterior en un solo dispositivo, recibió el marcado CE, pero carece de aprobación de la FDA (25)(http://www.hologic.com).

El AutoPap Primary Screening System disponía de autorización de la FDA para su uso en el cribado primario de cáncer de cérvix en citologías convencionales desde el año 1998, y desde noviembre de 2001 para el cribado inicial tanto en citologías convencionales como en citologías líquidas autoCyte Prep. En febrero de 2001 la FDA autorizó el cambio de nombre a Focalpoint™ Imaging System. En Diciembre de 2008 la FDA autorizó el sistema Focalpoint™ Imaging System para el cribado de cáncer de cérvix en muestras de citología líquida BD SurePath™ Pap Test. Además recibió aprobación por el Public Health Agency of Canadá en septiembre de 2009 con la misma indicación. El sistema Focalpoint™ dispone de marcado CE y se encuentra ampliamente comercializado en Europa (Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Suiza , Países Bajos y Reino Unido) y en otros países como Australia, Nueva Zelanda, Corea del Sur y Sudáfrica (26) (http://www.bd.com).

2. Objetivos

- Evaluar la eficacia y la efectividad de la lectura automatizada frente a la lectura manual de las citologías (convencional o líquida) en el cribado de cáncer de cérvix uterino.

- Conocer el rendimiento de la lectura automatizada frente a la lectura manual de citologías.

- Valorar el coste-efectividad de la lectura automatizada de citologías.

3. Métodos

3.1. Búsqueda bibliográfica

Se diseño una estrategia de búsqueda específica para cada una de las siguientes fuentes de información:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: CRD (Centre for Reviews and Dissemination)(HTA, Health Technology Assessment; DARE, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; NHS EED, Economic Evaluation Database del National Health Service) y Cochrane Library Plus.
- Bases de datos generales: Medline (Pubmed), Embase (OVID), ISI Web of Science e IME (Índice Médico Español).
- Bases de datos de proyectos de investigación en marcha: CCT (Current Controled Trials), ClinicalTrials.gov y ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number).

En la estrategia de búsqueda se incluyeron los correspondientes descriptores (MesH, Tesaurus, etc.) y términos libres para suplir posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos. Entre otros, los principales términos empleados fueron: *cervical, surepath, thinprep, focalpoint, novaprep, gynecolog*, automati*, cytolog*,* etc. (Anexo A).

El proceso se completó mediante una búsqueda en metabuscadores como Google académico y páginas web de organizaciones, agencias de evaluación y sociedades científicas como la National Health and Medical Research Council (NHMR)(Australia), Medical Services Advisory Committe (MSAC)(Australia), Agency for Health Research and Quality (AHRQ) (EUA), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (Canadá), Organización Mundial de la Salud (OMS), etc. con el fin de buscar otra información de interés no localizada en las bases de datos citadas anteriormente.

Las estrategias de búsquedas fueron ejecutadas en abril 2012. Se localizó un informe de evaluación publicado en 2009, con una búsqueda realizada hasta febrero de 2008. Para recuperar los estudios posteriores al informe de evaluación, se realizó una búsqueda complementaria a partir de enero de 2008.

También se realizó la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar otros estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

3.2. Criterios de selección de los estudios

Se procedió a la lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica. La selección de los artículos fue realizada según los criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la tabla 1. En caso de no disponer de un resumen, el artículo fue seleccionado para su lectura a texto completo.

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios

Aspecto considerado	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Diseño de estudio	Revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos y estudios de cohortes prospectivas, estudios transversales.	
Tipo de publicación	Artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	
Características de la población	Mujeres a las que se realiza citología de cribado de cáncer de cérvix.	Mujeres en seguimiento de lesiones precancerosas o de cáncer de cérvix.
Intervención	Sistemas de lectura automatizada de citologías comercializados actualmente.	Sistemas de lectura automatizada no comercializados actualmente.
Prueba de comparación	Lectura manual de citologías.	
Prueba de referencia o de confirmación diagnóstica	Colposcopia/biopsia para las citologías patológicas. Para las citologías normales, concordancia entre lectores o “citología adjudicada”.	
Medidas de resultado	- Efectividad: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), tasa de falsos negativos (FN) o falsos positivos (FP) y concordancia en la lectura. - Rendimiento: carga de trabajo, muestras revisadas por hora, etc. - Coste-efectividad de la lectura automatizada.	
Idioma	Castellano, inglés, francés, portugués, italiano.	Otros idiomas

3.3. Extracción de datos y síntesis de la información

Los datos relevantes de los estudios incluidos fueron extraídos de un modo uniforme e incluidos en tablas de evidencia.

3.4. Valoración de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta QUADAS-2 (Anexo B).

4. Resultados

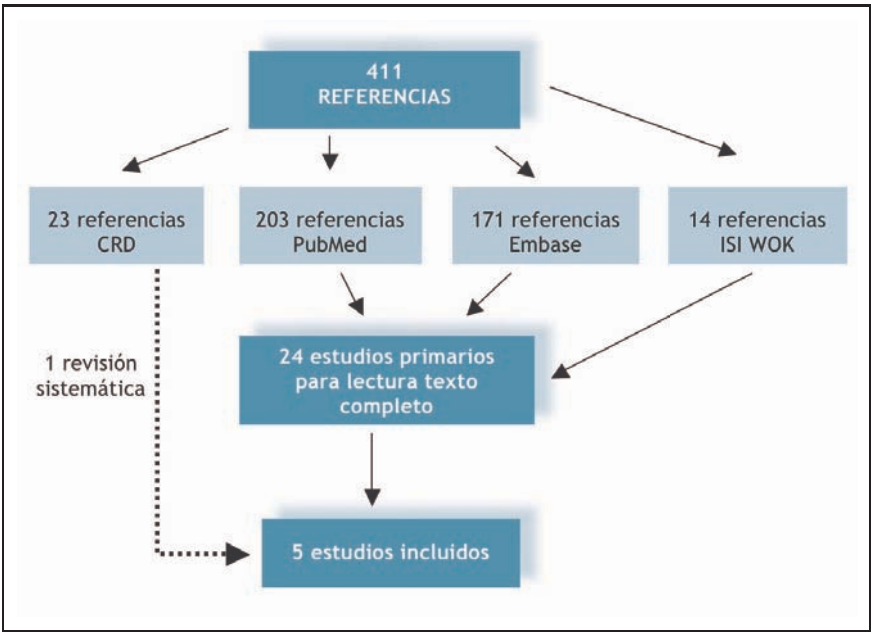
4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la base de datos del CRD se obtuvieron 23 referencias y se seleccionaron 3 revisiones sistemáticas sobre la efectividad de citología automatizada. Dos se excluyeron porque evaluaron sistemas de citología automatizada no comercializados actualmente (27, 28). Finalmente se incluyó el informe de evaluación elaborado en 2009 por el Medical Services Advisory Committee (MSAC) de Australia (29). En abril del 2012 se actualizó este documento con el objetivo de localizar los estudios primarios publicados con posterioridad.

En la búsqueda complementaria se seleccionaron 24 estudios para la lectura a texto completo (ilustración 3).

En las bases de datos consultadas no se localizaron ensayos clínicos en marcha.

Ilustración 3. Diagrama de selección de estudios



Se incluyeron 4 estudios primarios publicados con posterioridad al informe de evaluación australiano; 3 estudios sobre la efectividad de la lectura automatizada con respecto a la lectura manual de citologías líquidas y 1 estudio sobre el rendimiento o productividad de la lectura automatizada. Uno de los estudios sobre efectividad incorporaba un estudio de coste–efectividad de la lectura automatizada. Los principales resultados de los estudios incluidos se encuentran resumidos en tablas de evidencia en el anexo C.

Los estudios seleccionados se realizaron en Inglaterra, Escocia y Estados Unidos de América. Ninguno de los estudios fue realizado en España.

Los estudios excluidos por no cumplir los criterios de selección, tras su lectura a texto completo, se recogen en el anexo D.

4.2. Resultados de efectividad diagnóstica de la lectura automatizada de citologías

4.2.1. Informe de evaluación del MSAC(Australia) (2009) (29)

El objetivo principal de la revisión era conocer la seguridad, efectividad y coste-efectividad de lectura automatizada de citologías líquidas comparada con la lectura manual de citologías convencionales (de Papanicolau) en el cribado de cáncer de cérvix. Como objetivos secundarios comparaba la seguridad, efectividad y coste-efectividad entre la lectura automatizada y la lectura manual de citologías convencionales; entre la lectura automatizada y la manual de citologías líquidas; y también entre la lectura manual de la citología líquida y la convencional.

Evaluaron los dos sistemas de lectura automatizada comercializados en la actualidad, BD FocalPoint™ GS Imaging System (FocalPoint) y ThinPrep® Imaging System (ThinPrep Imager).

No encontraron estudios que evaluaran la efectividad (medida como su impacto en la incidencia o en la mortalidad por cáncer cervical) de la lectura automatizada (o manual) de citología líquida, comparado con la citología convencional.

Los estudios solo evaluaron su efectividad relativa, es decir, su precisión para identificar lesiones precancerosas. Todos los estudios eran de una calidad media.

Lectura automatizada de citología líquida frente a lectura manual de citología convencional.

No se localizaron estudios que evaluaran la lectura automatizada con FocalPoint comparada con la lectura manual de citología convencional. Se localizó un estudio con AutoPap (que ya no se comercializa y ha sido sustituido por FocalPoint), en el que no se encontraron evidencias de mejor, peor o igual precisión que la lectura manual de citología convencional.

