

Técnicas de detección del virus de papiloma humano basadas en ARNm como test de cribado de primera línea para cáncer de cérvix

mRNA-based human papillomavirus detection techniques as a first-line screening test for cervical cancer

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Comunidad
de Madrid

Técnicas de detección del virus de papiloma humano basadas en ARNm como test de cribado de primera línea para cáncer de cérvix

mRNA-based human
papillomavirus detection techniques
as a first-line screening test for
cervical cancer

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Comunidad
de Madrid

Técnicas de detección del virus de papiloma humano basadas en ARNm como test de cribado de primera línea para cáncer de cérvix. Madrid. Ministerio de Sanidad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e investigación) Ministerio de Sanidad Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la **Comunidad de Madrid** y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



comunidad.madrid/publicamadrid

Autoría: Loeches Belinchón P, de la Fuente Valero J, Granados Carreño R, Rodríguez Salvanés F, Mora Navarro G, Bartolomé Benito E, Sáez Vaquero T, Novella Arribas B.

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Rodríguez Salvanés F, Loeches Belinchón P, Mora Navarro G, Novella Arribas B).

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid (UETS-Madrid) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 23 de junio de 2023.

Para citar este informe: Loeches Belinchón P, de la Fuente Valero J, Granados Carreño R, Rodríguez Salvanés F, Mora Navarro G, Bartolomé Benito E, Sáez Vaquero T, Novella Arribas B. Técnicas de detección del virus de papiloma humano basadas en ARNm como test de cribado de primera línea para cáncer de cérvix. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid; 2025. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este documento puede reproducirse parcial o totalmente para uso no comercial, si se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2025

Edita: Ministerio de Sanidad.

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D.G. Asistencial

Contacto: UETS@salud.madrid.org

NIPO: 133-24-155-8

Declaración de intereses

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

Agradecimientos

La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid y los autores agradecen a Olga Sánchez Reillo su aportación en la documentación utilizada en el mismo

Índice

Agradecimientos	3
Declaración de intereses	3
Resumen	11
Summary	15
Participantes	19
Justificación	20
1. Introducción	22
1.1. Tecnología objeto de la evaluación en una enfermedad o condición clínica determinada	22
1.2. Tecnología utilizada o manejo actual del problema de salud	23
1.3. Técnica del procedimiento	24
1.3.1 Toma de la muestra	24
1.3.2 Prueba de detección de VPH-AR.....	25
1.4. Indicaciones clínicas en las que se ha utilizado la tecnología objeto del informe	28
1.5. Carga del problema de salud	30
2. Alcance y Objetivos	31
2.1. Población diana	31
2.2. Nivel asistencial	31
2.3. Objetivos	31
3. Metodología	32
3.1. Búsqueda bibliográfica	32
3.2. Evaluación de la calidad	33
3.3. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	34
3.4. Pregunta PICO	35
4. Resultados	36
4.1. Resultados de la búsqueda de documentos para su adaptación.....	36
4.2. Resultados de Revisiones sistemáticas (RS) y Ensayos Clínicos (EC).....	40

4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los estudios	40
4.2.2. Resultados en eficacia diagnóstica.....	42
4.2.3. Resultados sobre las estimaciones. Resultados falsos positivos y falsos negativos	44
4.2.4. Diferencia en las tasas de lesiones HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3 + a los 5 años tras un prueba de cribado negativa	45
5. Perspectiva de costes	47
5.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	47
5.2 Características y selección de los estudios.....	47
5.2.1. Selección de los estudios.....	47
5.2.2. Características de los estudios incluidos	49
5.3 Resultados.....	52
5.3.1. Estudio de Dombrowski et al., de 2022.....	52
5.3.2. Estudio de Ibañez et al., de 2021	52
6. Discusión.....	54
7. Ideas clave	58
8. Propuestas de investigación	59
9. Bibliografía	60
10. Anexos.....	68
Anexo 0. Pregunta PICO	68
Anexo 1. Búsquedas bibliográficas de documentos para su adaptación	68
1.1. Búsqueda de documentos para su adaptación.....	68
1.2. Revisiones sistemáticas	75
1.3. Ensayos clínicos.....	89
Anexo 2. Síntesis del metanálisis.....	109
Anexo 3. Análisis de riesgo de sesgo de los trabajos incluidos	117
3.1. Análisis de riesgo de sesgo de la RS incluida	117
3.2. Análisis de riesgo de sesgo del estudio de White et al., de 2023.....	120
3.3. Valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas (CASPe)	120

Anexo 4. Tablas del perfil de la evidencia.....	122
Anexo 5. Tablas características y limitaciones de las pruebas de detección VPH-AR.....	126
Anexo 6. Análisis de incertidumbre de los estudios de evaluación económica	131

Índice de Tablas

Tabla 1. Aspectos a tener en cuenta por el personal sanitario para una correcta toma de muestra cervical para la detección de VPH-AR.....	24
Tabla 2. Resumen de la búsqueda de documentos para su adaptación	37
Tabla 3. Estudios incluidos en el metanálisis	41
Tabla 4. Resultados agrupados de eficacia diagnóstica (11 ensayos)	42
Tabla 5. Resultados agrupados de las tasas de falsos positivos y falsos negativos (11 ensayos).....	44
Tabla 6. Población definida en los estudios de evaluación económica	48
Tabla 7. Características de los estudios incluidos en la evaluación económica	49
Tabla 8. Resultados primarios y secundarios en mujeres entre 35 y 65 años: Costes totales, número de colposcopias y citologías requeridas en un programa de cribado de CCU utilizando una prueba de detección de ARNm (APTIMA) o ADN (HC2 o Cobas 4800).....	53
Tabla 9. Estudios excluidos tras lectura a texto completo (RS).....	87
Tabla 10. Estudios excluidos tras lectura a texto completo (EC).....	106
Tabla 11. Frecuencias relativas de casos positivos HSIL/CIN2+.....	109
Tabla 12. Pruebas ADN de detección de VPH-AR validadas para uso en cribado de cáncer de cuello uterino.....	126
Tabla 13. Pruebas ARNm de detección de VPH-AR validadas para uso en cribado de cáncer de cuello uterino.....	128
Tabla 14. Limitaciones de las 5 pruebas de detección de VPH-AR aprobadas por la FDA	130

Índice de Figuras

Figura 1. Estimación de las curvas s-ROC de ambas pruebas.....	43
Figura 2. Razón éntre las tasas acumuladas de detección de lesiones CIN3+ a 5 años de seguimiento	45
Figura 3. Diagrama de flujo Revisiones Sistemáticas.....	88
Figura 4. Diagrama de flujo Ensayos clínicos	108
Figura 5. Forest plots de las medidas de eficacia diagnóstica (sensibilidad y especificidad).....	110
Figura 6. Sensibilidad (gráfico izquierdo) y especificidad (gráfico derecho) relativas y sus IC del 95%.....	111
Figura 7. Diferencias entre sensibilidades y especificidades agrupadas	112
Figura 8. Tasa de falsos positivos (prueba de ARNm/VPH-AR), Prueba de ADN/VPH-AR y diferencia entre ambas	113
Figura 9. Tasa de falsos negativos (prueba de ARNm/VPH-AR, prueba de ADN/VPH-AR y diferencia entre ambas)	115

Siglas y acrónimos

ACC	Análisis coste-consecuencia
ACG	Atipia de células glandulares
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists (en castellano, Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos)
ACS	American Cancer Society (en castellano, Sociedad Americana del Cáncer)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEPCC	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (en castellano, Agencia de Investigación y Calidad Sanitarias)
AIS	Adenocarcinoma in situ
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews (en castellano, Herramienta para evaluar revisiones sistemáticas)
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
AS	Análisis de sensibilidad
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (en castellano, Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia)
ASC-H	Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (en castellano, Células escamosas atípicas sin poder excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado)
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance (en castellano, Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
ASP	Análisis de sensibilidad probabilístico
CADTH	Canada's drug and health technology agency (en castellano, Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnología Sanitaria)
CASPe	Critical Appraisal Skills Programme (en castellano, Programa de habilidades en lectura crítica en español))
CCAA	Comunidades autónomas
CCU	Cáncer de cuello del útero
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia (en castellano, Neoplasia cervical intraepitelial)
CIN 2+	Cervical intraepithelial neoplasia grade two or more (en castellano, Neoplasia cervical intraepitelial de alto grado [grado dos o superior])
CIN 3+	Cervical intraepithelial neoplasia grade three or more (en castellano, Neoplasia cervical intraepitelial de alto grado [grado tres o superior])

CRD	Centre for Reviews and Dissemination (en castellano, Centro de revisión y difusión)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects (en castellano, Base de datos de resúmenes de revisiones de efectos)
DE	Desviación estándar
EC	Ensayos clínicos
EIA	Enzyme immunoassay (en castellano, Enzimoimmunoanálisis)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE (en castellano, Base de datos de Excerpta Medica)
ESMO	European Society for Medical Oncology (en castellano, Sociedad Europea de Oncología Médica)
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias.
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment (en castellano, Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)
FDA	Food and Drug Administration (en castellano, Agencia de alimentos y medicamentos)
FN	Falso negativo
GP5+	General primer 5+ (Cebador General 5+)
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (en castellano, Grado de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación)
HC2	Hybrid Capture 2® (en castellano, Captura de Híbridos 2)
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (en castellano, lesión escamosa intraepitelial de alto grado)
IC	Intervalo de confianza
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (en castellano, relación costo-efectividad incremental)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment (en castellano, Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)
IPVS	International Papillomavirus Society (en castellano, Sociedad Internacional del Papilomavirus)
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion (en castellano, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)
MA	Metanálisis
NCI	National Cancer Institute (en castellano, Instituto Nacional del Cáncer)
NHS	National Health Service (en castellano, Sistema Nacional de Salud del Reino Unido)
OMS	Organización Mundial de la Salud

PCR	Polymerase chain reaction (en castellano, Reacción en cadena de la polimerasa)
PICO	Paciente, intervención, comparación y resultados
QUADAS	Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies (en castellano, Evaluación de la calidad de Estudios de exactitud diagnóstica)
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RR	Razón de riesgo
RS	Revisiones sistemáticas
SGO	Society of Gynecologic Oncology (en castellano, Sociedad de Ginecología Oncológica)
SNS	Sistema Nacional de Salud
TGI	Tracto Genital Inferior
UETS-Madrid	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid
VALGENT	VALidation of human papillomavirus (HPV) GENotyping Tests (en castellano, Validación de Test de Genotipado del VPH)
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VP	Verdadero positivo
VPH	Virus del papiloma humano
VPH-AR	Virus del papiloma humano de alto riesgo
VPH-BR	Virus del papiloma humano de bajo riesgo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo.
WOS	Web of science (en castellano, Web de la ciencia)

Resumen

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello del útero (CCU) producido por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) es una enfermedad en gran medida prevenible e incluso curable si se detecta en una fase temprana y se trata adecuadamente. Este hecho determina la importancia del cribado, la evaluación de los resultados del mismo en la práctica clínica y la investigación de los factores que lo condicionan. Aunque los VPH de bajo riesgo (VPH-BR) pueden causar algún CCU, la asociación es tan infrecuente que, desde el punto de vista clínico, sólo está indicado detectar los VPH-AR.

El objetivo fundamental del cribado del CCU es reducir la incidencia y mortalidad de esta neoplasia, identificando a las mujeres con lesiones precursoras con riesgo elevado de progresión a cáncer invasor, es decir, detectando las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL).

En los últimos años, múltiples estudios han demostrado consistentemente que las pruebas moleculares de detección del VPH confieren una mayor protección frente al CCU que la citología, debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones escamosas premalignas y lesiones glandulares. Por ello, desde el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) las recomienda como prueba de elección para el cribado primario del CCU. Sin embargo, su menor especificidad incrementa el riesgo de resultados falsamente positivos.

Las pruebas de detección de VPH-AR, van dirigidas al cribado de CCU en mujeres a partir de 30 años ya que, en mujeres más jóvenes (con elevada prevalencia de infecciones VPH transitorias) implica un notable riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Por tanto, en los nuevos programas de cribado, la citología cervical quedaría limitada a las mujeres entre 25 y 29 años.

En el momento actual, hay varias pruebas de VPH-AR validadas para su uso en el cribado del CCU, basadas bien en la detección del ADN (ADN/VPH-AR) o en la detección del ARNm del VPH-AR (ARNm/VPH-AR).

Según la evidencia clínica, algunas pruebas de ARNm/VPH-AR presentan una sensibilidad transversal y longitudinal similar o equiparable a las pruebas de ADN/VPH-AR, pero una mayor especificidad para detectar HSIL grado 2 o superior (HSIL/CIN2+) cuando se utiliza como prueba de cribado primaria. Debido a su mayor especificidad, esta prueba podría reducir el número de falsos positivos, evitando la ansiedad innecesaria de las mujeres, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento de infecciones y lesiones sin riesgo de progresión y, por lo tanto, ahorraría costes innecesarios a los sistemas sanitarios.

La mayor sensibilidad implica que la tasa libre de enfermedad a cinco años después de una prueba de VPH-AR negativa sea equivalente a la tasa libre de enfermedad a tres años después de una citología negativa. Por tanto, el uso de las pruebas de VPH-AR permitiría la prolongación de los intervalos de detección con la consiguiente reducción de carga asistencial y de costes. Esta reducción podría ser incluso mayor con las pruebas basadas en ARNm puesto que parecen ofrecer una mayor especificidad en comparación con las basadas en ADN.

OBJETIVOS

El objetivo de este informe es analizar la seguridad, efectividad y coste-efectividad en el SNS de las técnicas de detección del VPH basadas en ARNm como prueba de cribado de primera línea para CCU.

MÉTODOS

Tras la formulación de la pregunta de investigación, se realizó una búsqueda preliminar contextual y posteriormente se definieron varias estrategias de búsqueda bibliográfica para diferentes bases de datos (MEDLINE, EMBASE y Cochrane library). Las búsquedas se orientaron principalmente a conocer la efectividad, seguridad y coste-efectividad de acuerdo con la pregunta formulada. La selección, depuración y síntesis de la información se realizó por duplicado y en caso de discrepancia, esta fue resuelta por consenso o por un tercer investigador.

Para la evaluación de la calidad se utilizó la herramienta AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas, y la herramienta QUADAS-2 para los estudios de evaluación de la eficacia de pruebas diagnósticas.

La síntesis de la evidencia se realizó utilizando la metodología GRADE con la herramienta GRADE-Pro.

Los resultados y las conclusiones fueron consensuados por el conjunto de los autores.

RESULTADOS

Para la obtención de los resultados sobre la eficacia diagnóstica y seguridad se realizó un metaanálisis con la información aportada por una RS, añadiendo los datos procedentes de un ensayo clínico no incluido en dicha RS.

Resultados relativos de eficacia diagnóstica (sensibilidad y especificidad):

Como cuantificación de eficacia relativa de la sensibilidad y especificidad se calcularon las razones entre las estimaciones agrupadas de sensibilidad y especificidad para cada una de las pruebas, así como sus diferencias, con los intervalos de confianza ($IC_{95\%}$) respectivos.

- **La razón de medias** entre las medidas de eficacia entre la prueba ARN y la prueba ADN fue de 0,97 [$IC_{95\%}$ (0,94 ; 1,00)] en sensibilidad y de 1,04 [$IC_{95\%}$ (1,03 ; 1,05)] en especificidad.
- Las diferencias entre las mismas pruebas fue de -0,03 [$IC_{95\%}$ (-0,92 ; 0,00)] en sensibilidad y de 0,04 [$IC_{95\%}$ (0,02 ; 0,06)] en especificidad.

Resultados de las tasas respectivas de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) y sus diferencias:

- La **tasa de FP**, para la prueba de ARNm fue 0,82 [$IC_{95\%}$ 0,71 ; 0,89] y 0,87 [$IC_{95\%}$ 0,79 ; 0,92] para la prueba de ADN.
- La **diferencia en la tasa de FP** entre ambas pruebas (ARN vs ADN) fue de -0,03 [$IC_{95\%}$ -0,05 ; -0,02].
- La **tasa de FN**, para la prueba de ARNm fue de 0,0014 [$IC_{95\%}$ 0,0007 ; 0,0027] y 0,0006 [$IC_{95\%}$ 0,0002 ; 0,0015] para la prueba de ADN.
- La **diferencia en la tasa de FN** entre ambas pruebas (ARN vs ADN) fue de 0,0005 [$IC_{95\%}$ -0,0002 ; 0,0011].

Tasas de lesiones HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ a los 5 años tras una prueba de cribado negativa:

- **Efecto comparado de ambas pruebas, sobre la frecuencia de aparición de lesiones HSIL/CIN2+** a los 5 años de seguimiento tras una prueba negativa: no se identificó evidencia de calidad suficiente, por tanto no se fue posible mostrar resultados en este informe.
- **Efecto comparado de ambas pruebas, sobre la aparición de lesiones HSIL/ CIN3+** a los 5 años de seguimiento tras una prueba negativa: la razón de incidencias acumuladas a 5 años de lesiones CIN3+ entre las pacientes que mostraban resultados negativos a cada una de las pruebas (prueba RNA vs prueba DNA) en el momento de iniciar el seguimiento fue $RR=1.26$ [$IC_{95\%}$ 0,39 ; 6.65].