Dos estudios australianos, de calidad media, que utilizaron muestras fraccionadas (split sample, que consiste en repartir el material recogido en una única toma entre la muestra de citología convencional y la muestra de citología líquida), compararon la lectura automatizada con ThinPrep Imager de la citología líquida con la lectura manual de citología convencional, con resultados contradictorios. En uno de ellos se observó un aumento significativo de tasa de detección de lesiones CIN2 o más graves (CIN2+) en el ThinPrep Imager con respecto a la lectura manual de citologías convencionales, sin aumentar los resultados falsos positivos (FP) en las lesiones HSIL+. En el otro estudio, con alta probabilidad de sesgo de verificación, en el que había una tasa de detección similar de HSIL, hubo un aumento significativo de FP en el grupo ThinPrep Imager.

En el primer estudio también encontraron un número significativamente menor de muestras inadecuadas o insatisfactorias con el sistema ThinPrep Imager (1,8%) que en la lectura manual de la citología convencional (3,1%).

Los autores de la revisión resaltaron que no estaba claro si el aumento en la detección de lesiones de alto grado (HSIL+) con ThinPrep Imager, con respecto a la lectura manual de citología convencional, se podía atribuir exclusivamente a la lectura automatizada, únicamente a la realización de la citología líquida o a la combinación de las dos (lectura automatizada de citologías líquidas).

Lectura automatizada de citología líquida comparada con lectura manual de citología líquida

En la revisión se recuperaron 3 estudios que comparaban el sistema ThinPrep Imager con la lectura manual de las citologías líquidas. No se encontraron diferencias significativas en el número de lesiones HSIL+ detectadas entre la lectura automatizada y la manual. En 2 de estos estudios se encontró una proporción significativamente menor de FP en la lectura automatizada.

No se encontraron estudios que utilizara el sistema de lectura FocalPoint, pero sí un estudio con AutoPap.

Lectura automatizada de citología convencional comparada con lectura manual de citología convencional

En la revisión se analizaron 2 estudios que comparaban la lectura automatizada con AutoPap con la lectura manual de citologías de Papanicolau, en el que no se encontraron diferencias en la tasa de detección de HSIL+ entre la lectura manual o automática. Al igual que con las citologías líquidas, también se reducía la tasa de muestras insatisfactorias o inadecuadas. Además, al clasificar automáticamente las citologías en el grupo de "no revisión adicional" (no further review), el 17% de las muestras leídas automáticamente no necesitaron una revisión por el citólogo. No se recuperaron estudios con ThinPrep Imager porque solo puede utilizarse en citología líquida.

Los autores de la revisión sistemática concluyeron que, en el contexto australiano, la lectura automatizada de citologías líquidas, comparada con la lectura manual de citologías convencionales, es segura, detecta el mismo número de lesiones CIN2+, aumenta el número de lesiones clasificadas con LSIL+, reduce la tasa de muestras inadecuadas y reduce el tiempo de procesado de la muestra.

4.2.2. Estudios primarios posteriores a la revisión sistemática

Se seleccionaron 3 estudios primarios sobre la efectividad de la lectura automatizada posteriores al informe de evaluación del MSAC (29). Los 3 estudios comparaban la lectura automatizada con la lectura manual de citologías líquidas. No se recuperó ningún estudio que comparara la lectura automatizada de citologías líquidas con la lectura manual de citologías de Papanicolau, o la lectura manual y automatizada de citologías convencionales.

Lectura automatizada de citología líquida comparada con lectura manual de citología líquida

En cuanto al sistema de lectura automatizado utilizado, en 1 estudio se evaluaba el uso de ThinPrep, en otro el uso de FocalPoint y en el tercero los 2 sistemas de lectura automatizada.

El estudio primario más importante que analiza la lectura automatizada con la lectura manual de citologías líquidas es el ensayo MAVARIC, publicado en 2011 por Kitchener y cols (30). Su principal objetivo era medir la

sensibilidad relativa de los sistemas de lectura automatizada con respecto a la lectura manual de citologías líquidas, en el marco del programa de cribado de cáncer cervicouterino inglés.

Es un ensayo clínico aleatorizado complejo. En el ensayo 73 266 mujeres se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos de estudio, con una proporción 1:2. En el primer grupo todas las citologías (24 688 muestras) se leyeron manualmente y en el segundo grupo todas las citologías (48 578 muestras) se leyeron tanto de forma manual como con sistemas de lectura automatizada. Se utilizaron los 2 sistemas de lectura automatizada comercializados en Gran Bretaña (FocalPoint y Thinprep Imager).

Como cada sistema de lectura es específico para un tipo de citología líquida diferente, la aleatorización de las muestras se realizó en 2 etapas. En la primera etapa, las muestras se distribuyeron aleatoriamente en función del sistema de lectura que iba a utilizarse. La aleatorización se realizó por conglomerados y la unidad de aleatorización era el médico de familia. Esta aleatorización inicial se efectuó para asegurar que los 2 sistemas de lectura se aplicaban a poblaciones con un número de mujeres parecido y con un riesgo inicial similar. En la segunda etapa, las muestras se distribuyeron aleatoriamente en función del tipo de lectura: en un grupo se realizó una única lectura manual de las citologías y en el segundo grupo se realizó una lectura doble, manual y automatizada, de las mismas citologías. La razón principal para la inclusión en el estudio de un grupo en el que se realizara solo la lectura manual, era garantizar el cegamiento de los lectores manuales (que no supieran si esa citología se leería de forma automatizada). La otra razón era ofrecer un grupo de control para la lectura manual del brazo con doble lectura (manual y automatizada), para demostrar que la sensibilidad de la lectura manual era similar en los 2 grupos.

La prueba de referencia (o de confirmación diagnóstica) era la colposcopia (con biopsia de las lesiones) para las lesiones clasificadas de alto grado (discariosis moderada o grave) en la citología y para las lesiones de bajo grado (discariosis leve o dudosa) con un test de HPV positivo. En el resto de los casos no se realizó la prueba de referencia (por razones éticas), por lo que no puede conocerse realmente la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo negativo de la prueba. Por esta razón, en el brazo con doble lectura, se calculó la sensibilidad relativa (sensibilidad de lectura automatizada/ sensibilidad de lectura manual) y la especificidad relativa (especificidad de lectura automatizada/ especificidad de lectura manual). La sensibilidad y especificidad relativas se calcularon para lesiones histológicas CIN2+ (lesiones

que reciben tratamiento) y para lesiones CIN3+ (lesiones precursoras de cáncer cervicouterino).

Los resultados más relevantes de este estudio fueron:

- En el grupo de doble lectura, la lectura automatizada tenía una sensibilidad un 8% menor que la lectura manual, para detectar lesiones CIN2+ (sensibilidad relativa: 0,92, IC 95%: 0,89-0,95). Para las lesiones CIN3+, la sensibilidad era un 5% menos (sensibilidad relativa: 0,95, IC 95%: 0,91-0,99).

- Cuando se utilizaba el sistema de lectura FocalPoint, la sensibilidad relativa era 0,90 (IC 95%: 0,85-0,96) y con el ThinPrep Imager 0,92 (IC 95%: 0,87-0,98), para lesiones CIN2+.

- La lectura automatizada tenía una especificidad 0,6% mayor que la lectura manual, para detectar lesiones CIN1 o más leves (CIN1-) (especificidad relativa: 1,006, IC 95%: 1,005-1,007). Para las lesiones CIN2 o más leves (CIN2-), la especificidad era un 0,7% mayor (especificidad relativa: 1,007, IC 95%: 1,006-1,008).

- En el grupo de doble lectura, el 4% de los resultados no eran concordantes entre la lectura automatizada y la manual, con un 15% de discordancias en lesiones CIN2+ y el 1% en lesiones CIN1-.

- Al comparar exclusivamente la lectura manual en los 2 grupos de estudio (lectura manual y lectura doble), los resultados eran similares.

- La proporción de citologías inadecuadas en la lectura automatizada fue de 1,8 % y en la manual de 2,8%.

- El VPP de la discariosis moderada o grave para lesiones CIN2+ era similar en ambos grupos (76,4% en la lectura automatizada y 75,4% en la manual).

- En el sistema de lectura automatizada FocalPoint, el 21,9% de las citologías se clasificaron en la categoría de “No revisión adicional” (No further review), es decir, que no necesitaban ser evaluadas manualmente. En la lectura manual de comprobación solo el 0,02% (4 citologías) se clasificaron como lesiones de alto grado. Un 3,1% de las lesiones CIN2+ no serían detectadas si no se revisaran estas citologías.

El Scottish Cervical Citology Review Group realizó un estudio sobre la viabilidad del sistema de lectura automatizado Thinprep Imager para citología líquida en el cribado de cáncer de cérvix en Escocia (31). Se comparó la lectura automatizada con la lectura manual (método habitual). La prueba de referencia era la revisión por un citopatólogo consultor (la sensibilidad y especificidad se calcularon con respecto al resultado del médico consultor). Se encontró que la sensibilidad y la especificidad eran similares en la lectura manual y la automatizada (alrededor del 95%) (31).

Wilbur y cols. (32) evaluaron la sensibilidad, especificidad y VPN del sistema de lectura automatizada FocalPoint en citologías líquidas y lo comparó con la lectura manual rutinaria de las mismas citologías, aunque no eran leídas por el mismo citotécnico. La prueba de referencia (o de confirmación diagnóstica) era doble: para los resultados no patológicos era suficiente la concordancia entre la lectura automatizada y la manual; para los resultados patológicos, discordantes o inadecuados las muestras fueron leídas por 2 patólogos de un centro de referencia y su resultado se consideraba diagnóstico. Se evaluaron 12 313 muestras. La sensibilidad (para HSIL+) fue significativamente mas elevada en la lectura automatizada (85,3%) que en la lectura manual (65,7%), mientras que la especificidad fue significativamente más baja en la lectura automatizada (95,1%) que en la manual (97,7%). La sensibilidad y especificidad para LSIL+ presentaban el mismo patrón y no se encontraron diferencias para las lesiones ASC-US (32).

4.3. Resultados de rendimiento de la lectura automatizada

El informe de evaluación de MSAC australiano (29) analizó la productividad (o rendimiento) asociada a la lectura automatizada de las citologías, medida como tiempo de lectura, número de lecturas/tiempo (hora, día), junto con otros parámetros como el volumen de muestras inadecuadas o insatisfactorias. También el estudio MAVARIC (30) y el del grupo escocés de revisión de citología cervical (31) tenían un apartado sobre productividad de la lectura automatizada de citologías líquidas. Además se recuperó un estudio australiano que compara el tiempo de lectura entre el sistema ThinPrep Imager para citología líquida y la lectura manual de citología convencional (33).

4.3.1. Informe de evaluación del MSAC (Australia) (29)

En la revisión sistemática, 2 estudios encontraron una reducción significativa de muestras inadecuadas cuando se empleó la lectura automatizada frente a la lectura manual. Uno de ellos comparaba la lectura con el sistema ThinPrep Imager en citologías líquidas con la lectura manual de citologías convencionales y el otro la lectura automática con AutoPap frente a la lectura manual en citologías convencionales.

En un estudio, en el que se comparaba la lectura automatizada de citologías líquidas (ThinPrep Imager) con la lectura manual de citologías convencionales, se observó una reducción significativa del tiempo de lectura por muestra con el sistema ThinPrep Imager, lo que se traduce en un incremento de muestras analizadas por hora (7,18 muestras/h (IC95%: 6,17-8,20) más en lectura automatizada).

4.3.2. Estudios primarios posteriores al informe de evaluación

Lectura automatizada comparada con lectura manual de citologías líquidas.

En el estudio MAVARIC, en el que se usaban exclusivamente citologías líquidas, el tiempo de lectura por muestra con un sistema de lectura automatizada se situó en aproximadamente 3 minutos (con cualquiera de los 2 sistemas de lectura) y de 6-7 minutos en la lectura manual (30).

El número de muestras analizadas por hora en la lectura automatizada se situó en 8-13 muestras/hora para ThinPrep Imager, en 8-10 para FocalPoint y en 5-6 muestras/hora para la lectura manual (30).

En otro estudio el volumen de muestras analizadas por hora era superior (13 en la lectura automatizada y 10 en la manual). En una segunda fase del estudio, el número de citologías/hora analizadas en la lectura automatizada se incrementó mucho (17 citologías/hora) y era significativamente superior al de la lectura manual (11 citologías/hora) (31).

Con respecto a la proporción de resultados insatisfactorios o inadecuados, en el estudio MAVARIC (30) se encontró que fue significativamente menor con la lectura automatizada (1,82%) que con la manual (2,83%).

Lectura automatizada de citologías líquidas comparada con lectura manual de citología convencional.

En el estudio de Boost (33) el tiempo medio de lectura automatizada (con ThinPrep Imager) de citologías líquidas (2,9 minutos) era significativamente menor que el de la lectura manual de citología convencional (5,6 minutos), lo que se traducía en un significativo aumento del número de lecturas de citologías/hora (20,6 muestras/hora en la lectura automatizada de citologías líquidas frente a 10,7 muestras/hora en la lectura manual de citologías convencionales), lo que incrementa la productividad en un 92%. No se analizaron otros parámetros como la tasa de muestras inadecuadas.

En la tabla 2 se resumen los resultados de productividad de los estudios primarios.

Tabla 2. Productividad de la lectura automatizada frente a la manual de citologías

	Lectura automatizada		Lectura manual	
	ThinPrep	Focalpoint	Citología líquida	Citología de Papanicolau
Duración lectura (min)	3-5	3-5	7-9	6
Muestras analizadas/hora	8-13	8-10	5-6	5-6
% muestras inadecuadas	1,8	1,8	2,8	No disponible

4.4. Resultados de coste-efectividad de la lectura automatizada

Se recuperaron 2 estudios económicos realizados en el contexto de programas de cribado organizados en Australia y Gran Bretaña.

4.4.1 Informe de evaluación del MSAC (Australia) (2009) (29)

Utilizando datos publicados en estudios previos diseñaron un modelo para evaluar el coste-efectividad de la lectura manual o automatizada de la citología líquida frente a la citología convencional en Australia.

El coste de la prueba de cribado inicial con citología convencional era de 58,50 $ australianos (≈ 47,34 €, cambio $ australiano-€ 2012) por muestra, de 60,90 $-69,40 $ (≈ 49,29 €-56,16 €) con citología líquida leída de forma manual y de 74,60 $ (≈ 60,62 €) con la lectura automatizada de citologías líquidas. Este precio incluía el coste de la prueba inicial de cribado y el coste de la consulta médica. El coste asignado a la citología convencional fue de 19,6 $ (15,86 €), el de la citología líquida con lectura manual de 22,0-30-5 $ (17,8-24,7 €) y el de la citología líquida con lectura automática de 36,0 $ (29,13 €).

Se calculó la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de la lectura automatizada o manual de citologías líquidas con respecto a la citología convencional. La RCEI de la citología líquida con lectura manual fue de 126 315 $ (≈ 99 485 €) por año de vida ganado y la de la citología líquida con lectura automatizada de 194 835 $(≈153 452 €) por año de vida ganados.

En el modelo también analizaron el efecto de la implementación de la lectura automatizada en un programa de cribado de cáncer de cérvix. La lectura automatizada (en citología líquida) reduciría el 17% el número de muestras inadecuadas y aumentaría el número de colposcopias (10 788 colposcopias más) y biopsias (5154 más), que se traduciría en una reducción anual de 68 casos de cáncer y 19 muertes. Para prevenir un caso de cáncer sería necesario realizar 566 lecturas automatizadas de citologías y para prevenir una muerte 1982 lecturas.

Finalmente determinaron los recursos económicos necesarios para implementar la lectura automatizada de citologías líquidas en el programa de cribado de cáncer de cérvix en Australia. El gasto anual de la lectura automatizada de citologías líquidas ascendería a 69,8 millones $ (≈56,49 millones €), lo que supondría un aumento de 32,6 millones de dólares con respecto a la citología convencional con lectura manual. El gasto anual del programa de cribado sería de 203,5 millones $ (≈164,69 millones €), que supondría un incremento de 37,4 millones de dólares con respecto al coste del cribado con citología convencional (leída manualmente).

Los autores no recomendaron la implantación de la lectura automatizada frente a la lectura manual en su contexto, ya que no la consideraron una opción coste-efectiva.

4.4.2 Estudio MAVARIC

Se realizó un análisis de coste-efectividad de los 2 sistemas de lectura automatizada (ThinPrep Imager y Focalpoint) frente a la lectura manual de

citologías líquidas, que se utiliza en la actualidad como prueba de cribado en el programa de cribado de cáncer cervicouterino en Gran Bretaña (30).

El coste asociado a la preparación/lectura de las muestras de citología líquida con un sistema de lectura automatizada era de 5,05-5,17 £ (6,05-6,20 €; cambio £-€ de 2012) y de 5,35-5,41 £ (6,41-6,49 €) para la lectura manual. En cuanto a los costes derivados de pruebas/tratamientos posteriores (muestras inadecuadas o negativas, test HPV, colposcopia) se situaron en torno a los 45 € para ambos métodos. El coste por caso detectado fue de 2892 £ (3538 €) para lesiones CIN2+ en la lectura automatizada y de 2838 £ (3340 €) para lesiones CIN3+.

Elaboraron un modelo económico sobre una cohorte ficticia de 10 000 mujeres seguida durante toda su vida. En el modelo, la lectura manual se asociaba con 69 casos y 12 muertes por cáncer de cérvix y la lectura automatizada con 72 casos y 13 muertes. La lectura manual de la citología líquida costaba 27 863 £ (33 460 €) más por año de vida ganado que la lectura automatizada, por lo que esta suponía un ahorro en el coste, aunque se asociaba a una pequeña pérdida de años de vida. Al realizar el análisis de sensibilidad, los autores consideraron que existía incertidumbre sobre el coste-efectividad de la lectura automatizada de citologías líquidas, por lo que no recomendaron su introducción en el programa de cribado.