Resultados de coste-efectividad:

- No se han encontrado estudios de coste-efectividad.
- Los estudios encontrados son **análisis de coste-consecuencia**, en to-

dos ellos se estima que el uso de una prueba de ARNm/ VPH-AR en lugar de una prueba de ADN /VPH-AR supondría un ahorro en el coste total y se podrían eliminar pruebas y procedimientos innecesarios (colposcopias, repetición de pruebas VPH-AR y citologías).

IDEAS CLAVE

- En los estudios transversales, realizados en mujeres en situaciones semejantes a programas de cribado poblacionales, la prueba de detección basada en ARNm presenta una sensibilidad similar y una especificidad ligeramente más alta para la detección de lesiones CIN2+ en comparación con las pruebas de detección de ADN/VPH-AR.
- En correspondencia, la prueba basada en ARNm ofrece una menor tasa de falsos positivos y no es posible demostrar diferencias en las tasas de falsos negativos.
- No hay evidencia suficiente que indique la existencia de diferencias en la incidencia de lesiones CIN3+ a los 5 años de una prueba de cribado negativa entre las pacientes sometidas a ambas pruebas. Sin embargo, los escasos estudios identificados ofrecen indicadores de rendimiento relativo imprecisos y heterogéneos.
- Los resultados de los diferentes estudios mostraron que las pruebas basadas en ARNm (Aptima HPV®) son la opción menos costosa, reduciendo el número de pruebas realizadas frente a las pruebas basadas en ADN de VPH, considerando distintos escenarios y la necesidad de pruebas de confirmación tras resultados positivos, que mayoritariamente serán falsos positivos como corresponde a programas de cribado en mujeres sanas.

Summary

INTRODUCTION

Cervical cancer (CC) caused by high-risk human papillomavirus (HR-HPV) is a largely preventable and even curable disease if detected at an early stage and treated appropriately. This fact determines the importance of screening, the evaluation of screening results in clinical practice and the investigation of the factors that condition it. Although low-risk HPVs (LR-HPVs) can cause some CC, the association is so rare that, from a clinical point of view, only HR-HPVs are indicated for screening.

The fundamental objective of cervical cancer screening is to reduce the incidence and mortality of this neoplasm by identifying women with precursor lesions at high risk of progression to invasive cancer, i.e. by detecting high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL).

In recent years, multiple studies have consistently shown that molecular HPV assays confers greater protection against cervical cancer than cytology, due to its greater sensitivity in detecting premalignant squamous lesions and glandular lesions. Therefore, since 2015, the World Health Organization (WHO) has recommended them as the test of choice for primary screening for cervical cancer. However, their lower specificity increases the risk of false-positive results.

HR-HPV testing is aimed at screening for cervical cancer in women aged 30 years and older, since in younger women (with a high prevalence of transient HPV infections) there is a significant risk of overdiagnosis and overtreatment. Therefore, in the new screening programs, cervical cytology would be limited to women between 25 and 29 years of age.

At present, there are several HR-HPV tests validated for use in cervical cancer screening, based on either DNA detection (DNA/HR-HPV) or HR-HPV mRNA detection (mRNA/HR-HPV).

Based on clinical evidence, some mRNA/HR-HPV tests have similar or comparable cross-sectional and longitudinal sensitivity to DNA/HR-HPV tests, but higher specificity for detecting HSIL grade two or higher (HSIL/CIN2+) when used as a primary screening test. Due to its higher specificity, this test could reduce the number of false positives, avoiding unnecessary anxiety for women, overdiagnosis and overtreatment of infections and lesions with no risk of progression and, therefore, saving unnecessary costs to healthcare systems.

The increased sensitivity implies that the five-year disease-free rate after a negative HR-HPV test is equivalent to the three-year disease-free

rate after a negative cytology. Therefore, the use of HR-HPV testing would allow the prolongation of screening intervals with a consequent reduction in the burden of care and costs. This reduction could be even greater with mRNA-based tests as they appear to offer greater specificity compared to DNA-based tests.

AIMS

The objective of this report is to analyze the safety, effectiveness and cost-effectiveness in the NHS of mRNA-based HPV detection techniques as a first-line screening test for CC.

METHODS

After the formulation of the research question, a preliminary contextual search was carried out and subsequently several bibliographic search strategies were defined for different databases (MEDLINE, EMBASE and Cochrane library). The searches were mainly oriented to know the effectiveness, safety and cost-effectiveness according to the question formulated. The selection, filtering and synthesis of the information was carried out in duplicate and, in case of discrepancy, this was the result of consensus or by a third researcher.

For quality assessment, the AMSTAR-2 tool was used for systematic reviews, and the QUADAS-2 tool for studies evaluating the efficacy of diagnostic tests.

Evidence synthesis was carried out using the GRADE methodology with the GRADE-Pro tool.

The results and conclusions were agreed upon by the authors as a whole.

RESULTS

To obtain the results on diagnostic efficacy and safety, a meta-analysis was carried out with the information provided by an systematic review and adding data from a clinical trial not included in that systematic review.

Relative diagnostic efficacy results (Sensitivity and specificity)

As a quantification of the relative efficacy of sensitivity and specificity, the ratios between the pooled estimates of sensitivity and specificity for each of the tests were calculated, as well as their differences, with the respective confidence intervals (95% CI).

- **The mean ratio** between efficacy measures between the RNA test and the DNA test was 0.97 [95%CI (0.94 ; 1.00)] for sensitivity and 1.04 [95%CI (1.03 ; 1.05)] for specificity.
- The differences between the same tests was -0.03 [95%CI (-0.92 ; 0.00)] in sensitivity and 0.04 [95%CI (0.02 ; 0.06)] in specificity.

Results of the respective false positive (FP) and false negative (FN) rates and their differences

- **The FP rate**, for the mRNA test was 0.82 [95%CI 0.71 ; 0.89] and 0.87 [95%CI 0.79 ; 0.92] for the DNA test.
- The **difference in the FP rate** between both tests (RNA vs DNA) was -0.03 [95% CI; -0.05 ; -0.02].
- The **FN rate** for the mRNA test was 0.0014 [95% CI 0.0007 ; 0.0027] and 0.0006 [95% CI 0.0002 ; 0.0015] for the DNA test.
- The **difference in FN rate** between both tests (mRNA vs DNA) was 0.0005 [95%CI -0.0002 ; 0.0011].

HSIL/CIN2+ and HSIL/CIN3+ lesion rates at 5 years after a negative screening test

- **Comparative effect of both tests, on the frequency of occurrence of HSIL/CIN2+ lesions** at 5-year follow-up after a negative test: no evidence of sufficient quality was identified, therefore it was not possible to show results in this report.
- **Comparative effect of both tests on the occurrence of HSIL/CIN3+ lesions** at 5 years of follow-up after a negative test: the 5-year cumulative incidence ratio of CIN3+ lesions among patients with negative results for each of the tests (RNA vs DNA test) at the time of starting follow-up was RR=1.26 [95%CI 0.39 ; 6.65].

Cost-effectiveness results

- No cost-effectiveness studies have been found.
- The studies found are cost-consequence analyses, all of which estimate that the use of an mRNA/HPV-HR test instead of a DNA/HPV-HR test would result in savings in total cost and could eliminate unnecessary tests and procedures (colposcopies, repeat HPV-HR tests and cytologies).

KEY INSIGHTS

- In cross-sectional studies, carried out in women in situations similar to population-based screening programs, the mRNA-based screening test has similar sensitivity and slightly higher specificity for detection of CIN2+ lesions compared to DNA/HPV-HR screening tests.
- Correspondingly, the mRNA-based test offers a lower false-positive rate and no difference in false-negative rates can be demonstrated.
- There is insufficient evidence to indicate differences in the incidence of CIN3+ lesions 5 years after a negative screening test between patients undergoing both tests. However, the few studies identified offer imprecise and heterogeneous relative performance indicators.
- The results of the different studies showed that mRNA-based tests (Aptima HPV®) are the less expensive option, reducing the number of tests carried out compared to HPV DNA-based tests, considering different scenarios and the need for confirmatory tests after positive results, which will mostly be false positives as corresponds to screening programs in healthy women.

Participantes

Equipo elaborador

Participantes	Aportación	Agencia/organización
Blanca Novella Arribas Pilar Loeches Belinchón Francisco Rodríguez Salvanés Gustavo Mora Navarro	Coordinación y Autoría	UETS-Madrid. Dirección General Asistencial. SERMAS
Elena Bartolomé Benito	Autor	Responsable de cribados de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Dirección General Asistencial. SERMAS
Teresa Sáez Vaquero	Autor	Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Dirección General Asistencial. SERMAS
Jesús de la Fuente Valero	Autor	Coordinador Unidad de Patología TGI-VPH del Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor
Rosario Granados Carreño	Autor	Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Getafe

Revisores externos

Nombre y apellidos	Agencia/Organización
Marta del Pino Saladrigues	Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Clinic de Barcelona

Justificación

El cáncer de cuello del útero (CCU) producido por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) es una enfermedad en gran medida prevenible e incluso curable si se detecta en una fase temprana y se trata adecuadamente. Este hecho determina la importancia del cribado, la evaluación de los resultados del mismo en la práctica clínica y la investigación de los factores que lo condicionan. Aunque los VPH de bajo riesgo (VPH-BR) pueden causar algún CCU, la asociación es tan infrecuente que, desde el punto de vista clínico, sólo está indicado detectar los VPH-AR (1).

El objetivo fundamental del cribado del CCU es reducir la incidencia y mortalidad de esta neoplasia, identificando a las mujeres con lesiones precursoras con riesgo elevado de progresión a cáncer invasor, es decir, detectando las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL). Los principales perjuicios potenciales del cribado del CCU son, por un lado, el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociados a los resultados falsamente positivos y, por el otro, el retraso diagnóstico de una lesión con capacidad de progresión debido a la presencia de resultados falsamente negativos (2).

En el contexto del cribado del CCU, la prueba más utilizada en la historia ha sido la citología. Por ello, la mayor parte de la evidencia científica sobre el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de esta patología se obtiene, precisamente, de estudios basados en citología (3). Sin embargo, en los últimos años, múltiples estudios transversales y longitudinales han demostrado consistentemente que las pruebas moleculares de detección del VPH confieren una mayor protección frente al CCU que la citología, debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones escamosas premalignas y lesiones glandulares (2,4). Por ello, desde el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) las recomienda como prueba de elección para el cribado primario del CCU.

Las pruebas moleculares de detección del VPH-AR constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo (3). Para un test de cribado, una alta sensibilidad, como la que presenta la prueba de detección del VPH-AR, es fundamental, ya que reduce los resultados falsos negativos (FN). Sin embargo, su menor especificidad incrementa el riesgo de resultados falsamente positivos (FP), exponiendo a las mujeres a una morbilidad física y psicológica innecesaria. Además, la detección de FP podría tener implicaciones económicas debido a la derivación de un gran número de mujeres con muy bajo riesgo de HSIL o CCU para la realización de citología o colposcopia. En el momento actual, hay varias pruebas de VPH-AR validadas para su uso en el cribado del CCU, basadas bien en la detección del ADN (ADN/VPH-AR) o

en la detección de del ARNm del VPH-AR (ARNm/VPH-AR). La identificación del ADN viral indica “presencia” del VPH, mientras que la detección del ARNm viral indica la presencia de una VPH biológicamente activo, con capacidad de dar lugar a una infección transformante y, por lo tanto, con mayor probabilidad de generar una lesión premaligna (2,5,6).

Según la evidencia clínica, algunos pruebas de ARNm/VPH-AR presentan una sensibilidad transversal y longitudinal similar o equiparable a las pruebas de ADN/VPH-AR, pero una mayor especificidad para detectar HSIL grado dos o superior (HSIL/CIN2+) cuando se utiliza como prueba de cribado primaria (7–14). Debido a su mayor especificidad, esta prueba podría reducir los resultados falsos positivos, evitando la ansiedad innecesaria de las mujeres, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento de infecciones y lesiones sin riesgo de progresión y, por lo tanto, como ya se ha mencionado, ahorraría costes innecesarios a los sistemas de salud (10,15–21).

En este informe se pretende analizar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la utilización de las técnicas ARNm/VPH-AR como prueba de cribado de primera línea para el CCU comparado con las técnicas ADN en distintos escenarios donde son de aplicación.

1. Introducción

1.1. Tecnología objeto de la evaluación en una enfermedad o condición clínica determinada

El VPH-AR es el agente causal de la práctica totalidad de los CCU y de sus lesiones precursoras.

Se han identificado más de 150 tipos diferentes del VPH. De ellos se sabe que alrededor de 40 tipos infectan el epitelio del cuello uterino y que 14 de ellos están clasificados por la OMS como cancerígenos o como de alto riesgo. Sólo dos genotipos VPH-AR, el 16 y el 18, provocan aproximadamente el 70% de las lesiones cervicales invasivas y otros 10 tipos explican el 25-35% restante (3).

El VPH se transmite mediante el contacto de la piel o mucosas y la principal vía de contagio es la sexual. De hecho, esta infección constituye la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. Debido a esta elevada transmisión, las infecciones por VPH son muy frecuentes en mujeres jóvenes (en torno a los 20-25 años de edad) (22). No obstante, más del 90% de las infecciones en este grupo de mujeres son transitorias e irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. A partir de los 30 años de edad, las mujeres presentan una menor prevalencia de infección por VPH, pero con un mayor porcentaje de persistencia, lo que conlleva mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras, con capacidad de transformación, a partir de esta edad (3).

La desventaja básica de los métodos ADN/VPH-AR en la práctica clínica es su baja especificidad. Esto se debe a que las infecciones por VPH suelen ser transitorias y la mayoría de ellas no provocan consecuencias graves. Solo una pequeña proporción de las infecciones por VPH inician un proceso oncogénico que eventualmente conducirá al desarrollo de neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN) y cáncer (23).

El proceso de carcinogénesis (desarrollo de lesiones precursoras y cáncer) requiere la persistencia de la infección por VPH, y está mediado por las oncoproteínas E6 y E7 del VPH, responsables en gran parte de la transformación maligna de las células epiteliales al inhibir los genes supresores de tumores p53 y RB. La sobreexpresión de E6 y E7 (característica de la infección transformante por VPH) es un marcador de riesgo de CCU (23,24).

Por otro lado, durante la carcinogénesis puede darse una delección de

la región L1/E1 viral. Dado que las pruebas de detección de ADN/VPH-AR tienen como diana precisamente L1/E1, este hecho, puede impedir que se detecte la infección, dando un resultado falsamente negativo (FN) (6). Se ha observado también que el número de partículas virales disminuye durante la integración del ADN del VPH en el ADN de la célula epitelial por roturas genómicas, incrementando el riesgo de obtener un FN (6). En cambio, diferentes estudios muestran que la región E6/E7 se mantiene durante la integración del ADN viral en el ADN del huésped. Por tanto, aquellas pruebas que detectan el ARNm de la región E6/E7 parecen estar sujetas a menos variabilidad en su expresión durante el proceso de carcinogénesis (2) y, por tanto, el cribado mediante este tipo de pruebas podría ser más específico y predecir mejor el riesgo de cáncer que la prueba ADN/VPH-AR (20).

1.2. Tecnología utilizada o manejo actual del problema de salud

El cribado del CCU se ha fundamentado, durante más de 50 años, en la citología cervical como método de detección de las lesiones precursoras o del CCU en estadio inicial y la colposcopia y biopsia como métodos para evaluar los resultados anormales de la citología y obtener el diagnóstico (2).

En los últimos años, la evidencia científica ha demostrado que el cribado basado en la prueba de VPH-AR presenta una mayor sensibilidad que el cribado basado en citología para la detección de lesiones premalignas (2).

Esta mayor sensibilidad implica que la tasa libre de enfermedad a cinco años después de una prueba de VPH-AR negativa sea equivalente a la tasa libre de enfermedad a tres años después de una citología negativa. Por tanto, el uso de las pruebas de VPH-AR permitiría la prolongación de los intervalos de detección con la consiguiente reducción de carga asistencial y de costes (23, 25), esta reducción podría ser incluso mayor con las pruebas basadas en ARNm puesto que parecen ofrecer una mayor especificidad en comparación con las basadas en ADN (20).

1.3. Técnica del procedimiento

1.3.1. Toma de muestra

Es de suma importancia que la recogida de la muestra cervical se lleve a cabo con una calidad suficiente que permita su análisis posterior de forma satisfactoria.

La toma cervical para la detección del VPH, normalmente, se obtiene por el personal sanitario mediante el raspado cervical con un cepillo que posteriormente se deposita en un vial con un medio conservador líquido.

La mayoría de los medios conservadores utilizados permiten la posterior lectura de la citología a partir del remanente de la muestra (citología réflex en medio líquido).

La utilización de lubricantes incrementa el riesgo de contaminar o enmascarar la muestra celular en todos los sistemas en fase líquida. Por lo tanto, se recomienda no usar lubricantes ni vaselina a la hora de realizar la toma cervical. En casos en los que la inserción del espéculo sea molesta se puede usar suero o agua tibia. Una vez la muestra llega al laboratorio de referencia, se procesa y se realiza la detección del VPH-AR.

Actualmente, muchas tecnologías de detección del VPH-AR están totalmente automatizadas, por lo que se reduce de manera muy significativa la manipulación de la muestra por el personal del laboratorio (2).