5. Discusión

5.1. Aspectos metodológicos de la revisión sistemática

El objetivo principal de los estudios sobre pruebas diagnósticas es demostrar la validez diagnóstica de la prueba que se evalúa. Para demostrar la validez diagnóstica de una prueba, el diseño más adecuado es la aplicación a un grupo de pacientes de la prueba que se está evaluando y de una prueba de referencia, de forma ciega e independiente. La prueba de referencia (o gold estándar) debe ser la prueba que mejor clasifica a los enfermos (y a los sanos) con respecto a una patología. Los resultados de la comparación de la prueba en estudio y la prueba de referencia se miden en términos de sensibilidad (clasificación adecuada de los enfermos) y especificidad (clasificación adecuada de los sanos). Otros índices importantes son los valores predictivos positivo y negativo o los cocientes de probabilidad. Por esta razón, para evaluar la efectividad de la lectura automatizada de citologías se seleccionaron estudios que presentaran resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos o que aportaran datos para poder calcularlos (resultados verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos).

La citología es la prueba de cribado de cáncer de cérvix. Es un proceso que consta de diferentes etapas: toma de muestra, procesado de la muestra para poder ser vista en el microscopio (que es diferente para la citología de Papanicolau y para la citología líquida) y la lectura o interpretación de la muestra. En función del procesamiento de la muestra, existen dos tipos de citología: citología convencional y citología líquida.

También existen 2 tipos de lectura: la lectura manual, en la que la interpretación la hacen técnicos en citología y patólogos, según diferentes protocolos, y los sistemas de lectura automatizada, en la que el sistema señala diferentes campos de visión para que sean analizados por los lectores. En la actualidad existen 2 sistemas de lectura automatizada comercializados (ThinPrep Imager y FocalPoint). Cada uno de ellos solo se puede usar con muestras citológicas líquidas procesadas específicamente para ese sistema, aunque el FocalPoint también puede usarse con citología de Papanicolau. La lectura automatizada solo es una herramienta de ayuda a la lectura, que no sustituye el trabajo del citotécnico o del patólogo, aunque en el caso del FocalPoint clasifica los hallazgos microscópicos y un 20% de las muestras podrían clasificarse en el apartado “no necesita revisión adicional” (no fur-

ther review), sin necesidad de ser interpretadas por ningún profesional, lo que reduciría la carga de trabajo.

Debido a que la lectura de la citología solo es una parte del proceso y a que existen dos formas diferentes de procesar la muestra citológica para su lectura, la elección de la prueba de comparación es compleja, ya que no se puede comparar simplemente lectura automatizada con lectura manual. Las posibles pruebas de comparación son:

- Lectura automatizada de citología convencional con lectura manual de citología convencional (mismo procesamiento de la muestra)
- Lectura automatizada de citología líquida con lectura manual de citología líquida (mismo procesamiento de la muestra)
- Lectura automatizada de citología líquida con lectura manual de citología convencional (diferente procesamiento de la muestra)

En el tercer caso no se evaluaría exclusivamente el efecto de la lectura automatizada, sino el efecto conjunto de citología líquida y lectura automatizada en el resultado final, que no puede separarse, como se resalta en el informe de evaluación del MSAC (29).

En España, al no haber un programa de cribado organizado uniforme, no existe una prueba de cribado homogénea, sino que en unas comunidades autónomas se realizan citologías convencionales y en otras citologías líquidas (13), por lo que en los criterios de selección se aceptaron estudios que hubieran realizado cualquiera de las comparaciones posibles. En el Informe del MSAC (29) se recuperaron estudios para las 3 posibles formas de comparación, en todos los estudios primarios sobre efectividad de la lectura automatizada posteriores al informe se usó citología líquida y el único estudio que usó la citología convencional (lectura manual) frente a la citología líquida (lectura automatizada) solo midió resultados de productividad.

Otro aspecto importante, relacionado con la prueba de comparación, es como se seleccionan los grupos a comparar. Cuando se comparan los métodos de lectura en el mismo tipo de citología (líquida o convencional), el diseño más adecuado, para medir los resultados de efectividad y evitar sesgos de selección, es el de un estudio transversal en el que la misma muestra se lee por los 2 sistemas (manual y automatizado). En este diseño es fundamental el enmascaramiento de los resultados, de forma que la lectura sea independiente y los lectores no conozcan los resultados obtenidos con el otro método. Este diseño se utilizó en el estudio MAVARIC (en la rama de lec-

tura doble) (30) y en el estudio de Wilbur (32). La lectura automatizada se realizó en primer lugar y se garantizó el enmascaramiento de los resultados. Por el contrario, en el estudio del Scotthish Cervical Citology Review (31) no se leyeron las mismas muestras con los 2 métodos, sino que las muestras se asignaron aleatoriamente (en bloques de 50) a los dos grupos de comparación (lectura manual y automatizada), aunque no se aportan datos sobre si la distribución entre los grupos fue homogénea.

El diseño de doble lectura no puede utilizarse cuando las muestras son diferentes (como cuando se comparan la citología convencional con la líquida). En este caso, para evitar el sesgo de selección, también se pueden distribuir aleatoriamente las muestras, de forma que tengan la misma probabilidad de realizar uno u otro tipo de citología, y los grupos resulten homogéneos. Otra posibilidad es la llamada muestra fraccionada (split sample), que consiste en distribuir el materia recogido en una única toma de muestra para ser procesado de las dos formas (tinción de Papanicolau o citología líquida). En el informe de MSAC (29) se recuperaron estudios de este tipo, pero no en la actualización posterior de esta revisión.

Por otra parte, las pruebas de cribado no son exactamente pruebas diagnósticas, sino que clasifican a los pacientes según su riesgo de padecer una enfermedad y necesitan la realización de pruebas de confirmación diagnóstica, para determinar el diagnóstico definitivo. En el caso de la citología, la prueba de confirmación diagnóstica es la colposcopia (con biopsia de las lesiones). Este punto es importante, porque la única forma de clasificar adecuadamente los resultados de la citología (resultados verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos) y calcular adecuadamente la efectividad de la prueba diagnóstica, es realizar la colposcopia/biopsia. De esta manera se evitan los sesgos asociados a la realización de la prueba de referencia (sesgos de verificación). Sin embargo, por razones éticas (y también de organización y económicas) la colposcopia se realiza exclusivamente a las mujeres con resultados patológicos en la citología, por lo que se produce un sesgo de verificación parcial (al no realizar la prueba de referencia al grupo de citologías no patológicas) lo que no permite cuantificar los resultados verdaderos y falsos negativos. En 2 de los estudios primarios recuperados (31, 32) se produce un sesgo de verificación, ya que no se realiza la colposcopia (con o sin biopsia) como prueba de referencia, sino que se utiliza la lectura de las citologías por patólogos expertos, o la concordancia de resultados, lo que sobrestima el cálculo de la sensibilidad y la especificidad de los estudios y no permite calcular la tasa de resultados falsos positivos y falsos negativos, responsables de los efectos adversos del cribado.

En el estudio MAVARIC (30) se produce un sesgo de verificación parcial, al realizar la colposcopia exclusivamente en las lesiones clasificadas como patológicas. Intentan resolver el problema calculando la sensibilidad y especificidad relativas (que no necesitan los resultados falsos negativos y verdaderos negativos, respectivamente), aunque, debido a su impacto sobre los beneficios/efectos adversos del cribado, sería importante conocer también la tasa de resultados falsos negativos. Los estudios analizados en el informe del MSAC (29) también presentaban sesgo de verificación total o parcial.

Otro punto importante para evaluar la aplicabilidad de la intervención (lectura automatizada) es definir adecuadamente la población en la que ha sido evaluada, de forma que los estudios basados en todas las citologías procesadas en un laboratorio y no en características comunes que las asignan a una población (como ser citologías de cribado) amenazan la aplicabilidad de la intervención. En los 3 estudios primarios se utilizaron citologías de cribado, por lo que su aplicación podría ser generalizada a otros contextos de cribado.

En resumen, la valoración de la calidad de los estudios sobre pruebas diagnósticas se realiza evaluando la presencia de sesgos, que pueden deberse a la selección de los pacientes adecuada, la realización de la prueba de referencia y el enmascaramiento en la interpretación de las pruebas. Existen numerosas herramientas para evaluar la calidad de los estudios sobre pruebas diagnósticas. En esta revisión se ha utilizado la herramienta QUADAS-2 (34).

Al encontrar en la primera búsqueda un informe de evaluación sobre la lectura automatizada reciente y de buena calidad (29), que cumplía los criterios de selección, se decidió actualizar la revisión con los estudios primarios posteriores a los recogidos en el informe de evaluación. En el informe de evaluación del MSAC (29), los autores utilizaron la herramienta QUADAS y clasificaron los estudios incluidos como de calidad metodológica media, con riesgo de sesgo de verificación y dudas sobre su aplicabilidad al usar las citologías procesadas y no las mujeres como unidad de análisis.

En los estudios primarios sobre la efectividad de la lectura automatizada posteriores al informe MSAC, el estudio MAVARIC (30) se clasifica como de buena calidad metodológica, con riesgo de verificación parcial para la evaluación de resultados falsos negativos. Los otros estudios (31, 32) son de menor calidad, con un importante riesgo de verificación, por no utilizar la colposcopia/biopsia como prueba de referencia.

5.2. Efectividad, productividad y coste-efectividad de la lectura automatizada de citologías

Las lesiones CIN2 representan el umbral de indicación de tratamiento, de forma que las lesiones CIN1 no necesitan ser tratadas. Ni en el informe de evaluación ni en el estudio MAVARIC se ha demostrado que la lectura automatizada mejore la sensibilidad de la lectura manual en la citología líquida para detectar lesiones CIN2+. De hecho en el estudio MAVARIC la sensibilidad relativa de la lectura automatizada es un 8% menor que la de la lectura manual. La especificidad relativa de la lectura automatizada para detectar lesiones CIN1- es mínimamente superior (menos del 1%) a la de la lectura manual. Cuando se analizan los 2 sistemas de lectura de forma independiente, se repiten los resultados de sensibilidad y especificidad relativas.

Aunque los hallazgos citológicos no son el gold estándar diagnóstico, sino la detección de lesiones histológicas, en los otros 2 estudios primarios analizados no se ha evaluado la precisión (sensibilidad y especificidad) para el diagnóstico de lesiones histológicas sino para los hallazgos citológicos. En cualquier caso únicamente en el estudio de Wilbur y cols. (32) la lectura automatizada presentaba mayor sensibilidad y especificidad para lesiones citológicas (HSIL+).

En el informe de evaluación del MSAC (29) tampoco se ha visto mejoría de los parámetros de efectividad (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) cuando se compara la lectura automatizada de citologías líquidas con la lectura manual de citologías convencionales, aunque en este casos sería difícil determinar cual es el efecto de la citología líquida y cual el de la lectura automatizada.

El que no se realice la colposcopia a las mujeres con resultados negativos, impide que pueda estimarse el volumen de resultados falsos negativos. Los resultados falsos negativos se asocian con la disminución de la efectividad del cribado (al no ser capaz de detectar lesiones que deberían ser tratadas) pero también se consideran efectos adversos del cribado, ya que podrían inducir un retraso diagnóstico y de tratamiento (las mujeres podría retrasar su consulta ginecológica aún en presencia de síntomas, al pensar que tienen una citología normal). Sin embargo, la historia natural de progresión lenta de las lesiones y el carácter periódico del cribado hacen que una lesión no detectada en una citología de cribado no haya progresado a estadios más avanzados en la siguiente citología de cribado. En cualquier caso, habría que intentar monitorizar en las siguientes rondas de cribado la detección de le-

siones más avanzadas de lo esperable en mujeres con resultados negativos en la ronda de cribado previa.

Otro efecto adverso del cribado son los resultados falsos positivos, que se asocian a la realización de pruebas innecesarias en mujeres que no tienen lesiones histológicas. Al ser la especificidad similar, o ligeramente mayor, en la lectura automatizada que en la manual, no se produce un aumento de los resultados falsos positivos al utilizar sistemas de lectura automatizada.

En cuanto a la productividad (o rendimiento), el objetivo más importante de la lectura automatizada sería reducir el tiempo de lectura por muestra. Los dos sistemas comercializados, ThinPrep® Imaging System y BD Focalpoint™ GS Imaging System, reducen el tiempo de lectura por muestra y, por tanto, incrementan el número de muestras revisadas por hora y por día, por lo que está clara su productividad en el laboratorio.

La menor proporción de muestras inadecuadas reduce la repetición de tomas de muestras, nuevas citaciones de pacientes y gastos asociados a estos procedimientos, sin embargo, teóricamente, al clasificar menos muestras como inadecuadas, la lectura automatizada podría aumentar el número de muestras derivadas a colposcopia/biopsia. En el estudio MAVARIC (30) la tasa de derivación a colposcopia es del 3,9% en la lectura manual y del 4% en la automatizada, por lo que no se ha detectado ese aumento en la derivación a colposcopia.

Los estudios de evaluación económica recuperados se realizaron en el marco de programas de cribado poblacionales organizados, y calcularon la razón de coste-efectividad por año de vida ganado, aunque se realizaron en contextos y sobre dos modelos totalmente diferentes. En el estudio realizado por el MSAC (29) utilizaron la lectura manual de la citología convencional (que es la prueba de cribado del programa australiano) como base para calcular la razón de coste-efectividad incremental de la lectura automatizada de citologías líquidas, mientras que en el estudio MAVARIC (30) utilizaron la lectura automatizada de citologías líquidas como base para calcular la razón de coste-efectividad incremental de la lectura manual de citologías líquidas (la citología líquida es la prueba de cribado en Gran Bretaña desde 2003). En el informe del MSAC se calculó la razón de coste-efectividad en función de los resultados del programa de cribado para todas las participantes, y en el estudio MAVARIC se utilizó una cohorte ficticia de 10 000 mujeres. Por esta razón, los resultados son muy dispares y no pueden compararse. Los 2 estudios concluyeron que la lectura automatizada de citologías líquidas no es coste-efectiva o que, al menos, existen dudas de su coste-efectividad.

Los estudios de evaluación económica se han realizado en escenarios diferentes al de España, donde no hay una estrategia de cribado común a todo el Sistema Nacional de Salud y coexisten las 2 pruebas de cribado, con lo que estos resultados deben ser interpretados como una aproximación. En la actualidad no hay datos suficientes para determinar si en nuestro contexto la razón de coste-efectividad incremental es favorable o desfavorable a la lectura automatizada.

Otro punto relevante sería determinar el impacto organizativo de introducir la lectura automatizada en el Sistema Nacional de Salud y la elección del sistema de lectura automatizada. Los 2 sistemas de lectura automatizada (ThinPrep y FocalPoint) son diferentes y necesitan métodos de procesamiento específico de las muestras. El ThinPrep Imager puede utilizarse exclusivamente en citologías líquidas procesadas con ThinPrep® Pap Test. El FocalPoint solo puede utilizarse con citologías líquidas procesadas con el sistema BD SurePath™ Pap Test, aunque también puede usarse en la lectura de citologías convencionales. Por esta razón la elección del sistema de lectura automatizada repercutirá en el método de procesamiento de la citología y tendría una importante repercusión a nivel de la organización del laboratorio de citología.

Otros aspectos fundamentales para la implantación de la lectura automatizada serían:

- evaluar las necesidades de formación de los profesionales
- revisar los protocolos de lectura, para ver la necesidad de nuevos circuitos de control de calidad
- medir la productividad y evaluar el impacto en la carga de trabajo del laboratorio
- evaluar la posibilidad de centralizar la lectura citológica en unos pocos laboratorios de referencia, para homogenizar la prueba de cribado, las formas de lectura y la calidad de los resultados
- dimensionar la tasa de derivación a colposcopia y evaluar los resultados falsos positivos
- evaluar la repercusión de las derivaciones a colposcopia en la carga de trabajo y tiempos de demora en los servicios de ginecología

- monitorizar, en la medida de lo posible, los resultados falsos negativos, para poder evaluar la repercusión del retraso diagnóstico y terapéutico en el diagnóstico de lesiones más graves.

6. Conclusiones y recomendaciones

- La lectura automatizada de las citologías no ha demostrado una sensibilidad mayor que la lectura manual para detectar neoplasias cervicales intraepiteliales grado II (CIN2) o lesiones más graves, independientemente del sistema de automatización y del tipo de citología (convencional o líquida) realizada.

- La lectura automatizada de las citologías no ha demostrado una especificidad mayor que la lectura manual para detectar neoplasias cervicales intraepiteliales grado II (CIN2) o lesiones más graves, independientemente del sistema de automatización y del tipo de citología (convencional o líquida) realizada.

- El rendimiento o productividad de la lectura automatizada de citologías fue superior al de la lectura manual, en términos de duración de la lectura y número de muestras analizadas por hora o por día.

- La lectura automatizada de citologías líquidas fue menos coste-efectiva que la lectura manual para cualquier tipo de citologías (líquidas o convencionales), según los resultados de estudios realizados en el contexto de programas poblacionales organizados de cribado de cáncer de cérvix uterino.

- En función de los resultados observados, no puede recomendarse el uso de los sistemas de lectura automatizada de citologías disponibles actualmente para la detección de lesiones cervicales precancerosas.

- En nuestro contexto, en el que no existe un programa común de cribado poblacional organizado, antes de la implantación de un sistema de lectura automatizada de muestras citológicas, deberían realizarse estudios para determinar su viabilidad e impacto organizativo: elección del tipo de citología; valoración de la centralización de la lectura en centros de referencia; formación de profesionales para la lectura automatizada; adecuación del protocolo y control de calidad de la lectura; monitorización del rendimiento de la lectura automatizada; evaluación de resultados falsos positivos y su impacto en la derivación a pruebas de confirmación diagnóstica; evaluación

de resultados falsos negativos y su impacto en el retraso diagnóstico y terapéutico; etc.

7. Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008 [citado 27 abr 2012]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/

2. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer (Centro Nacional de Epidemiología). Mortalidad por cáncer y otras causa en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2008 [citado 27 abr 2012]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2008.pdf

3. Centro Nacional de Epidemiología. Cáncer en cifras. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2008 [citado 27 abr 2012]. Disponible en: http://193.146.50.130/ariadna.php

4. Bosch FX, Sanjosé S. Human Papillomavirus and Cervical Cancer-Burden and Assessment of Causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;31:3-13.

5. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55:244-65.

6. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemilogic Classification of Human Papillomavirus Types associated with Cervical Cancer. N Engl J Med. 2003;348:518-27.

7. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst. 1999;91(3):252-8.

8. McCredie M, Sharples K, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008;9(5):425-34.

9. Melnikov J, Nuovo J, Willan AR, chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1998;92(4 Pt 2):727-35.

10. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxemblourg: Office for official publications of the European Communities; 2008.

11. Cerdá Mota T. Programas de cribado: Características y condiciones para su puesta en marcha. Medicine. 2003;8(118):6312-17.

12. Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. Eur J Cancer. 2000;36:2260-65.