Tabla 1. Aspectos a tener en cuenta por el personal sanitario para una correcta toma de muestra cervical para la detección de VPH-AR
Retirar la tapa del vial que contiene el medio líquido conservador
Introducir el cepillo en el orificio cervical y girarlo 5 veces 360 grados haciendo una presión suave. Confirmar estos pasos con las indicaciones del fabricante
Intentar recoger con el cepillo células del endocérvix, exocérvix y de la zona de transformación
Introducir el cepillo en el vial con el líquido conservador. El protocolo para enjuagar el cepillo dentro del vial o desmontar el cabezal del dispositivo y colocarlo dentro del líquido depende del dispositivo utilizado y por tanto se debe confirmar siempre con las instrucciones del fabricante
Cerrar correctamente la tapa del vial para evitar fugas durante el transporte al laboratorio

1.3.2. Prueba de detección de VPH-AR

La detección de VPH-AR puede realizarse de tres formas (7):

- **Pruebas directas que permiten la identificación del genoma de VPH-AR**, trabajan con ADN total identificando de manera directa el ADN de algunos de los 13 o 14 tipos de VPH-AR que son considerados carcinogénicos sin realizar amplificación previa del ADN.

La prueba de Hybrid Capture 2® (HC2) es la más antigua usada en cribado, donde se identifican los híbridos constituidos por ADN viral con sondas de ARN.

- **Pruebas de amplificación de un fragmento de ADN viral, con o sin genotipificación**, amplifican un fragmento del ADN viral particular mediante la repetición (ciclo) de tres pasos: desnaturalización del ADN, la unión a un cebador del gen que se quiere detectar, y su elongación mediante la enzima polimerasa. Esta reacción repetida en varios ciclos (reacción en cadena), de aquí su nombre de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permite obtener millones de copias de un gen determinado (en este caso un gen viral). Esta amplificación permitirá la detección de un gen incluso en el caso de que existan solo unas pocas copias del mismo (o incluso una sola copia), lo que justifica su elevada sensibilidad. Las pruebas de genotipificación son pruebas de PCR que identifican los tipos virales de manera específica (usualmente el VPH-AR 16 y 18).

Se han diseñado diferentes conjuntos de *primers* o cebadores, en su mayoría dirigidos hacia la región L1 que es genotipo específica, de manera que permite detectar de manera individual los diferentes genotipos virales. En la práctica clínica se suele detectar solamente los tipos más frecuentes de VPH-AR efectuando una hibridación en placa de los productos biotinilados amplificados por PCR. Sin embargo, debido a su alta sensibilidad, este método es muy susceptible a contaminación si no se realiza correctamente en laboratorios con elevados controles de calidad.

Disponemos de *PCR genéricas* que detectan VPH-AR sin diferenciar el genotipo, *PCR tipo-específicas* que detectan de forma diferenciada un tipo viral determinado, y las *PCR múltiples* que identifiquen varios fragmentos del genoma y detectan de forma diferenciada varios tipos virales. Las PCR genotipo específicas múltiples pueden estar diseñadas de manera que detecten de forma diferenciada unos pocos genotipos (PCR de genotipificación parcial) o (casi) todos los genotipos de VPH (PCR de genotipificación extendida). Actualmente existen evidencias claras del diferente riesgo en la carcinogénesis cervical que implican los diferentes genotipos, especialmente

del VPH 16 y VPH 18, por lo que su detección diferenciada tiene implicaciones en la conducta clínica (2).

- **Pruebas de detección de ARNm** que identifican la expresión de los genes de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH-AR. Es también una prueba de amplificación de diana por sonda de ácidos nucleicos mediante PCR para la detección cualitativa in vitro del RNA mensajero (mRNA) vírico E6/E7 procedente de los 14 tipos del virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Aptima® hace genotipado parcial de VPH16 y del conjunto VPH18/45 (2).

En la actualidad, existen múltiples técnicas de detección molecular del VPH-AR comercializadas. Aunque la mayor parte de ellas han sido contrastadas en al menos, un estudio, existen diferencias notables entre ellas en cuanto al nivel de evidencia sobre su eficacia en el cribado del CCU.

Esto significa que existen diferencias importantes en la sensibilidad y especificidad analítica y clínica entre técnicas. Idealmente, para que una prueba VPH-AR sea útil en el cribado no debe tener la máxima capacidad de detección del virus (*sensibilidad analítica*) sino la máxima capacidad de detección de lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinomas y, al mismo tiempo, poca detección de infecciones por VPH-AR, generalmente transitorias, no asociadas con HSIL/CIN2+ (*sensibilidad clínica*) (2). Es imprescindible que cualquier prueba que se utilice para el cribado cumpla con los criterios de validación.

Los criterios de validación que las pruebas de ADN/VPH-AR deben cumplir, para su uso en la detección del CCU, fueron definidos por un equipo internacional de expertos en 2009 y se basan en una evaluación transversal de la precisión clínica relativa de la prueba a validar detección de ADN VPH-AR en comparación con la prueba de CH2 o la prueba PCR con cebadores GP5+/6+ y enzimoimmunoanálisis (PCR GP5+/6+ - EIA). La prueba de CH2 y de PCR GP5+/6+-EIA están clínicamente validados en ensayos de eficacia aleatorizados y, por lo tanto, se utilizan como gold standard de comparación de VPH para validar otras pruebas de VPH-AR y reproducibilidad inter e intralaboratorio (26). Aunque estos criterios de validación transversales se desarrollaron para las pruebas ADN/VPH-AR han sido aplicados también a las pruebas ARNm/VPH-AR (27).

Asimismo, para conseguir la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA), una prueba debe establecer su sensibilidad y especificidad clínica mediante estudios prospectivos llevados a cabo en 3 o más lugares diferentes que son evaluados por varias comisiones en un proceso largo y costoso. También debe probar su reproducibilidad, ausencia de reactividad cruzada, contaminación y arrastre, y que dichas características se mantengan

a lo largo del período de almacenamiento máximo considerado por el fabricante (28).

Por otra parte, el proyecto VALGENT (Validación de Test de Genotipado del VPH) actualizó los criterios de validación de algunas pruebas basadas en la detección del ADN viral incluyendo el genotipado. El protocolo VALGENT es una red internacional y un foro de validación de ensayos de detección y genotipado del VPH-AR. Los informes generales de las evaluaciones se publican en una lista donde aparece claramente si cumple o no los umbrales para su uso en la práctica clínica (28).

La International Papillomavirus Society (IPVS) ha publicado recientemente una revisión de las actualizaciones en la validación de pruebas moleculares para el cribado primario de lesiones precancerosas con VPH-AR (29). En ella destaca que, de las 245 pruebas disponibles en el mercado, más del 90% no cuentan con ninguna evaluación regulatoria ni cumplen con la validación clínica o analítica y recomienda la acreditación de los laboratorios para asegurar que realicen estas pruebas de acuerdo con estándares internacionales.

Las guías de cribado europeas y españolas estipulan, que las técnicas ADN/VPH-AR deben cumplir los criterios de validación o garantizar, mediante estudios longitudinales apropiados su eficacia para la detección de HSIL/CIN2+ así como la seguridad del intervalo de cribado en mujeres con pruebas negativas (actualmente estipulado en 5 años) (2). Los mismos requisitos deberían ser aplicados a las pruebas de ARNm/VPH. Por tanto, la incidencia acumulada de HSIL/CIN3+ después de una prueba ARNm/VPH-AR negativa en el cribado no debería ser mayor que después de una prueba de ADN/VPH-AR negativa validada clínicamente, durante un período correspondiente al intervalo recomendado en los programas de cribado basados en el VPH (normalmente 5 años). Esto quedaría avalado por estudios longitudinales (5-10 años) recientemente descritos con pruebas validadas de ARNm/VPH que permiten la extensión de los intervalos de cribado con seguridad (30).

1.4. Indicaciones clínicas en las que se ha utilizado la tecnología objeto del informe

En 2019, el Ministerio de Sanidad modificó el programa de cribado de cáncer de cérvix dentro de la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud en el ámbito de salud pública (Orden SCB/480/2019) pasando a ser un programa organizado de carácter poblacional y a incorporar la prueba de detección del VPH-AR como prueba primaria de cribado en una parte de la población diana. En aquel momento el Ministerio de Sanidad estableció que las comunidades autónomas (CCAA) tenían 5 años para iniciar el cambio en el programa y 5 años más para alcanzar una cobertura próxima al 100% de la población (31).

Este nuevo programa se realizará según los siguientes criterios:

- **25-34 años:** citología cada 3 años.
- **35-65 años:** Determinación VPH de alto riesgo (VPH-AR).
- Si VPH-AR Negativo: repetir prueba VPH-AR a los 5 años.
- Si VPH-AR positivo: triaje con citología. Si VPH-AR positivo y citología negativa: repetir VPH-AR al año.

Actualmente se encuentra en tramitación un proyecto de orden de actualización de cartera en el que se prevé que se modifiquen las condiciones del cribado de cáncer de cérvix con los siguientes criterios:

- a) Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre los 25 y 65 años.
- b) Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
 - **Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 29 años:**
 - Sin protección adecuada por vacunación frente a VPH: Citología cada 3 años.
 - Con protección adecuada por vacunación frente a VPH: En función del estado de implementación del programa de cribado, se realizará citología cada 3 años o, se iniciará el cribado a los 30 años.
 - **Mujeres con edades comprendidas entre 30 y 65 años:** Determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), independientemente de su estado vacunal frente al VPH.
 - Si VPH-AR es negativo: Repetir prueba VPH-AR a los 5 años.
 - Si VPH-AR es positivo: Triage adecuado para estratificación del riesgo de lesiones por VPH. Si se descarta alto riesgo, repetir VPH-AR al año.

Las pruebas de detección de VPH-AR, van dirigidas al cribado de CCU en mujeres a partir de 30 años ya que, en mujeres más jóvenes (con elevada prevalencia de infecciones VPH transitorias) implica un notable riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Por tanto, en los nuevos programas de cribado, la citología cervical quedaría limitada a las mujeres entre 25 y 29 años.

En dicha orden ministerial no se menciona si la prueba de VPH-AR a realizar debe basarse en la detección del ADN o del ARNm viral.

La FDA ha aprobado varias pruebas de detección de VPH-AR para su uso en el cribado del CCU (Hybrid Capture 2, Cervista HPV HR, Roche Cobas HPV test, Aptima HPV assay y BD Onclarity HPV Assay). Pero todos ellos han sido aprobados como prueba *réflex*, es decir, como triaje tras un resultado citológico de atipias de significado incierto (ASCUS) o como co-test (citología y prueba VPH simultáneos). Solamente dos técnicas (Cobas y Onclarity) disponen de la aprobación por la FDA para su uso en el cribado primario (2).

Es importante reseñar que dicha aprobación está vinculada a la del material conservante para citología líquida (Thinprep Pap test de Hologic en el caso de Cobas y SurePath™ liquid-based Pap test de BD en el caso de Onclarity) (2).

Las pruebas de detección de ADN/VPH-AR y de ARNm /VPH-AR validadas o parcialmente validadas (Arbyn et al, 2020) (27) para uso en cribado de CCU con sus diferentes características se describen en las tablas 11 y 12 (Anexo 5).

Las limitaciones de las pruebas aprobadas por la FDA se describen en la tabla 13 (Anexo 5).

1.5. Carga del problema de salud

El CCU, con al menos 500.000 casos nuevos diagnosticados cada año y una incidencia estandarizada mundial de 13,1 por 100.000 mujeres, es el cuarto tumor maligno más frecuente entre las mujeres y la cuarta causa de muerte por cáncer en todo el mundo (32).

Es el cáncer más comúnmente diagnosticado en 23 países y es la principal causa de muerte por cáncer en 36 países, la gran mayoría localizados en África subsahariana, Melanesia, Sudamérica y el Sudeste asiático (24).

Según estimación de Globocan en 2020 (10), la mortalidad estandarizada es de 7,3 por cada 100.000 mujeres en el mundo, lo que significa que anualmente se producen aproximadamente 341.000 muertes por CCU. Alrededor del 85% de estas muertes ocurren en países con menor desarrollo económico.

España es uno de los países con menor incidencia de este cáncer en el mundo. La incidencia de CCU es de alrededor de $5,4 \times 100.000$ mujeres, y la mortalidad relacionada con el CCU es de 1,6 casos por 100.000 mujeres al año. En las mujeres de 15 a 44 años, es el 4º cáncer más frecuente, tanto en incidencia como en mortalidad (33). En números absolutos, estas cifras representan 1.957 diagnósticos de cáncer de cuello uterino y 814 muertes por año (32).

El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical de forma adecuada y mantenida ha conseguido reducir hasta en un 70-80% la incidencia y mortalidad por CCU (3). Sin embargo, en España el 60% - 70% de las mujeres diagnosticadas de CCU no se habían realizado ninguna prueba de cribado en los 10 años previos al diagnóstico (2).

En noviembre de 2020, la OMS lanzó oficialmente la estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer priorizando la implementación del cribado basado en la prueba VPH.

Actualmente, la mayoría de los países, entre ellos el nuestro, están en proceso de modificación de los programas de cribado del CCU, incorporando el cribado primario con prueba VPH y el triaje de las mujeres VPH positivas que permite detectar a las mujeres con mayor riesgo de HSIL/CIN2+, que son las que deberían remitir a colposcopia. Según las Guía de la AEPPC de 2022, aunque no hay consenso unánime sobre cual es la mejor prueba de triaje (citología, genotipado parcial, tinción dual p16/ki67, determinación de ARNm), la citología, sola o en combinación con el genotipado parcial, son los métodos de triaje recomendados en las guías europeas (2). En este triaje muchas CCAA realizan ya genotipado para VPH 16/18, pero algunas siguen realizando solo citología.

2. Alcance y objetivos

Análisis de la seguridad, efectividad y coste-efectividad en el SNS de las técnicas de detección del VPH basadas en ARNm como prueba de cribado de primera línea para CCU.

2.1. Población diana

Mujeres asintomáticas con edades comprendidas entre 25 y 65 años (entre 25-30 años sólo si en la citología existe sospecha de lesión cervical que requiera un triaje).

2.2. Nivel asistencial

El ámbito de aplicación es Atención Primaria y en Atención Hospitalaria en los Servicios de Ginecología y Obstetricia, Microbiología y Anatomía Patológica del SNS.

2.3. Objetivos

Evaluar la seguridad, efectividad y coste-efectividad de las técnicas de detección del VPH basadas en ARNm como prueba de cribado de primera línea para CCU comparado con pruebas de detección de ADN/VPH-AR para concluir si realmente existen beneficios con esta estrategia.

El fin último es permitir tomar decisiones sobre la recomendación e indicaciones de estas tecnologías en el SNS.

3. Metodología

3.1. Búsqueda bibliográfica

Con el objeto de identificar documentos que permitan responder directamente a la pregunta planteada con informes ya elaborados y también para definir el contexto en el que se enmarca la tecnología en evaluación, se realizó una búsqueda sistemática de informes de evaluación o guías de práctica clínica (GPC) en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas, en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías y repositorios de este tipo de documentos. En concreto se realizó búsqueda sistemática en las fuentes siguientes:

- TripDatabase, International Guidelines Library (GIN)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Guíasalud (<https://portal.guiasalud.es/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canada's drug and health technology agency (CADTH)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
- CPG Infobase
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

Esta búsqueda se efectuó siguiendo los criterios definidos por European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) (34). Dado que no se identificó ningún informe ya realizado susceptible de adaptación, el equipo de autores decidió que este informe debía realizarse mediante revisión sistemática de la literatura siguiendo la metodología descrita en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” realizada dentro de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) (35).

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Web of Science (WOS) y Cochrane library de trabajos publicados desde enero de 2017 a junio de 2023, centradas en revisiones sistemáticas con las palabras clave idóneas para responder a la pregunta planteada. Posteriormente se amplió la búsqueda a estudios de evaluación de pruebas

diagnósticas, ensayos clínicos controlados y otros estudios con grupo comparador no controlados, utilizando las mismas bases de datos.

Además, se revisaron manualmente las referencias de los trabajos recuperados, para localizar otra literatura no identificada en las búsquedas iniciales.

Se solicitó a los autores la validación del resultado de las búsquedas y el aporte de bibliografía u otros elementos de información que considerasen que podrían ser de utilidad.

La selección de estudios se realizó teniendo en cuenta el formato PICO de las preguntas y los diseños definidos y se utilizaron los estudios publicados en los idiomas inglés y español.

La bibliografía fue gestionada con la ayuda del gestor bibliográfico Zotero (36) y en tablas EXCEL organizadas ad hoc. De esta forma se identificaron y eliminaron los estudios duplicados y se constituyó la base de datos de trabajo para la pregunta.

3.2. Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios identificados fue evaluada por dos investigadores del equipo elaborador de forma independiente, que posteriormente consensaron sus valoraciones con el objeto de obtener la valoración final de cada elemento de evidencia.

Se utilizaron distintas herramientas en función del tipo de elemento identificado. Las RS se evaluaron con los criterios definidos en la publicación de Frank et al. (37). En los trabajos de evaluación de pruebas diagnósticas, el riesgo de sesgo se valoró mediante la herramienta QUADAS (Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies) (38).

En caso de discrepancia entre los observadores se resolvió por consenso con la participación de un tercer observador.

La síntesis de la evidencia y su presentación se realizó siguiendo el procedimiento definido en el sistema GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) (39).

3.3. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Tras la búsqueda bibliográfica se elaboraron archivos con los resúmenes de los trabajos identificados con la ayuda de un gestor bibliográfico. De esta forma se identificaron y eliminaron duplicados y se constituyó la base de datos de trabajo para cada pregunta.

A continuación, dos miembros del equipo de trabajo en paralelo y de forma ciega seleccionaron los artículos susceptibles de ser revisados a texto completo, eliminando aquellos que a su juicio no debían ser incluidos en la revisión. Se seleccionaron en primer lugar revisiones sistemáticas o metaanálisis y en segunda instancia el resto de los tipos de estudios indicados anteriormente. Las discrepancias entre los dos miembros del equipo se resolvieron por consenso.

Para extraer la información relevante de los estudios incluidos en la revisión se utilizó un formato previamente diseñado para resumir las principales características del estudio: diseño, ámbito geográfico y asistencial en el que se enmarca dicha evaluación, pacientes incluidos y otras variables de interés.

Posteriormente se realizó la síntesis de la evidencia y la valoración de la calidad mediante la metodología del sistema GRADE, produciéndose al final las tablas de síntesis correspondientes de cada pregunta. El grupo de trabajo encargado de las síntesis y valoración de la evidencia estuvo constituido por el equipo elaborador.

Para la realización de los metaanálisis, se utilizaron la librería Metadta desarrollada para el paquete STATA (40) y la librería META del paquete R (41) con el objeto de calcular estimaciones conjuntas de los resultados de los diferentes trabajos y posteriormente se integró la información extractada en las tablas de resumen de la evidencia elaboradas con la ayuda de la aplicación GRADEPRO (42).

3.4. Pregunta PICO

Los programas de cribado de CCU han demostrado su efectividad, en términos de mejora de la supervivencia, de la esperanza y calidad de vida, y también su eficiencia (1) (16) (31).

En los últimos años, la evidencia científica ha demostrado que el cribado primario de CCU con una prueba VPH-AR tiene mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones premalignas (43). Actualmente, las pruebas basadas en la detección de ADN viral son la prueba de elección para el cribado (24). Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado pruebas de detección basadas en ARNm, que podrían constituir una alternativa a las anteriores.

Basándose en el estado de desarrollo de la tecnología y sus indicaciones y contraindicaciones actuales, el equipo elaborador del informe determinó la necesidad de responder a las siguientes preguntas de investigación:

Pregunta de Investigación	
Descripción	Alcance
Población	Mujeres asintomáticas con edades comprendidas entre 25 y 65 años (entre 25-30 años sólo si en la citología existe sospecha de lesión cervical)
Intervención	Prueba de detección ARNm del VPH (excluida autotoma)
Comparación	Prueba de detección ADN de VPH (excluida autotoma)
Resultados	Resultados de eficacia diagnóstica: • Sensibilidad y especificidad comparadas. • Tasa de falsos negativos (FN) • Disminución de la tasa de lesiones HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ a los 5 años tras una prueba de cribado negativa. Resultados de seguridad: • Sobrediagnóstico (tasa de falsos positivos [FP]) Resultados de coste-efectividad

4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda de documentos para su adaptación

Como paso previo a la elaboración de este informe se realizó una búsqueda de documentos secundarios como GPC, informes de ETS (Evaluación de tecnologías sanitarias) y documentos de sociedades científicas que pudiesen incluir el cribado mediante ARNm/VPH-AR para valorar su adaptación y si ésta no fuese posible como paso previo a la elaboración de las preguntas de investigación y para identificar con claridad el contexto de uso de esta tecnología en el cribado del CCU.

La estrategia de búsqueda y el resultado de la misma se describen en el anexo 1.1 en la que se incluyen, además, documentos identificados por los autores de este informe. En este proceso de búsqueda se identificaron 20 documentos.

Se excluyeron 11 documentos; en 9 no se hacía referencia a las pruebas de detección de ARNm/VPH-AR, en 1 el comparador no eran las pruebas de ADN/VPH-AR y, en el último, no había información específica de las pruebas de ARNm/VPH-AR.

De los documentos identificados, 9 incluyen referencias a la tecnología objeto del presente informe, los que se comentan a continuación:

- **El informe elaborado por Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, Avalia-t (2010) (44)** concluye que los métodos de detección del ARNm/VPH-AR no se pueden considerar como prueba primaria para el cribado debido a la baja sensibilidad observada en algunos estudios, aunque se reconoce que la evidencia disponible en el momento de la elaboración del informe era insuficiente y se instaba a la realización de ensayos clínicos para evaluar la efectividad de estas pruebas comparadas con las empleadas entonces. A pesar de las conclusiones, es relevante destacar que ya hace más de 13 años, las pruebas de ARNm/VPH-AR fueron objeto de evaluación para una agencia evaluadora de RedETS. En aquel momento se evaluó la efectividad de las pruebas derivadas de ARNm como prueba diagnóstica en el cribado del CCU, en comparación con pruebas derivadas de ADN.
- **La guía de cribado elaborada por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia-AEPCC (2014) (1)** indica que no existe evidencia de calidad suficiente para la recomendación de empleo en

los programas de cribado de las pruebas de ARNm/VPH-AR para la identificación de los genes virales E6 y E7. **Su actualización en 2022** (2) indica en sus recomendaciones que el cribado se haga preferentemente con la prueba de VPH-AR utilizando métodos de detección previamente validados. No se especifica una preferencia por un método específico.

- **El manual para gerentes de programas de salud publicado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2016)** (45) menciona las pruebas APTIMA® y Arbor Vita® y describe su autorización y la posibilidad de uso como prueba de cribado del CCU. También refiere cifras de sensibilidad y especificidad para la primera de ellas, pero no hace ninguna recomendación específica respecto a su uso como prueba de cribado, simplemente se describe entre las alternativas posibles a la citología y a las pruebas basadas en ADN.
- Se ha identificado también un informe de evaluación de la **Agencia Canadiense de Evaluación de fármacos y tecnología sanitaria (CADTH) de 2019** y sus recomendaciones (15). Entre sus recomendaciones se incluye la adopción de programas poblacionales de cribado sin preferencia por un tipo específico de prueba, que si alguna autoridad sanitaria decide reemplazar la citología con pruebas basadas en VPH como prueba principal se haga con pruebas con capacidad de genotipado y en plazos adecuados. También se recomienda una reevaluación del cambio a la prueba basada en el VPH como la prueba principal para el cribado programado de CCU en función de los posibles cambios en las características de la prueba, la evidencia emergente sobre los resultados clínicos a largo plazo, la evolución de las pruebas de clasificación y las tasas de vacunación.
- El documento de la **American Cancer Society (ACS) (2021)** (46) no especifica ni menciona las pruebas basadas en ARNm y advierte que algunas pruebas de VPH-AR sólo están autorizadas por la FDA como una parte de un co-test unido a citología.
- El documento del **Programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix de Osakidetza** (3) en su actualización de **2022** (versión 2) indica la realización de las pruebas basadas en la detección de VPH-AR genotipado sin precisar el tipo de prueba.
- **En 2021 la OMS actualizó su guía para cribado y tratamiento del cáncer de cérvix** incluyendo recomendaciones sobre el uso de pruebas de ARNm/VPH-AR (24). Esta actualización solamente presentaba recomendaciones sobre el uso de pruebas de ARNm y todas ellas son condicionales basadas en evidencia de bajo nivel de certeza; las recomendaciones y afirmaciones principales son:

- La detección del VPH mediante ARNm es un método alternativo a las pruebas de ADN/VPH-AR para la detección del virus.
- La detección del VPH mediante ARNm podría ser más específica que la detección del ADN viral del VPH.
- En la población general de mujeres, las pruebas de ADN/VPH-AR son las pruebas de detección recomendada, pero también se puede utilizar las pruebas de ARNm/VPH-AR, aunque la adopción de estas últimas implica tener la capacidad para poder realizar cribado de seguimiento a intervalos de 5 años.
- No se hizo ninguna recomendación para el uso de las pruebas ARNm /VPH-AR en mujeres que conviven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) porque no se halló evidencia sobre el uso de las pruebas ARNm /VPH-AR aplicable a esta población.
- El **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)** presentó una actualización de su GPC sobre cribado de CCU en abril de **2021 - reafirmado en abril de 2023** (47). En ella se hace una recomendación de nivel A (alta certeza de beneficio) sobre el cribado con pruebas de detección de VPH-AR, aunque su indicación solo refiere que se emplee cualquier prueba que cuente con la aprobación de la FDA.

El resumen de la información esencial se muestra en la tabla 2:

Tabla 2. Resumen de la búsqueda de documentos para su adaptación			
Documento	Fuente, autor	Año	Recomendaciones, comentarios
Detección de los oncogenes VPH E6/E7 para el diagnóstico precoz de cáncer de cuello de útero	AVALIA-T	2010	No se recomienda, evidencia insuficiente.
Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España	AEPCC	2014	No hay evidencia para recomendar las pruebas de ARNm para la identificación de los genes virales E6 y E7
Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado	AEPCC	2022	Se recomienda el uso de pruebas de VPH como forma preferente de cribado. No se especifica ninguna preferencia entre las pruebas disponibles

Tabla 2. Resumen de la búsqueda de documentos para su adaptación			
Documento	Fuente, autor	Año	Recomendaciones, comentarios
Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino	OPS	2016	Se constata la existencia de pruebas ARNm específicas y la posibilidad de su uso y su potencial como alternativa a la citología en medio líquido
HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening	CADTH	2019	Se recomienda la adopción de pruebas basadas en VPH con capacidad de genotipado, sin preferencia por ningún tipo de prueba
Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer	American Cancer Society	2021	No hay recomendación específica
Guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: Use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV)	OMS	2021	Se afirma que las pruebas de detección de ARNm / VPH-AR son una alternativa a las pruebas basadas en ADN, siendo ésta la prueba recomendada, aunque la prueba de ARNm podría ser más específico.
Programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix. Versión 2.	Osakidetza	2022	Se indica la realización de pruebas basadas en la detección de VPH-AR sin preferencia por ningún tipo de prueba
Updated Cervical Cancer Screening Guidelines 2021	ACOG	2023	Se recomienda el uso de pruebas de detección de VPH-AR con cualquier prueba aprobada por la FDA

Como puede observarse, no existen recomendaciones fuertes y específicas. Solamente el informe de la OMS 2021 indica una posible similitud de las pruebas de ARNm/VPH-AR con las pruebas basadas en la detección de ADN. Por tanto, no fue posible la adaptación de ninguno de estos informes haciendo necesaria la elaboración de un informe de “novo”

4.2. Resultados de las revisiones sistemáticas (RS) y Ensayos clínicos (EC)

4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios

El proceso de búsqueda bibliográfica y el resultado fue estructurado por tipos de publicaciones de manera que se identificaron, seleccionaron y evaluaron secuencialmente revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Este proceso se desarrolló como ha sido descrito en el apartado 3.1.

Finalmente se identificaron 10 RS y 30 EC y estudios de evaluación de precisión diagnóstica. La descripción de la estrategia de búsqueda empleada y los resultados obtenidos se muestran en los anexos 1.2 y 1.3.

Tras el proceso de selección se decidió que la RS de Arbyn et al. 2022 (48) constituía la mejor evidencia disponible para la resolución de las preguntas relacionadas con la eficacia diagnóstica comparada de las dos técnicas. Esta revisión fue evaluada como utilizable y con bajo riesgo de sesgo, utilizando los criterios definidos por Frank R, et al (37). Todos los ítems propuestos por los autores fueron valorados como presentes y suficientes en la evaluación realizada para la elaboración del presente informe (anexo 3.1). Además, es la última publicación de un grupo centrado en la evaluación de las pruebas objeto de este informe, que han servido de base a varias de las publicaciones y recomendaciones recogidas en la revisión de contexto y antecedentes descrita en el apartado 4.1.

No obstante, una de las limitaciones encontradas por los autores de este informe fue que la revisión seleccionada incluyó dos trabajos -Coquillard et al. y Wang et al. (49,50)- cuyas muestras de estudio presentaban una proporción de mujeres con resultado positivo a las pruebas muy superiores al resto (datos mostrados en el anexo 2). Este hecho pone en evidencia que las muestras incluidas no provenían de cribados poblacionales, sino de muestras ad hoc seleccionadas para la evaluación de la eficacia de la prueba diagnóstica. Por esta razón para el presente informe se decidió replicar el metaanálisis de Arbyn et al. (48) excluyendo los datos ofrecidos por esos dos trabajos.

Además, en la búsqueda realizada por el grupo elaborador de este informe para estudios primarios, se identificó un ensayo clínico White et al (51), en proceso de publicación, aunque ya indexado en Medline, que por su reciente publicación no se incluyó en la RS seleccionada (Arbyn et al, 2022).

Este trabajo fue evaluado utilizando la herramienta QUADAS (38). Se consideró que presentaba bajo riesgo de sesgo y alta aplicabilidad. El resu-

men de la valoración se muestra en el anexo 3.2. Por estas razones los datos aportados en este trabajo fueron incluidos en el metaanálisis realizado para la elaboración de este informe.

Los trabajos finalmente incluidos en el presente metaanálisis, con una descripción sucinta de sus características, así como del riesgo de sesgo de cada uno de ellos se muestran en la tabla 3:

Tabla 3. Estudios incluidos en el metaanálisis						
Estudio año	Pacientes (n) Edad (años) Rango	Prueba ARN Prueba ADN	Frecuencia de resultados positivos en la prueba de ARNm (*) (%)	Diseño	Muestreo	Riesgo de sesgo (**)
Wu 2010	2098 25-59	APTIMA HC2	1,35	Estudio transversal	Programa de cribado	BAJO
Hovland 2010	343 25-60	Pretech- proofer GP5+/6+	5,11	Estudio transversal	Consulta a demanda	MODERADO
Monson- go 2010	4429 20-65	APTIMA HC2	2,28	Estudio transversal	Programa de cribado	BAJO
Ratnam 2011	1373 >= 15	APTIMA HC2	0,51	Estudio transversal	Cribado a demanda	BAJO
Cuzick 2013	6000 20-66	APTIMA HC2	0,67	Estudio transversal	Programa de cribado	BAJO
Heideman 2013	903 20-66	APTIMA GP5+/6+	7,4	Caso control	Cohorte de un programa de cribado	BAJO
Nieves 2013	2049 29-60	APTIMA HC2	1,95	Estudio trans- versal	Programa de cribado	BAJO
Cuzick 2013	6000 2069	APTIMA HC2	0,70	Estudio trans- versal	Programa de cribado	BAJO
Ifner 2015	10040 30-60	APTIMA HC2	1,19	Estudio trans- versal	Programa de cribado	MODERADO
Cook 2017	3473 25-65	APTIMA HC2	1,44	Cohorte anidada en un ensayo clínico	Programa de cribado	BAJO
White 2023	10150 25-60	APTIMA HC2	2,59	Estudio trans- versal	Programa de cribado	BAJO
(*) La proporción de resultados positivos a las pruebas de ADN son semejantes.						
(**) Valoradas mediante la herramienta QUADAS-2.						

4.2.2. Resultados en eficacia diagnóstica

Para la obtención de los resultados sobre la eficacia diagnóstica y seguridad se realizó un metanálisis actualizando la información disponible tras la revisión de Arbyn et al. 2022 (48) incluyendo los datos aportados en la publicación de White et al. (51) y excluyendo los datos de los ensayos de Coquillard et al. (49) y Wang et al. (50) (incluidos en la RS de Arbyn 2022).

Este metaanálisis se realizó replicando los procedimientos de cálculo utilizados por Arbyn et al. (48) para los cálculos de sensibilidad y especificidad y curvas s-ROC y con análisis convencionales para las estimaciones de las tasas de FP y FN.

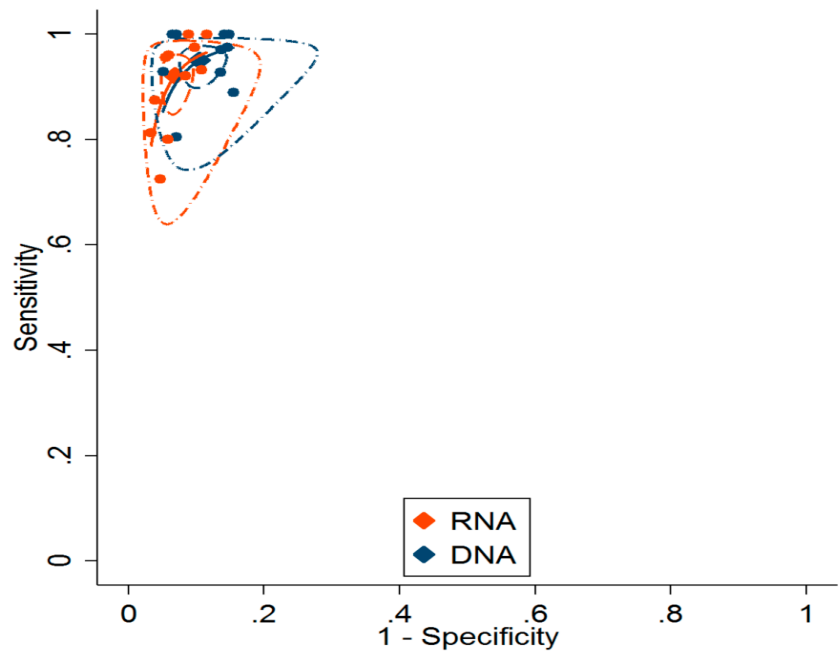
Como cuantificación de eficacia relativa de la sensibilidad y especificidad se calcularon las razones entre las estimaciones agrupadas de sensibilidad y especificidad para cada una de las pruebas, así como sus diferencias, con los intervalos de confianza (IC) respectivos.