13. Sala M, Queiro T, Castells X, Salas D. Capítulo I. Situación del cribado de cáncer de cérvix en España. En: Castells X SM, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, ed. Descripción del cribado de cáncer en España Proyecto DESCRIC. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.

14. Comisión de las Comunidades Europeas. Propuesta de Recomendaciones del Consejo sobre el Cribado del Cáncer. Bruselas; 2003 [citado 24 abr 2012]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_es.pdf

15. Arbyn M, Antilla A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Quidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screning. Second Edition-Summary Document. Annal of Oncology. 2010;21:448-58.

16. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Conor D, Prey M. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287(16):2114-9.

17. Evans D, Hudson E, Brown C, Boddington M, Hughes E, Mackenzie E. Terminology in gynaecological cytopathology: report of the working party of the British Society for Clinical Cytology. J Clin Pathol. 1986;39:933-44.

18. Wright T, Massad L, Dunton C, Spitzer M, Wilkinson E, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):346-55.

19. Marzo-Castillejo M, Cierco Peguero P. Prevención del cáncer de cérvix. Aten Primaria. 2005;36(6):328-33.

20. International Agency for Research on Cancer. Recommendations for public health implementation and further research. IARC. Cervical cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention, volume 10. Lyon: IARC Press; 2005.

21. Salgado A, Queiro T, Sobrido M, Cerdá Mota T. Revisión sistemática de la evidencia científica: nuevos métodos para el cribado de cáncer de cérvix. En: Castells X SM, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, ed. Descripción del cribado del cáncer en España Proyecto DESCRIC. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. p. 225-74.

22. Puig-Tintoré LM, Cortes J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S. Prevención del cáncer de cuello de uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol. 2006;49(supl 2):5-62.

23. Ronco G, Anttila A. Cervical cancer screening in Europe-changes over the last 9 years. Eur J Cancer. 2009;45:2629-31.

24. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening;Technology Appraisal 69. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003.

25. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Summary of safety and effectiveness data. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2003 [citado 25 abr 2012]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf2/P020002b.pdf

26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Summary of safety and effectiveness data. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2008 [citado 25 abr 2012]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P950009S008b.pdf

27. Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. Health Technol Assess. 2005;9(13):1-207, iii.

28. Siebers U, Muth C, Sroczynski G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B. Liquid-based slide preparations and automated devices in examining cervix smears-systematic review of medical efficacy and health

economics, and decision analysis. Cologne: German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA DIMDI); 2003.

29. Medical Services Advisory Committee. Automation-assisted and liquid-based cytology for cervical cancer screening. Canberra: Australia Commonwealth Departament of Health and Ageing; 2009.

30. Kitchener HC, Blanks R, Cubie H, Desai M, Dunn G, Legood R, et al. MAVARIC - a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. Health Technol Assess. 2011;15(3):1.

31. Scottish Cervical Cytology Review Group Feasibility Sub Group. Cervical Cytology ThinPrep Imager (TIS) Feasibility Study-Report from the Feasibility Sub Group to Cervical Cytology Review Group. Edinburgh: Scottish Pathology Network; 2009.

32. Wilbur DC, Black-Schaffer WS, Luff RD, Abraham KP, Kemper C, Molina JT, et al. The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System Clinical Trials Demonstrate Significantly Improved Sensitivity for the Detection of Important Cervical Lesions. Am J Clin Pathol. 2009;132(5):767-75.

33. Boost T. A Comparison of Screening Times Between the ThinPrep Imager and Conventional Cytology. Diagn Cytopathol. 2009;37(9):661-4.

34. Whiting P, Rutjes A, Westwood M, Mallett S, Deeks J, Reitsma J, et al. QUADAS-2: Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 2011;155:529-36.

Anexos

Anexo A. Estrategias de búsqueda

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) database: Database of Abstracts of Reviews of Effects DARE, NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) and Health Technology Assessment (HTA).

1	(automati*) OR (semiautomati*) IN DARE, NHSEED, HTA	158
2	(cervi*) IN DARE, NHSEED, HTA	1053
3	(SurePath) OR (ThinPrep) OR (NovaPrep) OR (FocalPoint) OR (Imaging System) IN DARE, NHSEED, HTA	27
4	#1 OR #3	185
5	#2 AND #4	23
6	* IN HTA	11112
7	* IN NHSEED	12339
8	* IN DARE	24377
9	#5 AND #6	9

- Cochrane Library Plus

No se localizaron revisiones sistemáticas con las palabras empleadas en la base de datos anterior.

BASES DE DATOS GENERALES

- ### MEDLINE (PUBMED)

#8	Search #6 AND #7 Limits: Publication Date from 2008 to 2012	203
#7	Search “mass screening”[MeSH Terms] OR “screen” [TW] OR “screened” [TIAB] OR “screening” [TW] OR “test” [TIAB] OR “testing” [TW] OR “tested” [TW] Limits: Publication Date from 2008 to 2012	493138
#6	Search #4 NOT #3 Limits: Publication Date from 2008 to 2012	355
#5	Search #4 NOT #3	1361
#4	Search #1 AND #2	1613
#3	Search letter* or editorial* or abstract* or meeting* or proceeding* or conference*	3104285
#2	Search cytolog* AND “cervical” or “cervix” or cervicout* or utero* or uteru* or uteri* or utero* or vagina or vaginal* or “papanicolau” or gynecolog*	448743
#1	Search automati* OR surepath OR thinprep OR moviprep OR novaprep OR focalpoint OR “imaging system”	97126

- ### EMBASE (Ovid)

1	(automati* or surepath or thinprep or moviprep or novaprep or focalpoint).af.	
2	(imaging adj2 system).af.	
3	1 or 2	
4	“cytolog*”.af.	
5	(cervical or cervix or cervicout* or utero* or uteru* or uteri* or utero* or vagina or vaginal* or papanicolau or gynecolog*).af.	
6	4 and 5	
7	3 and 6	
8	(screen or screened or screening or test or testing or tested).af.	
9	7 and 8	
10	(letter* or editorial* or abstract* or meeting* or proceeding* or conference*).af.	
11	11. (((automati* or surepath or thinprep or moviprep or novaprep or focalpoint or (imaging adj2 system)) and (“cytolog*” and (cervical or cervix or cervicout* or utero* or uteru* or uteri* or utero* or vagina or vaginal* or papanicolau or gynecolog*)) and (screen or screened or screening or test or testing or tested)) not (letter* or editorial* or abstract* or meeting* or proceeding* or conference*)).af.	
12	13. limit 12 to yr=”2008 - 2012”	171

- ISI Web Of Knowledge

9	#7 NOT #8 Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	14
8	TS=(letter* or editorial* or abstract* or meeting* or proceeding* or conference*) Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	48,802
7	#6 AND #5 Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	14
6	TS=(screen OR screened OR screening OR test OR testing OR tested) Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	254,09
5	#4 AND #1 Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	26
4	#3 AND #2 Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	343
3	TS=cytolog* Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	1,412
2	TS=(cervical or cervix or cervicout* or utero* or uteru* or uteri* or utero* or vagina or vaginal* or papanicolau or gynecolog*) Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	10,745
1	TS=(automati* OR surepath OR thinprep OR moviprep OR novaprep OR focalpoint OR “imaging system”) Databases=SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2012	45,133

BASES DE DATOS ESPAÑOLAS

- IME (Índice Médico Español)

1	Campos básicos=" surepath thinprep moviprep novaprep focalpoint '' , AC gt "2008"	
2	Campos básicos="automat*" , AC gt "2008"	
3	(1 OR 2)	
4	Campos básicos="cervix cervical cervicouterina utero uterino uterina vagina vaginal papanicolau" , Campos básicos="ginecolog*" , AC gt "2008"	
5	(3 AND 4)	0

Anexo B. Valoración de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas

Herramienta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)(34)

dominio		Item
Selección de pacientes	Riesgo de sesgo: ¿la selección de pacientes puede haber introducido algún sesgo?	Pregunta 1. ¿Se incluyen pacientes consecutivos o una muestra aleatoria de pacientes consecutivos con sospecha de la enfermedad? Pregunta 2. ¿Se evitó el diseño de casos-controles? Pregunta 3. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas? Por ej.: casos de difícil o fácil diagnóstico.
	Aplicabilidad: ¿Existe preocupación acerca de si los pacientes incluidos o el ámbito de aplicación de la prueba se ajusta a la pregunta de investigación?	
Prueba objeto de estudio	Riesgo de sesgo: ¿La realización o interpretación de la prueba a estudio puede haber introducido sesgos?	Pregunta 1. ¿Los resultados de la prueba analizada fueron interpretados sin conocer los resultados de la prueba de referencia? Pregunta 2. En caso de usar un punto de corte, ¿se especificó previamente?
	Aplicabilidad: ¿Existe preocupación acerca de que la realización o interpretación de la prueba a estudio difiere de la pregunta de investigación?	
Prueba de referencia	Riesgo de sesgo: ¿La realización o interpretación de la prueba de confirmación diagnóstica puede haber introducido sesgos?	Pregunta 1. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad? Pregunta 2. ¿Los resultados de la prueba de referencia fueron interpretados sin conocer los resultados de la prueba a estudio?
	Aplicabilidad: ¿Existe preocupación acerca de que definición de la enfermedad se ajusta a la pregunta de investigación?	

dominio		Item
Protocolo clínico	Riesgo de sesgo: ¿Puede el protocolo de manejo del paciente haber introducido sesgos?	Pregunta 1. ¿El periodo de tiempo entre la prueba a estudio y la de referencia se considera adecuado para estar seguros de que no cambia el estado de la enfermedad? Pregunta 2. ¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia con independencia de los resultados de la prueba objeto de estudio? Pregunta 3. ¿Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis?

Anexo C. Estudios que comparan la lectura automatizada con la lectura manual de citologías

Autor (año) PAIS	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Nº muestras analizadas	Lectura automatizada/ prueba comparación/ prueba de referencia	Protocolo lectura	Resultados clínicos/ organizativos/ económicos
Kitchener (2011) (30) **Estudio MAVARIC** Reino Unido	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (efectividad) Estudio de coste-efectividad 174 centros Grupos: -Lectura doble (automatizada y manual) -Lectura manual Comparación global y según sistema de lectura (FocalPoint, ThinPrep Imager) Citología líquida	Comparar la lectura automatizada frente a la manual de citología líquida en términos de efectividad (S y E relativa) y coste-efectividad para la detección de CIN2+ y CIN3+. Otro objetivo: Determinar el impacto organizativo y productividad de la lectura automatizada de la citología líquida	**n: 72 837** SurePath: -lectura manual: 12 195 -doble lectura: 23 404 ThinPrep: -lectura manual: 12 371 -doble lectura: 24 867 Inclusión: Mujeres en programa de cribado (25-64 años) Exclusión: - mujeres con histerectomía o en seguimiento de lesiones cervicales - muestras retiradas por necesidad de resultado urgente	**Sistemas de lectura automatizada:** ThinPrep Imaging System BD FocalPoint GS Imaging System **Prueba comparación:** lectura manual ciega de las mismas muestras. **Prueba de referencia o confirmación diagnóstica:** colposcopia/biopsia en hallazgos patológicos: -Discariosis moderada+ o -discariosis leve/límite y test HPV+ No prueba de referencia en lectura no patológica	Lectura según protocolo (lectura por citotécnico y si resultado positivo revisión por patólogo). Resultados discordantes entre lectura automatizada y manual: consenso de 3 patólogos **Clasificación citológica:** British Society for Clinical Cytology (BSCC)	

	Lectura automatizada/lectura manual	
	CIN2+	**CIN3+**
S relativa	0,92 (IC95%:0,89-0,95)	0,95 (IC95%:0,91-0,99)
	CIN1-	**CIN2-**
E relativa	1,006 (IC95%:1,005-1,007)	1,007 (IC95%:1,006-1,008)

Resultados	Lectura automatizada/lectura manual		
	CIN2+	**CIN3+**	**CIN1–**
Discordantes (%)	16,1	14,9	1,0

Resultados	Lectura doble		
	Automatizada	**Manual**	**p**
Inadecuados (%)	1,82	2,83	<0,001

Productividad (rendimiento)	Lectura	
	Automatizada	**Manual**
Tiempo revisión (min)	3-5	7-9
Muestras/día	66-75	40-42
Muestras/hora	8-10	5-6
Derivación colposcopia (%)	4%	3,9%

Análisis económico*

	Lectura	
	Automatizada	**Manual**
Coste muestra**	5,05-5,17 £ (6,05-6,20 €)	5,35-5,41 £ (6,41-6,49 €)
Coste por CIN2+ detectado	2892 £ (3538 €)	2838 £ (3340 €)
Coste-efectividad incremental	La lectura manual cuesta 27 863 £ (33 460 €) por año de vida ganado más que la lectura automatizada	

* Cohorte ficticia 10 000 mujeres (durante toda la vida).
** Equipamiento laboratorio + consumibles + mantenimiento + coste personal + coste lectura.

Autor (año) PAIS	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Nº muestras analizadas	lectura automatizada/ prueba comparación/ prueba de referencia	Protocolo lectura	Resultados clínicos/ organizativos/ económicos
Scottish Cervical Cytology Review Group Feasibility Sub Group (2009) (31) **Escocia**	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico Estudio de efectividad Estudio de productividad **Fase 1**: Octubre 2008-Marzo 2009 **Fase 2**: Abril-Junio 2009 6/11 centros que realizan lectura de citología cervical. Muestras seleccionadas para lectura automatizada o manual en bloques de 50 muestras.	Comparar el sistema ThinPrep de lectura automatizada frente a la lectura manual en citologías líquidas en términos de S, E y productividad. Determinar el efecto de la introducción de la lectura automatizada en el Sistema Nacional de Salud de Escocia (NHS Scotland).	Lectura automatizada: 79 366 muestras Lectura manual: 90 551 muestras Muestras citológicas del programa de cribado (no pacientes)	**Lectura automatizada:** ThinPrep Imager System en citologías líquidas **Prueba de comparación:** lectura manual de citologías líquidas **Prueba de referencia:** Revisión de la citología, no resultado histológico. Muestras anormales enviadas a colposcopia/ biopsia (no datos histológicos) No comparación de resultados negativos	Lectura automatizada por citotécnico. Resultados negativos o discordantes revisados por citotécnico antes de resultado final. En fase 2 (≈35 000 muestras) revisión manual de resultado anormal con ThinPrep. **Clasificación citológica:** British Society for Clinical Cytology (BSCC)	**Detección de lesiones de alto grado (%):** lectura automatizada: 1,45/lectura manual: 1,38 (p: 0,512). **Productividad**

	Lectura automatizada	Lectura manual	p
S	94,82%	94,01%	NS
S HG+	97,72%	95,37%	NS
E	95,98%	95,66%	NS
FN (HG+)	2,34%	3,53%	NS

NS: No diferencias estadísticamente significativas
HG: Lesiones alto grado
S y E se calculan en resultados citológicos no histológicos.

	Lectura automatizada	Lectura manual	p
Fase 1	13	11	NS
Fase 2	13	11	0,04

NS: No diferencias estadísticamente significativas

Lectura automatizada 28% más eficiente que lectura manual.

Autor (año) PAIS	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Nº muestras analizadas	Lectura automatizada/ prueba comparación/ prueba de referencia	Protocolo lectura	Resultados clínicos/ organizativos/ económicos
Wilbur y cols (2009)(32) **EUA**	**Estudio transversal multicéntrico** Estudio de efectividad 4 centros certificados Citología líquida Lectura doble (manual/ automatizada) de las misma muestra Citología líquida	Determinar la efectividad en términos de S y E de la lectura automatizada con el sistema Focalpoint frente a la lectura manual en citologías líquidas.	**N: 12 313** Mujeres de 18-75 años.	**Lectura automatizada:** BD Focalpoint GS Imaging System **Prueba de comparación:** lectura manual **Prueba de referencia:** Lectura manual por 2 patólogos. Si desacuerdo muestra revisada por un tercer patólogo. (S y E se calculan en resultados citológicos no histológicos) No colposcopia/ biopsia para confirmación	Todos los citotécnicos realizaron los dos métodos de lectura pero no leyeron la misma muestra. Lectura ciega: En primer lugar se realizó la lectura manual y luego automatizada. **Clasificación citológica**: Bethesda System 2001.	**Efectividad**

		Lectura automatizada	Lectura manual	p
S	ASCUS+	81,1%	82,6%	NS
	LSIL+	86,1%	76,4%	<0,0001
	HSIL+	85,3%	65,7%	<0,0001
E	ASCUS+	84,5%	82,7%	NS
	LSIL+	88,7%	90,6%	0,0032
	HSIL+	95,1%	97,7%	<0,0001
VPN (<HSIL)		99,7%	99,4%	
ASCUS/SIL		0,40	0,69	<0,0001
Clasificación correcta de cáncer		34/49	22/49	

S: Sensibilidad. E: Especificidad.
NS: No diferencias estadísticamente significativas.
S y E se calculan en resultados citológicos, no histológicos.

Autor (año) PAIS	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Nº muestras analizadas	Lectura automatizada/ prueba comparación/ prueba de referencia	Protocolo lectura	Resultados clínicos/ organizativos/ económicos
Boost y cols (2009)(33) **Australia**	**Estudio transversal** Estudio de productividad (rendimiento) Citología líquida/ citología convencional	Determinar el efecto de la implementación de la lectura automatizada (ThinPrep) en la productividad de un laboratorio.	**n: 2140** Población estudio: Muestras (no mujeres)	Lectura automatizada: **ThinPrep Imager System** **Prueba de comparación:** Lectura manual de citología convencional **Prueba de referencia:** no se indica.	Las muestras ThinPrep y convencional se leyeron de forma individual y ciega al otro resultado. El 46% de las muestras fueron revisadas por citotécnicos que solo hicieron citología convencional (experiencia cribado: 6 meses-5 años). El 54% fueron revisadas por citotécnicos que emplearon ambos métodos (experiencia cribado: 2,5-40 años).	Se consideró que el tiempo empleado en labores administrativas fue el mismo en ambos métodos.

	Lectura automatizada	Lectura manual	p
Tiempo lectura (minutos)	2,9 (IC 95%: 2,76-3,04)	5,6 (IC 95%: 5,45-5,75)	0,001
Nº muestras/ hora	20,6 (IC 95%: 19,1-21,7)	10,7 (IC 95%: 10,4-11,0)	0,001

La experiencia en cribado no influye en tiempo de procesamiento de la muestra con ThinPrep.