Para el cálculo de la sensibilidad y la especificidad se incluyeron 11 estudios transversales con un total de 41.764 mujeres (tabla 3). La calidad de la evidencia en ambos casos resultó moderada por problemas en la inconsistencia de los resultados pues el test de homogeneidad para los estimadores de la prueba de ARNm es muy significativo ($p<0.001$) y los valores de I² son 27.6 y 92.1 para la sensibilidad y especificidad respectivamente.

En la tabla 4 se muestran los resultados de la sensibilidad y especificidad agrupadas para cada una de las pruebas:

Tabla 4. Resultados agrupados de eficacia diagnóstica (11 ensayos)				
	Sensibilidad		Especificidad	
	Media	IC95%	Media	IC95%
Prueba de ARNm/VPH-AR	0,92	[0,88 - 0,95]	0,93	[0,91 - 0,95]
Prueba de ADN/VPH-AR	0,95	[0,92 - 0,97]	0,89	[0,87 - 0,92]
Razón	0,97	[0,94 - 1,00]	1,04	[1,03 - 1,05]
Diferencia	-0,03	[-0,06 - 0,00]	0,04	[0,02 - 0,06]

La estimación de las curvas s-ROC(*) de ambas pruebas se muestran en la figura 1:



El análisis fue realizado con las librería *metadta* de Stata (*).

Los resultados del análisis para los desenlaces relacionados con la eficacia diagnóstica se muestran, con detalle, en el anexo 2 y en la tabla de perfil de la evidencia del anexo 4.

4.2.3. Resultados sobre las estimaciones.

Resultados falsos positivos (FP)
y falsos negativos (FN)

Dada la gran relevancia que en los programas de cribado tienen las tasas de resultados FP y FN (43) se estimaron también estas tasas y sus diferencias. Aunque, estrictamente, los FP son resultados más relacionados con la seguridad y los FN con la efectividad de la prueba, se ha preferido mostrarlos en este mismo apartado, a pesar de que en la formulación de la pregunta PICO se incluyan en distintas secciones de resultados.

Para ello se analizaron los mismos 11 estudios anteriores que incluían 695 pacientes para el cálculo de los FN y 41.764 para los FP. Con una certeza moderada en los resultados debido a problemas de inconsistencia principalmente, se muestran las tasas y sus diferencias en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados agrupados de las tasas de falsos positivos y falsos negativos (11 ensayos)				
TIPO DE PRUEBA	Tasa de FP		Tasa de FN	
	Media	IC95%	Media	IC95%
Prueba de ARNm/VPH-AR	0,82	[0,71 – 0,89]	0,0014	[0,0007 – 0,0027]
Prueba de ADN/VPH-AR	0,87	[0,79 – 0,92]	0,0006	[0,0002 – 0,0015]
Diferencia	-0,03	[-0,05 ; -0,02]	0,0005	[-0,0002 ; 0,0011]

En este metanálisis, los resultados para de la **tasa de FP** fueron 0,82 [IC_{95%}; 0,71 - 0,89] para la prueba de ARNm, con un resultado del test de homogeneidad de I²=95%, p<0,01 y 0,87 [IC_{95%}; 0,79 - 0,92] para la prueba de ADN, siendo el resultado del análisis de homogeneidad I²=97%, p<0,01. La **diferencia en la tasa de FP** entre ambas pruebas (ARNm vs ADN) fue de -0,03 [IC 95%; -0,05; -0,02], con un resultado del test de homogeneidad I²=13%, p= 0,32.

La **tasa de FN**, para la prueba de ARNm fue de 0,0014 [IC_{95%} 0,0007 – 0,0027] con un resultado del test de homogeneidad I²=56%, p= 0,01 y para la prueba de ADN 0,0006 [IC_{95%} 0,0002 – 0,0015], con un resultado del test de homogeneidad I²=55%, p= 0,01. La **diferencia en la tasa de FN** entre ambas pruebas (ARNm vs ADN) fue de 0,0005 [IC_{95%}; -0,0002; 0,0011], con un resultado del análisis de homogeneidad I²=40%, p= 0,08.

Los resultados de esta sección y los de la sección anterior se muestran en formato de tabla de resumen de la evidencia (GRADE) en la tabla 1 del anexo 4.

4.2.4. Diferencia en las tasas de lesiones HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ a los 5 años tras una prueba de cribado negativa.

Para el **estudio del efecto comparado de ambas pruebas, sobre la aparición de lesiones HSIL/CIN2+ a los 5 años de seguimiento tras una prueba negativa**, no se identificó evidencia de calidad suficiente, por tanto, no se fue posible mostrar resultados en este informe.

Para el estudio del **efecto comparado de ambas pruebas, sobre la aparición de lesiones HSIL/ CIN3+ a los 5 años de seguimiento tras una prueba negativa**, se utilizó la evidencia proporcionada por 2 de los 3 estudios incluidos para este objetivo en la revisión de Arbyn et al. 2022 (48) high-risk human papillomavirus (HPV, puesto que no fue posible identificar otros trabajos adicionales, no incluidos en esa publicación. El trabajo de White et al (2023) limitó el seguimiento de las pacientes a 3 años por lo que, también, fue excluido.

Por lo tanto, solo los estudios de Ifner et al. 2019 y Strang et al. 2021 fueron incluidos para la elaboración de resultados del presente informe.

El estudio de Zorzi et al. 2020, incluido en el metanálisis de Arbyn et al. 2022 fue excluido en este informe porque se elaboró analizando los datos de dos cohortes expuestas cada una de ellas a uno de las pruebas y no con muestras de pacientes que recibían ambas pruebas. Esta idea fue objeto de un análisis de sensibilidad en la RS seleccionada y en esa misma línea los autores de este informe decidieron que el estimador de efecto sería más estable excluyendo el trabajo de Zorzi 2020 (52) puesto que se disminuía el riesgo de sesgo y la posible heterogeneidad.

La razón de incidencias acumuladas a 5 años de lesiones CIN3+ entre las pacientes que mostraban resultados negativos a cada una de las pruebas en el momento de iniciar el seguimiento fue $RR=1,26$ [IC95% 0,39 - 6,65]. El gráfico mostrado a continuación, tomado del trabajo de Arbyn et al., muestra las tasas respectivas de cada uno de las pruebas y la razón de ambas.

Figura 2. Razón éntre las tasas acumuladas de detección de lesiones CIN3+ a 5 años de seguimiento.

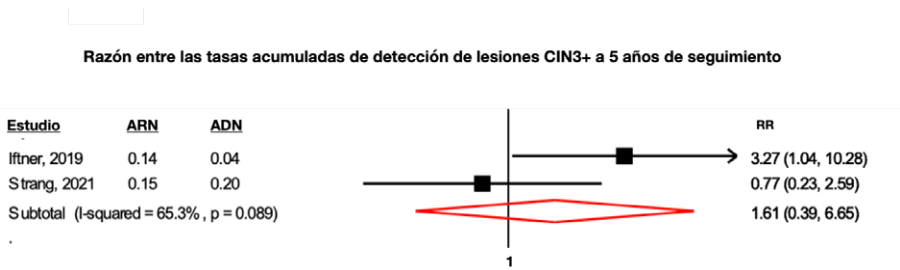


Gráfico tomado del material suplementario de la revisión Arbyn et al.

La tabla de perfil de la evidencia de este desenlace se muestra en el anexo 4, tabla 2, aunque los resultados solo incluyen estimaciones relativas, puesto que las publicaciones originales de los ensayos no mostraron las frecuencias relativas que fueron requeridas directamente a los autores por Arbyn et al. La certeza de estos resultados es baja por problemas detectados en los riesgos de sesgo, inconsistencia e imprecisión.

5. Perspectiva de costes

5.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Como resultado de las búsquedas realizadas se seleccionaron un total de 5 estudios de evaluación económica. Dos de los estudios, Weston et al. 2020 (19) y Dombrowski et al. 2022 (53), fueron seleccionados a partir de la búsqueda sistemática realizada. El estudio de Weston et al. 2021 (54) fue identificado a partir de referencias cruzadas, el estudio de Ibañez et al. 2021(20) fue identificado por los autores del informe a través de búsqueda en literatura gris cuando se elaboró el protocolo y el estudio de Figueredo et al. 2023 (21) fue aportado por uno de los autores clínicos del informe.

En todos ellos, la evaluación económica llevada a cabo fue un análisis coste consecuencia (ACC), no se han encontrado estudios de coste-efectividad.

5.2. Características y selección de los estudios

5.2.1. Selección de los estudios

De los 5 estudios incluidos, 4 se realizaron en Europa (Reino Unido, España, Francia y Portugal) (19) (20) (53) (21) y uno de ellos en Canadá (54).

Todos realizaron un ACC de las técnicas de detección del ARNm/VPH-AR como prueba de cribado de CCU comparada con las técnicas de detección del ADNm/VPH-AR. Estos estudios a diferencia de los de coste-efectividad muestran tanto los costes como los resultados de los programas y analizan comparativamente las alternativas, pero se muestran de forma desagregada sin evaluar el resultado final de beneficio neto ni de coste-efectividad, dejando en manos del usuario del análisis, la asignación de ponderaciones a los distintos resultados de los programas.

Los resultados se obtuvieron mediante modelos de simulación tipo árbol de decisión.

Las características de las mujeres definidas en el modelo de cada uno de los 5 estudios encontrados y el lugar de origen de la población estudiada se muestran en la tabla 6:

Tabla 6. Población definida en los estudios de evaluación económica				
Estudio y año	País	Población	Horizonte temporal	Tasa de descuento aplicada
Weston, 2020 (19)	Reino Unido	Mujeres asintomáticas incluidas en el cribado de CCU entre 25 y 65 años	3 años	3.5%
Weston, 2021 (54)	Canadá	Mujeres asintomáticas incluidas en el cribado de CCU entre 30 y 65 años	3 años	1.5%
Ibañez, 2021 (20)	España	Mujeres asintomáticas incluidas en el cribado de CCU entre 35 y 65 años	El periodo comprendido desde la realización de la primera prueba de cribado hasta la primera colposcopia	IPC*
Dombrowski, 2022 (53)	Francia	Mujeres asintomáticas incluidas en el cribado de CCU entre 25 y 65 años	2 años	4%
Figueiredo, 2023 (21)	Portugal	Mujeres asintomáticas incluidas en el cribado de CCU entre 25 y 60 años	2 años	4%

* Todos los costes incluidos en el modelo se expresaron en € para el año 2019, actualizándose los costes obtenidos de la literatura en base al índice general de precios al consumo español.

La perspectiva de los costes estudiados fue en todos los artículos encontrados la del sistema sanitario público de cada país.

En todos los estudios se realizaron análisis **de incertidumbre** para probar la solidez de los resultados y todos los estudios tuvieron conflicto de interés debido a la fuente de financiación (fueron financiados por la compañía comercializadora de la prueba de ARNm utilizada en los mismos: Hologic, Inc., San Diego, EE. UU.). En cuanto a la filiación de los autores, en más de la mitad de los estudios declararon tener conflicto de interés.

Tras la lectura a texto completo, se excluyeron los estudios de Weston et al. 2020 y Weston et al. 2021 por existir uno más actualizado y con la misma metodología y que incluía población europea. El estudio de Figueiredo et al. (2023) fue excluido debido a la menor calidad metodológica observada, principalmente porque el análisis de sensibilidad realizado fue menos exhaustivo en comparación con los estudios previos y con el llevado a cabo por Dombrowski et al. (2022) (anexo 1.3.7).

Finalmente fueron seleccionados 2 estudios: El de Dombrowski et al 2022 (53) y el de Ibañez et al 2021(20).

Los dos estudios mostraron una calidad aceptable según el estándar propuesto por la colaboración CASPe (Critical Appraisal Skills Programme) (anexo 3.3). No obstante, hay que reseñar que Dombrowski et al 2022,

(53) realizaron análisis de incertidumbre probabilístico y determinístico y en el estudio de Ibañez 2021et al (20) sólo se realizó un análisis de sensibilidad univariado.

El estudio de Ibañez et al. (20), realizado en España, presentó una menor calidad metodológica, principalmente debido a un análisis de sensibilidad menos exhaustivo. Sin embargo, sus resultados demostraron ser robustos y fue incluido en la revisión por su aportación en cuanto a validez externa.

5.2.2. Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se recogen en la tabla 7:

Tabla 7. Características de los estudios incluidos en la evaluación económica							
Primer autor y año	País	Diseño	Modelo	Intervención y comparador	Conflicto de interés	Financiador	Calidad
Ibañez, 2021	España	ACC	Árbol de decisión	Aptima vs HC2 Aptima vs Cobas 4800	Si	Hologic	Modera- da
Dombrowski, 2022	Francia	ACC	Árbol de decisión	Aptima vs Cobas 4800	No*	Hologic	Alta

*Aunque el empleador de los autores recibe subvenciones de Hologic

El estudio de **Dombrowski et al., de 2022 (53)**, fue realizado en Francia para evaluar el impacto en los costes, el número de pruebas de VPH-AR, citologías y colposcopias del uso de una prueba de detección de ARNm/VPH-AR en comparación con una prueba de detección de ADN/HPV-AR, en una cohorte hipotética de mujeres usando el algoritmo de detección precoz de CCU propuesto en Francia.

En el programa nacional francés, el cribado de **CCU en las mujeres asintomáticas de 25 a 29 años** se lleva a cabo mediante citología cada 3 años y sólo si el resultado de la citología es anormal (células escamosas atípicas de significado indeterminado- ASCUS- o células glandulares atípicas - ACG- o peor) se les realiza una prueba refleja del VPH y las mujeres con resultados positivos de VPH son remitidas a colposcopia. Las mujeres con un resultado negativo del VPH regresan al control de rutina. Las mujeres con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), células escamosas atípicas sin poder excluir HSIL(ASC-H), HSIL, adenocarcinoma in situ (AIS) o resultados de citología de carcinoma se derivan directamente a colposcopia.

Las mujeres asintomáticas de 30 a 65 años se someten a un cribado primario de VPH cada 5 años y si el resultado de la prueba VPH es positi-

vo se les realiza una prueba de citología reflex. Las mujeres con resultados anormales de citología reflex (ASCUS, LSIL, ASC-H, ACG, HSIL o AIS) se derivan a colposcopia y las mujeres con resultados de citología reflex normal son citadas al cabo de un año para realizar pruebas de seguimiento del VPH. Las mujeres regresan al cribado de rutina si los resultados obtenidos en este control al año son normales (prueba del VPH o citología).

En el momento de realizar este estudio, Francia no disponía de una base de datos nacional ni de datos de la población sometida a cribado ni de los resultados del programa nacional de cribado de CCU. Para estimar la cohorte de mujeres sometidas a cribado en un año, se tomó la población de mujeres de 25 a 65 años del Informe anual de datos de 2020 del Instituto Nacional de Estadística y Estudios Económicos de Francia. Por tanto, al no disponer de información publicada sobre las tasas de participación del programa de cribado francés, se utilizó la tasa de cribado individual de las citologías cervicales trienales que era del 59%.

Se realizó un análisis de costes y consecuencias (ACC) utilizando un árbol de decisión que modela los algoritmos de cribado para Francia utilizando datos de la población y costes franceses y, para el porcentaje de positividad del VPH, datos del estudio danés HORIZON que muestra el impacto potencial a corto plazo sobre los costes y el uso de recursos. Adaptado de un análisis del cribado primario del VPH en Inglaterra (Weston 2020) (20), el modelo sigue a una cohorte hipotética (N= 2.168.806) de mujeres entre 25 y 65 años desde el cribado inicial durante dos años, a través de visitas de control y salidas al alta hasta el control de rutina, colposcopia o pérdida de seguimiento. La estructura utilizada en el modelo es la misma para los brazos de ARNm y ADN.

Se asumió que los costes de las pruebas de ARNm y ADN eran los mismos ya que no hay datos publicados que sugieran lo contrario, que tienen el mismo nivel de automatización y que no había diferencias en el diagnóstico mediante colposcopia y el tratamiento de los verdaderos positivos (VP) en los dos brazos (ARNm y ADN) debido a que ambas pruebas muestran una sensibilidad similar. Por lo tanto, no hubo necesidad de modelar la progresión a largo plazo ni de la enfermedad ni de los resultados.

En el modelo se incluyeron los costes de las pruebas VPH-AR, los costes de las citologías y el de las colposcopias con o sin biopsia. Los costes del tratamiento no se incluyeron en el modelo debido a las sensibilidades similares, se asumió que el número de colposcopias positivas y de tratamientos también sería similar.

Los costes se tomaron de fuentes publicadas y fueron confirmados por un grupo de expertos multidisciplinar y los desenlaces fueron los costes totales y el número total de colposcopias, pruebas de VPH-AR y citología evitadas.