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FN: falsos negativos, ASC-US: atypical squamous cells, undetermined significance (células escamosas atípicas de significado indeterminado), HSIL: high squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado), AGC: atypical glandular cells (células glandulares atípicas), ACS-H: atypical squamous cells, cannot rule out high-grade SIL (células escamosas atípicas que no excluye lesión escamosa intraepitelial, NHSCSP: National Health Service Cervical Screening Project, EUA: Estados Unidos de América.

Anexo D. Artículos excluidos

Cita bibliográfica	Razón de exclusión
Currens HS, Nejkauf K, Wagner L, Raab SS. Effectiveness of Rapid Prescreening and 10% Rescreening in Liquid-Based Papanicolaou Testing. Am J Clin Pathol. 2012;137(1):150-5.	No estudia la lectura automatizada, solo la citología líquida.
Renshaw AA, Elsheikh TM. HSIL, epithelial cell abnormality-adjusted workload, and the Thinprep imaging system. Diagn Cytopathol. 2012; 40(3):201-3.	Determinan el efecto de la carga de trabajo en el laboratorio de citología sobre la sensibilidad del ThinPrep en el diagnóstico de HSIL mediante un modelo teórico.
Kitchener HC, Blanks R, Dunn G, Gunn L, Desai M, Albrow R, et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011; 12(1):56-64.	Los resultados de este estudio están recogidos en el informe de evaluación elaborado por los mismos autores.
Lopez-Cuervo JE, Beltran EM, Lopez JLC, Castillo AA, Sanchez TN. Preliminary Study of a New, Fully Automated System for Liquid-Based Cytology: The NovaPrep (R) Processor System. Acta Cytol. 2011; 55(3):281-6.	Evalúa un método de procesado automático de citología líquida NovaPrep® Processor System, pero no un sistema de lectura.
Alameda F, Pijuan L, Lloveras B, Soler I, Romero E, Carreras R, et al. Automated Screening of Gynecologic Cytology A Comparison of Results. Anal Quant Cytol Histol. 2011;33(1):25-8	Estudio retrospectivo. Compara la citología líquida, convencional y lectura automatizada realizada en muestras procedentes de pacientes distintos y en periodos diferentes.
Bowditch RC, Clarke JM, Baird PJ, Greenberg ML. Results of an Australian trial using SurePath liquid-based cervical cytology with Focalpoint computer-assisted screening technology. Diagn Cytopathol. 2011.	El número de muestras muy reducido (n: 9).
Renshaw AA, Elsheikh TM. Sensitivity and Workload for Manual and Automated Gynecologic Screening: Best Current Estimates. Diagn Cytopathol. 2011;39(9):647-50	Modelo teórico sobre el efecto de la carga de trabajo en el laboratorio de citología sobre la sensibilidad del ThinPrep y de la lectura manual mediante un modelo teórico.
Li WH, Guo Y, Niu HY, Jin S, Wang L. Application of TruScreen in detecting ASCUS patients. Asian Pac J Trop Med. 2011; 4(8):669-71.	Estudia un nuevo sistema de cribado de cáncer cervical optoelectrónico, TruScreen.
Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Cooper MK, Johnson ML, Hawkins AP, Renshaw AA. Increasing Cytotechnologist Workload Above 100 Slides Per Day Using the ThinPrep Imaging System Leads to Significant Reductions in Screening Accuracy. Cancer Cytopathol. 2010; 118(2):75-82.	Estudio descriptivo

Cita bibliográfica	Razón de exclusión
Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Fischer D, et al. Does the Time of Day or Weekday Affect Screening Accuracy? A Pilot Correlation Study With Cytotechnologist Workload and Abnormal Rate Detection Using the ThinPrep Imaging System. Cancer Cytopathol. 2010; 118(1):41-6.	Estudio descriptivo
Sireci AN, Crapanzano JP, Mansukhani M, Wright T, Babiac A, Erroll M, et al. Atypical Glandular Cells (AGC): ThinPrep Imaging System (TIS), Manual Screening (MS), and Correlation With Hybrid Capture 2 (HC2) HPV DNA Testing. Diagn Cytopathol. 2010; 38(10):705-9.	Estudio retrospectivo. Se compararon muestras diagnosticadas mediante ThinPrep o lectura manual de citología convencional realizados con anterioridad.
Chute DJ, Lim H, Kong CS. BD FocalPoint Slide Profiler Performance With Atypical Glandular Cells on SurePath Papanicolaou Smears. Cancer Cytopathol. 2010; 118(2):68-74.	Estudio casos-controles (casos retrospectivos).
Duby JM, DiFurio MJ. Implementation of the Thinprep Imaging System in a Tertiary Military Medical Center. Cancer Cytopathol. 2009; 117(4):264-70.	Estudio retrospectivo: lectura de muestras de citología convencional en 2005 y lectura de muestras líquidas con ThinPrep en 2006.
El-Tawil SG, Adnan R, Muhamed ZN, Othman NH. Comparative study between Pap smear cytology and FTIR spectroscopy: a new tool for screening for cervical cancer. Pathology. 2008; 40(6):600-3.	Estudia un nuevo sistema de detección de cáncer cervicouterino, la espectroscopia infrarroja-transformada Fourier.
Friedlander MA, Rudomina D, Lin O. Effectiveness of the Thin Prep® imaging system in the detection of adenocarcinoma of the gynecologic system. Cancer Cytopathol. 2008; 114(1):7-12.	Estudio retrospectivo. Controles históricos de lectura manual de citología convencional. La primera revisión se realiza mediante citología convencional (controles históricos) y la segunda mediante ThinPrep. No indican el tiempo transcurrido entre ambas.
Papillo JL, St John TL, Leiman G. Effectiveness of the ThinPrep Imaging system: Clinical experience in a low risk screening population. Diagn Cytopathol. 2008 Mar; 36(3):155-60.	Estudio retrospectivo. Las muestras del grupo control (citología convencional) fueron recogidas de Julio 2004 a Junio 2005. Las muestras revisadas mediante ThinPrep fueron recogidas de Julio 2005 a Junio 2006.
Pacheco MC, Conley RC, Pennington DW, Bishop JW. Concordance between original screening and final diagnosis using imager vs. manual screen of cervical liquid-based cytology slides. Acta Cytol. 2008; 52(5):575-8.	Estudio retrospectivo. Las muestras del grupo control (pre-ThinPrep) fueron recogidas de Enero-Junio 204. Las muestras revisadas mediante ThinPrep fueron recogidas de Enero-Junio 2005.

Cita bibliográfica	Razón de exclusión
Wilgenbusch H, Mueller G, Neal M, Renshaw AA. Rapid Prescreening is as Effective at Reducing Screening Error as Postscreening With the FocalPoint Automated Screening Device. Diagn Cytopathol. 2011;39(11):818-21.	Estudio de control de calidad de lectura automatizada
Wong R, Levi AW, Harigopal M, Schofield K, Chhieng DC. The Positive Impact of Simultaneous Implementation of the BD FocalPoint GS Imaging System and Lean Principles on the Operation of Gynecologic Cytology. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(2):183-9.	Evalúa el impacto de la implantación de un protocolo de trabajo en el que se incluye la lectura con el sistema FocalPoint
Halford JA, Batty T, Boost T, Duhig J, Hall J, Lee C, et al. 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(5):318-26.	Estudio retrospectivo, en el que parte del resultado de la biopsia para confirmar la clasificación de las lesiones de alto riesgo en la lectura automatizada de citología líquida (sistema ThinPrep) o manual de citología convencional

Anexo E. Clasificación citológicas de lesiones cervicouterinas

Clasificación citológica de lesiones cervicales de Bethesda System (2001)

Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad (no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan o no microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos)		
Anomalías celulares epiteliales		
En células escamosas	Células escamosas atípicas (ASC)	De significado indeterminado (ASC-US)
		No puede excluirse H-SIL (ASC-H)
	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), comprendiendo:	Displasia leve/CIN1
		HPV (virus del papiloma humano)
	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL), comprendiendo:	Displasia moderada, severa, carcinoma in situ (CIS), CIN2 y CIN3
		Con características sugestivas de invasión (si se sospecha invasión)
	Carcinoma de células escamosas	
En células glandulares	Células glandulares atípicas (AGC)	Endocervicales (NOS o especificar en comentarios)
		Endometriales (NOS o especificar en comentarios)
		Glandulares (NOS o especificar en comentarios)
	Células glandulares atípicas (AGC), sugestivas de neoplasia	Endocervicales
		Glandulares
	Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)	
	Adenocarcinoma	Endocervical
		Endometrial
		Extrauterino
		No específico (NOS)
Otras neoplasias malignas (especificar)		

Fuente: Solomon et al (16)

Clasificación citológica de lesiones cervicales de la British Society for Clinical Cytology (BSCC) (1986)

Negativo
Muestra inadecuada
Cambio nuclear "borderline" (incluye coilocitosis)
Discariosis leve
Discariosis moderada
Discariosis severa o grave
Discariosis severa/ invasiva (sospecha)
Neoplasia glandular (sospecha)

Fuente: Evans et al. (17)

Clasificación de lesiones cervicales de la National Health and Medical Research Council (Australia), Australian Modified Bethesda System 2004 (AMBS 2004)

Anomalías en células escamosas	Posible lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL)
	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL)
	Posible lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL)
	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL)
	Carcinoma epidermoide
Anomalías en células glandulares	Células endocervicales atípicas de significado indeterminado
	Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS)
	Posible lesión glandular de alto grado
	Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
	Adenocarcinoma

Fuente: MSAC (29)