El estudio de Ibáñez et al. de 2021, (20)2019 fue realizado en España con el objetivo de estimar los costes totales de utilizar un prueba de detección de

ARNm como prueba de cribado de CCU frente a una prueba de detección de ADN en mujeres de 35 a 65 años.

Se diseñó un modelo basado en árbol de decisión para estimar el coste desde la prueba primaria en el cribado de CCU hasta la primera colposcopia basándose en las recomendaciones europeas y las guías españolas de cribado de CCU.

Se consideraron dos subgrupos para estimar los costes asociados al cribado en España de CCU para toda la población de mujeres cubiertas por el programa de cribado, incluida la primera colposcopia.

El análisis inicial, definido como caso base, se realizó en mujeres de 35 a 65 años, donde el cribado primario se realizó con la prueba del VPH. Un análisis alternativo (caso alternativo) consideró el subgrupo de mujeres de 25 a 34 años, donde el cribado primario se realiza con citología en base líquida.

En el modelo se compararon dos escenarios diferentes: escenario 1, Aptima HPV (ARNm) versus HC2; y escenario 2, Aptima HPV (ARNm) versus Cobas 4800.

Las cifras de las diferentes poblaciones se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística para 2018. Se supuso que todas las mujeres de la población objetivo serían invitadas a participar en el programa de cribado de CCU. De acuerdo con el estudio AFRODITA realizado en España (55), se consideró que el 70% de las mujeres invitadas asistirían a su cita de detección. Por tanto, la población final evaluada en el modelo estuvo compuesta por 7.263.529 mujeres españolas de 35 a 65 años y 1.947.925 mujeres de 25 a 34 años, asumiendo que todas ellas eran asintomáticas.

Como el análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español, solo se incluyeron los costes directos de atención médica, que comprenden los costes de la prueba de detección de VPH y los de las pruebas de diagnóstico (citología en base líquida, colposcopia y costes de biopsia). Los costes unitarios se obtuvieron de la literatura científica disponible o de información pública regional y de una base de datos nacional de costes.

Por tanto, se calculó el coste total (€, 2019) del cribado de CCU con Aptima HPV o pruebas de ADN (HC2 y Cobas 4800), incluyendo pruebas de VPH, citologías en base líquida y colposcopias, para una población de 7.263.529 mujeres de 35 a 65 años.

Los datos clínicos se obtuvieron de la evidencia científica localizada en una revisión de la literatura, (realizada por los autores del estudio) priorizando el uso de datos de estudios de comparación directa entre las pruebas de detección de VPH evaluadas. Toda la información empleada en el análisis, así como la estructura del modelo fue validada por un panel multidisciplinar de expertos.

5.3. Resultados

5.3.1. Estudio de Dombrowski et al., de 2022

Se estimó que el uso de una prueba de ARNm/ VPH-AR en lugar de una prueba de ADN /VPH-AR supondría un ahorro de 6,5 millones € en dos años para una cohorte de 2.168.806 de mujeres de entre 25 y 65 años que participan en el cribado de CCU en Francia.

El coste total del uso de la prueba de ARNm/VPH-AR fue de 137 millones € en comparación con los 143 millones € de la prueba de ADN / VPH-AR.

Se podrían eliminar pruebas y procedimientos innecesarios utilizando una prueba de ARNm / VPH-AR frente a una de ADN/ VPH-AR: 47.795 colposcopias, 38.666 pruebas del VPH y 121.670 pruebas citológicas.

La incertidumbre se exploró con análisis de sensibilidad determinista y un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP). Estos análisis parecen indicar resultados sólidos variando todos los parámetros de entrada al modelo (anexo 6).

5.3.2. Estudio de Ibañez et al., de 2021

Los **resultados en mujeres de 25 a 34 años** y considerando los costes hasta la primera colposcopia (con una cobertura del 70% del programa de cribado de CCU), cuando se utilizó Aptima HPV vs HC2 o Cobas 4800 fueron:

- Reducción total de 158.105 colposcopias (reducción del 38%) y de 290.541 citologías (reducción del 10%) en comparación con HC2 y 154.193 colposcopias (reducción del 36%) y 355.913 citologías (reducción del 12%) frente a Cobas 4800.
- El coste total hasta la primera colposcopia incluida después de la implementación del programa de cribado de CCU con Aptima HPV ahorra hasta 41.121.564 € en comparación con HC2 y 42.472.579 € frente a Cobas 4800.

Los **resultados en mujeres de 35 a 65 años** (suponiendo 70% de cobertura del programa de cribado de CCU) cuando se utilizó Aptima HPV vs HC2 o Cobas 4800 como prueba principal fueron:

- Reducción de las muestras de citología en base líquida de 290.541 (disminución del 35%) con HC2 y 355.913 con Cobas 4800 (disminución del 40%).
- Además, el uso de Aptima HPV evitó 151.699 colposcopias (reduc-

ción del 47%) en comparación con HC2 y 151.165 (reducción del 47%) en comparación con Cobas 4800.

- El **coste total** del programa de cribado del CCU, incluida la realización de la primera colposcopia, fue de 282.747.877 € con Aptima HPV, 322.587.588 € con HC2 y 324.614.490 € con Cobas 4800. Por tanto, el ahorro derivado del uso de la prueba de ARNm VPH-AR frente a las pruebas de ADN/VPH-AR (HC2 o Cobas 4800) osciló entre 39,8 millones € con HC2 y 41,9 millones € con Cobas 4800.

Tabla 8. Resultados primarios y secundarios en mujeres entre 35 y 65 años: Costes totales, número de colposcopias y citologías requeridas en un programa de cribado de CCU utilizando una prueba de detección de ARNm (APTIMA) o ADN (HC2 o Cobas 4800)			
	Coste total (€)	Colposcopias	Citologías
ARNm (Aptima HPV)	282.747.877	169.476	544.765
ADN HC2	322.587.588	321.175	835.306
ADN COBAS 4800	324.614.490	320.641	900.678
Diferencia Aptima vs HC2	-39.839.711	-151.699	-290.541
Diferencia Aptima vs Cobas 4800	-41.866.613	-151.165	-355.913

El análisis de sensibilidad unidireccional para incorporar la incertidumbre y observar el efecto de las modificaciones mostró robustez en los resultados. Los resultados se muestran en el anexo 6.

6. Discusión

La evidencia recopilada se ha limitado al estudio de las pruebas diagnósticas objeto de este informe en mujeres sanas participantes en programas poblacionales de cribado de CCU. Cómo ya se comentaba en textos anteriores a nuestra revisión, como prueba de cribado primario y en muestras tomadas por el profesional sanitario, la detección de ARNm de los oncogenes virales E6/E7 ha demostrado de forma transversal, una sensibilidad para la detección de HSIL/CIN2+ o HSIL/CIN3+ equiparable a las pruebas que detectan ADN y una mayor especificidad (2) (48).

Las pruebas de ARNm/VPH-AR clínicamente validadas son relativamente nuevas comparadas con la prueba de ADN/VPH-AR HC2® y se ha tardado más tiempo en establecer la seguridad de los intervalos de cribado que son resultado del análisis de los valores predictivos negativos (VPN) en estudios longitudinales. En este sentido, en el año 2021, la OMS manifestó (56) que la evidencia existente sobre la sensibilidad y la especificidad longitudinales de las pruebas ARNm/VPH-AR muestra que resultados negativos en estas últimas pruebas, pueden tener una mayor incidencia posterior de HSIL/CIN3+ comparada con los resultados negativos tras pruebas de ADN/VPH-AR (8-12% mayor incidencia relativa de cáncer de cuello de útero; 6-8% más de mortalidad por cáncer de cuello de útero), especialmente en intervalos de cribado más largos (más de 5 años). En contraposición a esto, el uso de pruebas ARNm/VPH-AR puede conllevar entre un 27-33% menos de tratamientos de lesiones precancerosas y una disminución de los costes entre 6-10%. Si bien, todos estos datos deben interpretarse con cautela puesto, que los resultados son inconsistentes entre los estudios analizados (evidencia de baja certeza) y se basaron en un modelo matemático con datos procedentes de estos estudios (24).

Posteriormente una revisión sistemática y metanálisis, publicada en 2022 (48), comparó la sensibilidad longitudinal y la detección relativa de HSIL/CIN 3+, entre las pruebas ADN/VPH-AR y Aptima (ARNm/VPH-AR). Sus autores concluyen que no existen pruebas que indiquen que Aptima® sea menos seguro en el cribado con intervalos de 5 años o más cortos. Sin embargo, los indicadores longitudinales de rendimiento relativo son imprecisos, heterogéneos y se basan en pocos estudios (48). De modo que la evidencia disponible acerca de la sensibilidad y especificidad longitudinales (a largo plazo) que permitan establecer unos intervalos de cribado seguros, es todavía heterogénea y basada en pocos estudios por lo que es poco consistente, tanto para pruebas basadas en ARNm/VPH-AR como para aquellas con ADN/VPH-AR, con la excepción de la prueba HC2, que cuenta con la mayoría de estudios de seguimiento (11-14,30,52,57-59).

La revisión sistemática y metanálisis realizados para la elaboración de este informe arroja resultados similares a la publicada en 2022 por Arbyn et al. (48).

No obstante, el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS) ha decidido recientemente ampliar a 5 años el intervalo de cribado en mujeres <50 años y por encima de 5 años en mujeres >50 años con todas las pruebas utilizadas, tanto las basadas en ADN/VPH-AR como en ARNm/VPH-AR, tras los resultados de un estudio de más de 1,34 millones de mujeres con cribado real y seguimiento de 2 rondas (6-10 años) unido a los resultados del prestigioso estudio ARTISTIC (12–15,31,58,64–67). Asimismo, el estudio FOCAL de Canadá ha demostrado la equivalencia de la prueba de ARNm/VPH-AR Aptima para el cribado de mujeres entre 25-65 años con la prueba de ADN/VPH-AR HC2 con un seguimiento de 10 años (30).

En esta línea está una comunicación científica presentada en el último congreso de Eurogin 2024 (68) que muestra los resultados de un estudio longitudinal con un seguimiento durante 8 años de 2.000 mujeres que tienen un cribado negativo con el test Aptima y en el que se observó un VPN del 99,9%, mostrando la seguridad del intervalo por encima de 5 años de cribado en la población de Madrid.

Hay mucha literatura sobre la heterogeneidad de las pruebas de VPH. El reciente estudio clínico aleatorizado longitudinal del Reino Unido ARTISTIC, mostró un 26% de falsos negativos en CCU durante la primera prueba con la prueba Digene Hybrid Capture® HPV DNA (HC2). Cinco de esas 6 muestras resultaron positivas con otras pruebas de HPV por PCR (63). Blatt et al (2015) (64) en un estudio retrospectivo de 526 casos de cáncer de cérvix, mostraron falsos negativos con HC2 en el 24,1% de los casos. Shiffman et al (2018) (65), en el estudio de cribado con cotest realizado con el mayor volumen de mujeres hasta ahora (1.208.710) observaron un 23,3% de falsos negativos en 1.137 casos de carcinomas de cérvix y un 16,2% de falsos negativos en 10.999 casos de HSIL/CIN3 o AIS con HC2.

Hay que señalar que no ha sido posible encontrar estudios que enfrenten la detección del VPH con ARNm y ADN para los desenlaces clínicos más relevantes, como son la diferencia en las tasas de CCU o la diferencia en mortalidad ni del sobretratamiento que podría derivarse de detectar un mayor número de falsos positivos.

Tampoco se han encontrado resultados clínicos relevantes cuando se compara la efectividad de dos pruebas ARNm para la identificación de E6/E7: NASBA HPV E6/E7 ARNm test y Aptima HPV E6/E7 ARNm test. vs LBC ASCUS y no con las pruebas de ADN. En la revisión sistemática de Koliopoulos et al. (23) se informa que “los tres estudios que comparan la citología en medio líquido frente a Aptima® muestran que esta última pareció tener una sensibilidad superior a la citología en medio líquido con

una especificidad similar, pero tampoco se ofrecen resultados en términos de efectividad para la población, hecho que es comentado en sus conclusiones que sugieren la necesidad de realizar estudios longitudinales para conocer el efecto de estas pruebas sobre la incidencia y mortalidad del CCU en las poblaciones sometidas a cribado con estas técnicas.

Ninguno de los estudios económicos analizados en este informe es de coste-efectividad, todos son análisis coste-consecuencia. En el estudio realizado en Reino Unido, los autores justifican este tipo de evaluación económica argumentando que, debido a la naturaleza de corto plazo de estas intervenciones, consideran, precisamente por esto, más apropiado para los tomadores de decisiones entender el impacto a corto plazo sobre las mujeres y los servicios. Por este motivo, la relación costo-efectividad incremental (ICER) no hubiese sido necesariamente la medida más adecuada.

La falta de datos de comparación directa sobre los resultados de las pruebas de ADN vs. ARNm hizo que todos los trabajos incluidos (20,53) para la evaluación de la efectividad en este informe utilizasen datos de ensayos realizados en otros países. Se desconoce, por tanto, el grado de semejanza de la población de estos ensayos con la de los estudios incluidos en este informe y en qué medida esto pudiera afectar a su validez externa. Si bien, en el estudio español se incluyeron en el modelo algunos datos procedentes de algún ensayo realizado en nuestro país.

Todos los estudios parecen demostrar resultados robustos en cuanto a reducción de costes y de pruebas adicionales (citologías en base líquida, repetición de pruebas VPH-AR, colposcopias) al realizar análisis de incertidumbre, si bien tanto el estudio francés como el realizado en Reino Unido son más completos (en el estudio realizado en España se lleva a cabo sólo un análisis de sensibilidad unidireccional).

El IC del 95% calculado a partir del análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) para la diferencia en los costes totales de la prueba de ARNm en comparación con la prueba de ADN no resultó significativo, oscilando entre -13.480.139€ y 1.342.275€ (donde un número negativo indica ahorro de costes con el ARNm).

También es esperable un impacto en la calidad de vida de las mujeres, ya que los resultados positivos y su posterior derivación a colposcopia pueden tener un impacto negativo en las pacientes. Si se utiliza una prueba más específica, la reducción de falsos positivos se derivaría en una reducción del estrés y la ansiedad en las mujeres asociados con pruebas innecesarias sin comprometer la detección de HSIL/CIN, dado que las pruebas de ARNm presentan una sensibilidad equiparable a las pruebas de ADN (19).

Implementar el uso de la prueba de ARNm, más específica pero igualmente sensible, puede generar menos resultados falsos positivos, reducir la citología reflex innecesaria y las derivaciones a colposcopia, así como la an-

siedad y el estrés que se experimentan mientras se esperan citas y resultados de pruebas innecesarios. Se reducirá el tiempo que los colposcopistas y el laboratorio dedican a pruebas y procedimientos innecesarios, liberando así recursos en el sistema de atención médica para abordar las necesidades de atención médica de las mujeres y mejorar la gestión de los pacientes.

Esta ventaja resulta fundamental en este momento de cambio del cribado basado en citología al cribado basado en la prueba de detección de VPH en el que se prevé un aumento del número de las colposcopias, al menos inicialmente. En el estudio realizado en la población francesa, el uso de pruebas de ADN en comparación con las pruebas de ARNm resultó en un 64% más de colposcopias (53). Los resultados de un programa piloto de detección cervical primaria del VPH inglés (69) mostraron un aumento del 80% en las colposcopias con prueba primaria del VPH y triage citológico en comparación con la detección con citología sola. El aumento previsto de colposcopias al cambiar al cribado primario con VPH se puede mitigar eliminando procedimientos innecesarios asociados con resultados falsos positivos.

7. Ideas clave

- En los estudios transversales, realizados en mujeres en situaciones semejantes a programas de cribado poblacionales, la prueba de detección basada en ARNm presenta una sensibilidad similar y una especificidad ligeramente más alta para la detección de lesiones CIN2+ en comparación con las pruebas de detección de ADN/VPH-AR.
- En correspondencia, la prueba basada en ARNm ofrece una menor tasa de falsos positivos y no es posible demostrar diferencias en las tasas de falsos negativos.
- No hay evidencia suficiente que indique la existencia de diferencias en la incidencia de lesiones CIN3+ a los 5 años de una prueba de cribado negativa entre las pacientes sometidas a ambas pruebas. Sin embargo, los escasos estudios identificados ofrecen indicadores de rendimiento relativo imprecisos y heterogéneos.
- Los resultados de los diferentes estudios mostraron que las pruebas basadas en ARNm (Aptima HPV®) son la opción menos costosa, reduciendo el número de pruebas realizadas frente a las pruebas basadas en ADN de VPH, considerando distintos escenarios y la necesidad de pruebas de confirmación tras resultados positivos, que mayoritariamente serán falsos positivos como corresponde a programas de cribado en mujeres sanas.

8. Propuestas de investigación

En el momento actual hay aún escasa literatura a la hora de plantear el uso de una prueba ARNm/VPH-AR en diferentes escenarios y por tanto se hace necesario la generación de evidencia en los mismos:

- **Mujeres que conviven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):** No existe evidencia científica de su uso como cribado primario de CCU en este grupo de población. Por tanto, para hacer esta recomendación serían necesarios estudios bien diseñados que abordasen la falta de evidencia disponible en este subgrupo de pacientes (24).
- **Autotoma para detección de VPH-AR con pruebas basadas en ARNm:** La prueba de VPH por autotoma constituye una nueva estrategia para aumentar sustancialmente la cobertura del cribado (2,67). Para utilizar la autotoma debe validarse no solo la prueba en sí y el dispositivo por separado, sino también el rendimiento de la prueba determinada en el dispositivo concreto.

La detección de VPH mediante autotoma usando métodos de detección de ADN basados en PCR presenta poca o ninguna diferencia en sensibilidad y en especificidad para detectar lesiones HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ en comparación con la toma de muestras por personal sanitario. Esta estrategia de cribado parece ser probablemente más eficiente en comparación con un programa de cribado basado en la detección de ADN de VPH-AR a partir de muestras tomadas por un profesional de la salud, siempre que el tipo de método de análisis recomendado sea el de PCR y se implementen medidas que favorezcan una mayor participación en los programas de cribado (70).

Sin embargo, la sensibilidad de las pruebas basadas en la detección ARNm/VPH-AR, parece ser menor que la de las pruebas de ADN en muestras vaginales recogidas por la paciente en comparación con las muestras recogidas por profesionales sanitarios (2,67).

Son necesarios estudios controlados que generasen evidencia sobre el rendimiento transversal y longitudinal de la autotoma basada en pruebas de ARNm como prueba de cribado en el CCU.

- La escasa evidencia disponible desde el punto de vista de **evaluación económica del uso de pruebas de detección ARNm/VPH-AR** como prueba de cribado en CCU requiere desarrollar estudios de coste-efectividad que puedan proporcionar datos con un horizonte temporal más largo, así como de seguimiento después de un resultado anormal de una prueba de detección de VPH-AR, y a poder ser en el contexto sanitario de nuestro país.

9. Bibliografía

1. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M. AEPCC-Guía: GUIA DE CRIBADO DEL CANCER DE CUELLO DE UTERO EN ESPAÑA. 2014 [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf
2. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M. AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
3. Departamento de Salud. Osakidetza. Programa de Cribado Poblacional del Cáncer de Cérvix en Euskadi Versión 1.2. 2020.
4. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 8 de febrero de 2014;383(9916):524-32.
5. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 1 de diciembre de 2016;2:16086.
6. Morris BJ. Cervical human papillomavirus screening by PCR: advantages of targeting the E6/E7 region. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(11):1171-7.
7. Monsonog J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjänen K, Halfon P, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer*. 1 de agosto de 2011;129(3):691-701.
8. Heideman D a. M, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al. The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol*. noviembre de 2013;51(11):3653-7.
9. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer*. 5 de marzo de 2013;108(4):908-13.

10. Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al. Head-to-Head Comparison of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *J Clin Microbiol.* agosto de 2015;53(8):2509-16.
11. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 13 de octubre de 2008;337:a1754.
12. Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al. Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *J Clin Microbiol.* enero de 2019;57(1):e01177-18.
13. Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *Int J Cancer.* 1 de marzo de 2019;144(5):1073-81.
14. Reid JL, Wright TC, Stoler MH, Cuzick J, Castle PE, Dockter J, et al. Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: baseline and longitudinal results from the CLEAR study. *Am J Clin Pathol.* septiembre de 2015;144(3):473-83.
15. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening | CADTH [Internet]. 2019 [citado 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/hpv-testing-primary-cervical-cancer-screening>
16. Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* marzo de 2016;76 Suppl 1:S40-8.
17. Sauter JL, Mount SL, St John TL, Wojewoda CM, Bryant RJ, Leiman G. Testing of integrated human papillomavirus mRNA decreases colposcopy referrals: could a change in human papillomavirus detection methodology lead to more cost-effective patient care? *Acta Cytol.* 2014;58(2):162-6.
18. Ting J, Smith JS, Myers ER. Cost-Effectiveness of High-Risk Human Papillomavirus Testing With Messenger RNA Versus DNA Under United States Guidelines for Cervical Cancer Screening. *J Low Genit Tract Dis.* octubre de 2015;19(4):333-9.
19. Weston G, Dombrowski C, Harvey MJ, Iftner T, Kyrgiou M, Founta C, et al. Use of the Aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation. *BMJ Open.* 8 de marzo de 2020;10(3):e031303.

20. Ibáñez R, Mareque M, Granados R, Andía D, García-Rojo M, Quílez JC, et al. Comparative cost analysis of cervical cancer screening programme based on molecular detection of HPV in Spain. *BMC Womens Health*. 26 de abril de 2021;21(1):178.
21. Figueiredo D, Ribeiro I, Penedones A, Mendes D, Alves C, Batel-Marques F, et al. Performance of Aptima-HPV in the cervical cancer screening program of Portugal: a cost-analysis. *BMC Womens Health*. 9 de marzo de 2023;23(1):96.
22. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. febrero de 2018;47:2-13.
23. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 de agosto de 2017;8(8):CD008587.
24. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342365>
25. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors: *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. abril de 2020 [citado 25 de octubre de 2023];24(2):102-31. Disponible en: <http://journals.lww.com/10.1097/LGT.0000000000000525>
26. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 1 de febrero de 2009;124(3):516-20.
27. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. agosto de 2021 [citado 29 de mayo de 2023];27(8):1083-95. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X21002196>
28. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 25 de octubre de 2023];35(9):593-602. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X16301173>

29. Garland SM, Iftner T, Cuschieri K, Kaufmann AM, Arbyn M, de Sanjose S, et al. IPVS policy statement on HPV nucleic acid testing guidance for those utilising/considering HPV as primary precancer screening: Quality assurance and quality control issues. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. febrero de 2023;159:105349.
30. Gottschlich A, van Niekerk D, Smith LW, Gondara L, Melnikow J, Cook DA, et al. Assessing 10-Year Safety of a Single Negative HPV Test for Cervical Cancer Screening: Evidence from FOCAL-DECADE Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. enero de 2021;30(1):22-9.
31. Ministerio de Sanidad. CRIBADO POBLACIONAL. 2023 [citado 4 de mayo de 2023]. Programa de cribado de cáncer de cérvix. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerCervix.htm>
32. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2020. Global Cancer observatory. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
33. Bruni L, Albero G, Serrano B. Human Papillomavirus and Related Diseases Report SPAIN [Internet]. 2023. Disponible en: <https://hpvcentre.net/datastatistics.php>
34. EUnetHTA JA3WP6B2-2 Authoring Team. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Methodological Guidelines. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019. Available from <https://www.eunethta.eu/> [Internet]. 2021 [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/01/EUnetHTA_Guideline_Information_Retrieval_v2-0.pdf
35. Puñal Riobóo J, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Baños E, Ubago Perez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias [Guideline for the elaboration and adaptation of rapid health technology assessment report]. [Internet]. 2016. Disponible en: https://avalia-t.sergas.gal/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf
36. Zotero | Your personal research assistant [Internet]. [citado 25 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.zotero.org/>
37. Frank RA, Salameh JP, Islam N, Yang B, Murad MH, Mustafa R, et al. How to Critically Appraise and Interpret Systematic Reviews and Meta-Analyses of Diagnostic Accuracy: A User Guide. *Radiology*. mayo de 2023;307(3):e221437.
38. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 18 de octubre de 2011;155(8):529-36.

39. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 26 de abril de 2008;336(7650):924-6.
40. Nyaga VN, Arbyn M. Metadta: a Stata command for meta-analysis and meta-regression of diagnostic test accuracy data – a tutorial. *Arch Public Health* [Internet]. 29 de marzo de 2022 [citado 15 de diciembre de 2023];80(1):95. Disponible en: <https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-021-00747-5>
41. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health* [Internet]. noviembre de 2019 [citado 15 de diciembre de 2023];22(4):153-60. Disponible en: <https://ebmh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ebmental-2019-300117>
42. Evidence prime. GRADEpro [Internet]. [citado 30 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://gradepro.org/product>
43. Chao YS, Clark M, Carson E, Weeks L, Moulton K, McFaul S, et al. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [citado 13 de diciembre de 2023]. (CADTH Optimal Use Reports). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543088/>
44. Varela Lema L, Queiro Verdes T. Detection of high risk human papillomavirus E6 and E7 oncogenes for cervical cancer screening. Detección de los oncogenes HPV E6/E7 para el diagnóstico precoz de cáncer de útero. *Análise e Estudos*. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2010.
45. Organización Panamericana de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud. septiembre de 2016; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31223>
46. American Cancer Society. The American Cancer Society Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer [Internet]. 2020 [citado 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>
47. Updated Guidelines for Management of Cervical Cancer Screening Abnormalities [Internet]. [citado 27 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/10/updated-guidelines-for-management-of-cervical-cancer-screening-abnormalities>
48. Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, Clarke MA, Poljak M, Rezhake R, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. julio de 2022;23(7):950-60.

49. Coquillard G, Palao B, Patterson BK. Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA. *Gynecol Oncol.* enero de 2011;120(1):89-93.
50. Wang HY, Kim H, Park KH. Diagnostic performance of the E6/E7 mRNA-based Optimygene HR-HPV RT-qDx assay for cervical cancer screening. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* enero de 2019;78:22-30.
51. White C, Reynolds S, Murphy K, Keegan H, Naik P, O'Brien R, et al. Performance of the HPV E6/E7 mRNA Aptima HPV assay combined with partial genotyping compared with the HPV DNA Cobas 4800 HPV test for use in primary screening: Results from the CERVIVA HPV primary screening study in Ireland. *Int J Cancer.* 1 de enero de 2024;154(1):53-64.
52. Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al. Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *Int J Cancer.* 1 de junio de 2020;146(11):3114-23.
53. Dombrowski CA, Weston GM, Descamps PP, Izopet PJ, Adams EJ, Adams E. Health economic evaluation of an mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay versus a DNA HR-HPV assay for the proposed French cervical screening programme. *Medicine (Baltimore).* 22 de julio de 2022;101(29):e29530.
54. Weston G, Dombrowski C, Steben M, Popadiuk C, Bentley J, Adams EJ. A health economic model to estimate the costs and benefits of an mRNA vs DNA high-risk HPV assay in a hypothetical HPV primary screening algorithm in Ontario, Canada. *Prev Med Rep.* septiembre de 2021;23:101448.
55. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis.* abril de 2008;12(2):82-9.
56. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: Use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV) [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 5 de mayo de 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576615/>
57. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* septiembre de 2020;70(5):321-46.

58. Stoler MH, Wright TC, Parvu V, Vaughan L, Yanson K, Eckert K, et al. The Onclarity Human Papillomavirus Trial: Design, methods, and base-line results. *Gynecol Oncol.* junio de 2018;149(3):498-505.
59. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* febrero de 2015;136(2):189-97.
60. Rebolj M, Cuschieri K, Mathews CS, Pesola F, Denton K, Kitchener H, et al. Extension of cervical screening intervals with primary human papillomavirus testing: observational study of English screening pilot data. *BMJ.* 31 de mayo de 2022;377:e068776.
61. Canfell K, Smith M, Saville M, Arbyn M. HPV screening for cervical cancer is reaching maturity. *BMJ.* 31 de mayo de 2022;377:o1303.
62. C Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess Winch Engl.* abril de 2014;18(23):1-196.
63. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess Winch Engl.* junio de 2019;23(28):1-44.
64. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* mayo de 2015;123(5):282-8.
65. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *J Natl Cancer Inst.* 1 de mayo de 2018;110(5):501-8.
66. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA [Internet].* 21 de agosto de 2018 [citado 5 de mayo de 2023];320(7):687. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.10400>
67. Arbyn M, Castle PE, Schiffman M, Wentzensen N, Heckman-Stoddard B, Sahasrabuddhe VV. Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2022;151(2):308-12.
68. Granados R, Duarte J, Gutierrez-Pecharromán AM, Luján D, Bajo P. Longitudinal performance of mRNA HPV testing in cervical cancer screening. high protective value of a negative test and positive predictive value after eight years of follow-up. *Comunicación en el Congreso internacional multidisciplinar sobre el VPH -EUROGIN en Estocolmo, marzo 2024*

69. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ* 2019;364:l240.
70. López-Argumedo M, Canelo-Aybar C, Galnares L. Uso de la auto-toma para determinación del Virus del Papiloma Humano en el programa de cribado de cáncer de cérvix. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
71. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol* [Internet]. septiembre de 2019 [citado 25 de octubre de 2023];8(5):284-92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213294519300985>

10. ANEXOS

ANEXO 0. PREGUNTA PICO

Pregunta de Investigación	
Descripción	Alcance
Población	Mujeres asintomáticas con edades comprendidas entre 25 y 65 años (entre 25-30 años sólo si en la citología existe sospecha de lesión cervical)
Intervención	Prueba de detección ARNm del VPH (excluida autotoma)
Comparación	Prueba de detección ADN de VPH (excluida autotoma)
Resultados	Resultados de eficacia diagnóstica: • Sensibilidad y especificidad comparadas. • Tasa de falsos negativos • Disminución de la tasa de alteraciones HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ a los 5 años tras una prueba de cribado negativa. Resultados de seguridad: • Sobrediagnóstico (tasa de falsos positivos) Resultados de coste-efectividad

ANEXO 1. Búsquedas bibliográficas

1.1. Búsqueda de documentos para su adaptación (Guías de Práctica Clínica, informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, documentos de consenso, etc.)

1.1.1. Estrategias de búsqueda

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados	
BASE DE DATOS - 1	
Nombre	TRIP Database
Fecha de búsqueda	08/05/2023
Estrategia	("papilloma virus" OR papillomavirus OR hpv OR "cervical cancer" OR screening OR "early detection" OR "uterine cancer" OR "uterine neoplasms") and (rna or mrna or "m rna" or Oncogene* or "ribonucleic acid")
Resultados	1. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition: use of mRNA tests for human papillomavirus (?HPV)? Guidelines 2021World Health Organisation Guidelines

BASE DE DATOS - 2	
Nombre	CRD - Centre for Reviews and Dissemination
Fecha de búsqueda	08/05/2023
Estrategia	("papilloma virus" OR papillomavirus OR hpv OR "cervical cancer" OR "uterine cancer" OR "uterine neoplasms") and (rna or mrna or "m rna" or Oncogene* or "ribonucleic acid")
Resultados	Record #1 TTL: [Detection of high risk human papillomavirus E6 and E7 oncogenes for cervical cancer screening] AUT: Varela Lema L, Queiro Verdes T XSO: Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) PUB: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) XYR: 2010 XPT: Report XST: This is a bibliographic record of a published health technology assessment from a member of INAHTA. No evaluation of the quality of this assessment has been made for the HTA database. XAC: 32010000672 XID: 09 Jun 2010 XLA: Spanish DBN: HTA RUR: http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32010000672 Record #2 TTL: HPV OncoTect® E6 E7 mRNA Assay to guide colposcopy referral in cervical cancer screening AUT: NHSC XSO: Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) PUB: National Horizon Scanning Centre (NHSC) XYR: 2012 XPT: Report XST: This is a bibliographic record of a published health technology assessment from a member of INAHTA. No evaluation of the quality of this assessment has been made for the HTA database. XAC: 32012000062 XID: 13 Jul 2012 XLA: English DBN: HTA RUR: http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32012000062 Record #3 TTL: HPV OncoTect™ E6, E7 mRNA assay to guide colposcopy referral in cervical cancer screening AUT: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical (ASERNIP-S) XSO: Australia: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical (ASERNIP-S) PUB: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical (ASERNIP-S) XYR: 2014 XPT: Report XST: This is a bibliographic record of a published health technology assessment from a member of INAHTA. No evaluation of the quality of this assessment has been made for the HTA database. XAC: 32015000984 XID: 08 Sep 2015 XLA: English DBN: HTA RUR: http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32015000984

BASE DE DATOS - 3	
Nombre	GuiaSalud
Fecha de búsqueda	08/05/2023
Estrategia	(papiloma* or VPH or HPV or cervix or mRNA or RNA)
Resultados	Sin resultados.

BASE DE DATOS - 4	
Nombre	NICE
Fecha de búsqueda	08/05/2023
Estrategia	("cervical cancer" or "uterine neoplasm*" or HPV or papillomavirus) and (mrna or RNA)
Resultados	Sin resultados.

BASE DE DATOS - 5	
Nombre	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
Fecha de búsqueda	08/05/2023
Estrategia	("cervical cancer" or "uterine neoplasm*" or HPV or papillomavirus) and (mrna or RNA)
Resultados	Sin resultados.

BASE DE DATOS - 6	
Nombre	Guidelines International Network (GIN)
Fecha de búsqueda	08/05/2023
Estrategia	("cervical cancer" or "uterine neoplasm*" or HPV or papillomavirus) and (mrna or RNA)
Resultados	Sin resultados.

BASE DE DATOS - 7	
Nombre	CADHT
Fecha de búsqueda	08/05/2023
Estrategia	("cervical cancer" or "uterine neoplasm*" or HPV or papillomavirus) and (mrna or RNA)
Resultados	HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening CADHT Health Technology Review (2019)

BASE DE DATOS - 8	
Nombre	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)
Fecha de búsqueda	08/05/2023
Estrategia	("cervical cancer" or "uterine neoplasm*" or HPV or papillomavirus) and (mrna or RNA)
Resultados	Final Research Plan: Cervical Cancer: Screening United States Preventive Services Taskforce Está en actualización.

BASE DE DATOS - 9	
Nombre	INAHTA
Fecha de búsqueda	09/05/2023
Estrategia	("cervical cancer" or "uterine neoplasm*" or HPV or papillomavirus) and (mrna or RNA)
Resultados	2014 - Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical (ASERNIP-S) HPV OncoTect™ E6, E7 mRNA assay to guide colposcopy referral in cervical cancer screening 2012 - NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC) HPV OncoTect® E6 E7 mRNA Assay to guide colposcopy referral in cervical cancer screening 2010 - Scientific Advice Unit, avalia-t; The Galician Health Knowledge Agency (ACIS) - [Detection of high risk human papillomavirus E6 and E7 oncogenes for cervical cancer screening] 2008 - Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) [HPV RNA test for cervical cancer]

BASE DE DATOS - 10	
Nombre	CPG Infobase
Fecha de búsqueda	09/05/2023
Estrategia	("cervical cancer" or "uterine neoplasm*" or HPV or papillomavirus) and (mrna or RNA)
Resultados	Sin resultados.

BASE DE DATOS - 11			
Nombre	PubMed		
Fecha de búsqueda	09/05/2023		
Estrategia	1	Search: ("Human Papillomavirus Viruses"[Mesh]) OR "Papillomavirus Infections"[Mesh]	44074
	2	Search: (HPV[Title]) OR (papillomavir*[Title])	39575
	3	1 or 2	57354
	4	Search: "RNA, Messenger"[Mesh] Sort by: Most Recent	444854
	5	Search: (mrna[Title]) OR (rna[Title])	211964
	6	4 or 5	579,318
	7	3 and 6	1,724
	8	Filters applied: from 2017 - 3000/12/12	414
	9	Filters applied: Guideline, Practice Guideline, Technical Report, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Government Publication	0
Resultados	Sin resultados.		

WEB SOCIEDADES CIENTÍFICAS / COLEGIOS PROFESIONALES - 12	
Nombre	
Fecha de búsqueda	09/05/2023
Estrategia	ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Advisory. October 2020 Updated Guidelines for Management of Cervical Cancer Screening Abnormalities Practice Advisory. April 2021 Updated Cervical Cancer Screening Guidelines
Resultados	Sin resultados.
Notas	Se ha buscado también en las guías de ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology), ESMO (European Society for Medical Oncology), NCI (National Cancer Institute) y SGO (Society of Gynecologic Oncology) y no se hace mención a la técnica ARNm.

1.1.2. Documentos identificados.

American Cancer Society. 2020. «The American Cancer Society Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer». 2020. <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>.

Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M. 2014. «AEPCC-Guía: GUIA DE CRIBADO DEL CANCER DE CUELLO DE UTERO EN ESPAÑA. 2014». https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf.

Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M. 2022. «AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO.» <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>.

Departamento de Salud. Osakidetza. 2020. «Programa de Cribado Poblacional del Cáncer de Cérvix en Euskadi Versión 1.2».

«HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening | CADTH». 2019. 2019. <https://www.cadth.ca/hpv-testing-primary-cervical-cancer-screening>.

Ibáñez, R., M. Mareque, R. Granados, D. Andía, M. García-Rojo, J. C. Quílez, y I. Oyagüez. 2021. «Comparative Cost Analysis of Cervical Cancer Screening Programme Based on Molecular Detection of HPV in Spain». *BMC Women's Health* 21 (1): 178. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01310-8>.

«Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud. Washington, DC : OPS, 2016.» 2016. OPS. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31223>.

International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2020. «Globocan 2020. Global Cancer Observatory.» <https://gco.iarc.fr/to-day/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.

Kim, Jane J., Emily A. Burger, Catherine Regan, y Stephen Sy. 2018. «Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force». *JAMA* 320 (7): 706. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19872>.

Koliopoulos, George, Victoria N. Nyaga, Nancy Santesso, Andrew Bryant, Pierre Pl Martin-Hirsch, Reem A. Mustafa, Holger Schünemann, Evangelos Paraskevaidis, y Marc Arbyn. 2017. «Cytology versus HPV Testing for Cervical Cancer Screening in the General Population». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 8 (8): CD008587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2>.

Lema, Leonor Varela, y Teresa Queiro Verdes. 2010. «DETECCIÓN DE LOS ONCOGENES HPV E6/E7 PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO», Serie Avaluación de Tecnoloxías. Consultas técnicas; CT2010/01, https://www.sergas.es/docs/Avaliat/CT2010_01_deteccion%20oncogenes.pdf.

Melnikow, Joy, Jillian T. Henderson, Brittany U. Burda, Caitlyn A. Senger, Shauna Durbin, y Meghan S. Weyrich. 2018. «Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force». *JAMA* 320 (7): 687. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10400>.

Ministerio de Sanidad. 2023. «Programa de cribado de cáncer de cérvix». CRIBADO POBLACIONAL.2023. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerCervix.htm>.

Osakidetza. 2022. «Programa de cribado poblacional de cancer de cervix. Version-2.0». https://www.osakidetza.euskadi.eus/ab84oescacon/es/contenidos/informacion/osk_osaesk_program_cancer_cerv/es_def/index.shtml.

Servizo galego de saúde. 2013. «Guía técnica do proceso de detección precoz de cancro de cérvix. Versión 2».

«Updated Cervical Cancer Screening Guidelines». 2021. 2021. <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/04/updated-cervical-cancer-screening-guidelines>.

US Preventive Services Task Force. 2018. «Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement». *JAMA* 320 (7): 674-86. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>.

WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention: Use of mRNA Tests for Human Papilloma-virus (HPV). 2021. 2nd ed. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576615/>.

World Health Organization. 2021. *WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342365>.

1.2. Revisiones sistemáticas

1.2.1. Estrategias de búsqueda

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 1			
Nombre	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) 1946 to Present		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia	1	Uterine Cervical Neoplasms/	85027
	2	Uterine Cervical Dysplasia/	14219
	3	(cervix or cervical or cervico*).tw.	294946
	4	(cancer* or carcinoma or adenocarcinoma or neoplas* or dysplas* or dyskaryos* or squamous or 'CIN' or 'CINII*' or 'CIN2*' or 'CINIII*' or 'CIN3*' or 'SIL' or 'HSIL' or 'H-SIL' or 'LSIL' or 'L-SIL' or 'ASCUS' or 'AS-CUS').tw.	2914816
	5	and/3-4	122727
	6	or/1-2,5	141862
	7	Papillomaviridae/	28308
	8	Alphapapillomavirus/	3914
	9	Papillomavirus Infections/	33128
	10	Tumor Virus Infections/	14591
	11	Cervix Uteri/vi [Virology]	2566

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 1			
Nombre	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) 1946 to Present		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia	12	('HPV' or 'human papillomavirus' or papillomaviridae or 'PCR' or 'hybrid capture*' or 'HC2' or 'HCII' or 'HC 2' or 'HC II').tw.	661161
	13	or/7-12	675210
	14	DNA, Viral/	92675
	15	Human Papillomavirus DNA Tests/	573
	16	(DNA and (test* or assay* or screen* or viral or virol*)).tw.	372196
	17	or/14-16	430893
	18	RNA, Messenger/	395527
	19	(mRNA or (RNA and messenger)).tw.	580491
	20	or/18-19	708630
	21	Early Detection of Cancer/	37373
	22	(Screening or screen*).tw.	958212
	23	or/21-22	968605
	24	and/6,13,17,20,23	201
	25	limit 24 to yr="2017 -Current"	80
	26	meta-analysis/ or systematic review/	313509
	27	('metaanalys*' or 'meta-analys*' 'systematic review').ti.	806
	28	or/26-27	313650
	29	and/25,28	4

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados	
BASE DE DATOS - 1	
Nombre	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) 1946 to Present
Fecha de búsqueda	16/06/2023
Resultados	1. Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, Clarke MA, Poljak M, Rezhake R, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Oncol.</i> 2022;23(7):950-60. 2. Sy F, Greuel M, Winkler V, Bussmann H, Bärnighausen T, Deckert A. Accuracy of HPV testing on self-collected and clinician-collected samples for different screening strategies in African settings: A systematic review and meta-analysis. <i>Gynecol Oncol.</i> 2022;166(2):358-68. 3. Macedo ACL, Gonçalves JCN, Bavaresco DV, Grande AJ, Chiaramonte Silva N, Rosa MI. Accuracy of mRNA HPV tests for triage of precursor lesions and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>J Oncol [Internet]</i>. 2019;2019((Macedo A.C.L., analacerda1979@yahoo.com.br; Gonçalves J.C.N., jcng2001@gmail.com; Bavaresco D.V., danibavaresco@gmail.com; Chiaramonte Silva N., nsi@unesc.net; Rosa M.I., mir@unesc.net) Translational Biomedicine Laboratory, Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina (UNESC), Criciúma, SC, Brazil). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628279901&from=export 4. Johnson LG, Armstrong A, Joyce CM, Teitelman AM, Buttenheim AM. Implementation strategies to improve cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa: a systematic review. <i>Implement Sci.</i> 2018;13(1):28. 5. Onyango CG, Ogonda L, Guyah B, Shiluli C, Ganda G, Orang'o OE, et al. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review. <i>Infect Agents Cancer [Internet]</i>. 2020;15(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007309532&from=export 6. Mapanga W, Girdler-Brown B, Feresu SA, Chipato T, Singh E. Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: A systematic review. <i>Syst Rev [Internet]</i>. 2018;7(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624953824&from=export

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 2			
Nombre	EMBASE		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia	#28	#26 AND #27	6
	#27	'metaanalys*':ti OR 'meta-analys*':ti OR 'systematic review':ti	360239
	#26	#25 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it)	102
	#25	#6 AND #13 AND #17 AND #20 AND #23 AND [2017-2023]/py	125
	#24	#6 AND #13 AND #17 AND #20 AND #23	309
	#23	#21 OR #22	1366092
	#22	screening:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw	1360039
	#21	'early cancer diagnosis'/exp	13110
	#20	#18 OR #19	884407
	#19	mrna:ti,ab,kw OR (rna:ti,ab,kw AND messenger:ti,ab,kw)	734316
	#18	'messenger rna'/exp	664150
	#17	#14 OR #15 OR #16	548848
	#16	dna:ti,ab,kw AND (test*:ti,ab,kw OR assay*:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw OR viral:ti,ab,kw OR virol*:ti,ab,kw)	503054
	#15	'human papillomavirus dna test'/exp	2702
	#14	'virus dna'/exp	80870
	#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2913245
	#12	'hpv':ti,ab,kw OR 'human papillomavirus':ti,ab,kw OR papillomaviridae:ti,ab,kw OR 'pcr':ti,ab,kw OR 'hybrid capture':ti,ab,kw OR 'hc2':ti,ab,kw OR 'hcii':ti,ab,kw OR 'hc 2':ti,ab,kw OR 'hc ii':ti,ab,kw	956966
	#11	'uterine cervix'/exp	33742
	#10	'virus infection'/exp	2052871
	#9	'papillomavirus infection'/exp	46468
	#8	'alphapapillomavirus'/exp	19320
	#7	'papillomaviridae'/exp	67901
	#6	#1 OR #2 OR #5	210153

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 2			
Nombre	EMBASE		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia	#5	#3 AND #4	173289
	#4	cancer*:ti,ab,kw OR carcinoma:ti,ab,kw OR adenocarcinoma:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR dysplas*:ti,ab,kw OR dyskaryos*:ti,ab,kw OR squamous:ti,ab,kw OR 'cin':ti,ab,kw OR 'cinii':ti,ab,kw OR 'cin2*':ti,ab,kw OR 'ciniii':ti,ab,kw OR 'cin3*':ti,ab,kw OR 'sil':ti,ab,kw OR 'hsil':ti,ab,kw OR 'h-sil':ti,ab,kw OR 'lsil':ti,ab,kw OR 'l-sil':ti,ab,kw OR 'ascus':ti,ab,kw OR 'as-cus':ti,ab,kw	4197102
	#3	cervix:ti,ab,kw OR cervical:ti,ab,kw OR cervico*:ti,ab,kw	399124
	#2	'uterine cervix dysplasia'/exp	7191
	#1	'uterine cervix tumor'/exp	146217

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados	
BASE DE DATOS - 2	
Nombre	EMBASE
Fecha de búsqueda	16/06/2023
Resultados	1. Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, Clarke MA, Poljak M, Rezhake R, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Oncol.</i> 2022;23(7):950-60. 2. Sy F, Greuel M, Winkler V, Bussmann H, Bärnighausen T, Deckert A. Accuracy of HPV testing on self-collected and clinician-collected samples for different screening strategies in African settings: A systematic review and meta-analysis. <i>Gynecol Oncol.</i> 2022;166(2):358-68. 3. Macedo ACL, Gonçalves JCN, Bavaresco DV, Grande AJ, Chiaramonte Silva N, Rosa MI. Accuracy of mRNA HPV tests for triage of precursor lesions and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>J Oncol [Internet]</i>. 2019;2019((Macedo A.C.L., analacerda1979@yahoo.com.br; Gonçalves J.C.N., jcng2001@gmail.com; Bavaresco D.V., danibavaresco@gmail.com; Chiaramonte Silva N., nsi@unesc.net; Rosa M.I., mir@unesc.net) Translational Biomedicine Laboratory, Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina (UNESC), Criciúma, SC, Brazil). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628279901&from=export 4. Johnson LG, Armstrong A, Joyce CM, Teitelman AM, Buttenheim AM. Implementation strategies to improve cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa: a systematic review. <i>Implement Sci.</i> 2018;13(1):28. 5. Onyango CG, Ogonda L, Guyah B, Shiluli C, Ganda G, Orang'o OE, et al. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review. <i>Infect Agents Cancer [Internet]</i>. 2020;15(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007309532&from=export 6. Mapanga W, Girdler-Brown B, Feresu SA, Chipato T, Singh E. Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: A systematic review. <i>Syst Rev [Internet]</i>. 2018;7(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624953824&from=export

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 3			
Nombre	WOS		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia	1	TS=(Uterine Cervical Neoplasms)	2551
	2	TS=(Uterine Cervical Dysplasia)	879
	3	TS=(cancer* or carcinoma or adenocarcinoma or neoplas* or dysplas* or dyskaryos* or squamous or 'CIN' or 'CINII*' or 'CIN2*' or 'CINIII*' or 'CIN3*' or 'SIL' or 'HSIL' or 'H-SIL' or 'LSIL' or 'L-SIL' or 'ASCUS' or 'AS-CUS')	3885786
	4	TS=(cervix or cervical or cervico*)	299018
	5	#3 AND #4	139226
	6	#5 OR #1 OR #2	139226
	7	TS=(Papillomaviridae)	350
	8	TS=(Alphapapillomavirus)	65
	9	TS=(Papillomavirus Infections)	29795
	10	TS=(Tumor Virus Infections)	28602
	11	TS=(Cervix Uteri)	6703
	12	TS=('HPV' or 'human papillomavirus' or papillomaviridae or 'PCR' or 'hybrid capture*' or 'HC2' or 'HCII' or 'HC 2' or 'HC II')	814038
	13	#12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7	844506
	14	TS=(Human Papillomavirus DNA Tests)	6436
	15	TS=(DNA and (test* or assay* or screen* or viral or virol*))	484420
	16	#14 OR #15	484420
	17	TS=(mRNA or (RNA and messenger))	739096
	18	TS=(Early Detection of Cancer)	56993
	19	TS=(Screening or screen*)	1221041
	20	#18 OR #19	1261288
	21	#20 AND #6 AND #13 AND #16 AND #17	308
	22	(#21) AND PY=(2017-2023)	128
	23	(#22) AND TI=('metaanalys*' or 'meta-analys*' 'systematic review')	5

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados	
BASE DE DATOS - 3	
Nombre	WOS
Fecha de búsqueda	16/06/2023
Resultados	1. Arbyn M, Simon M, de Sanjose S, Clarke M, Poljak M, Rezhake R, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. LANCET ONCOLOGY. julio de 2022;23(7):950-60. 2. Macedo A, Borba C, Bavaresco D, Colonetti T, Grande A, da Rosa M. Accuracy of mRNA HPV tests as a predictor of recurrence of precursor lesions and cervical cancer after conization: a systematic review and meta-analysis. BIOMARKERS IN MEDICINE. abril de 2019;13(6):497-506. 3. Macedo A, Goncalves J, Bavaresco D, Grande A, Silva N, Rosa M. Accuracy of mRNA HPV Tests for Triage of Precursor Lesions and Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. JOURNAL OF ONCOLOGY. 2019;2019. 4. Li T, Lai Y, Yuan J. The diagnostic accuracy of TCT plus HPV-DNA for cervical cancer: systematic review and meta-analysis. ANNALS OF TRANSLATIONAL MEDICINE. julio de 2022;10(14). 5. Bowden S, Kalliala I, Veroniki A, Arbyn M, Mitra A, Lathouras K, et al. The use of human papillomavirus DNA methylation in cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis. EBIOMEDICINE. diciembre de 2019;50:246-59.

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 4			
Nombre	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia		TS=(Uterine Cervical Neoplasms)	2551
	ID	Search	Hits
	#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	2951
	#2	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Dysplasia] explode all trees	765
	#3	((cervix or cervical or cervico*)):ti,ab,kw	28092
	#4	((cancer* or carcinoma or adenocarcinoma or neoplas* or dysplas* or dyskaryos* or squamous or 'CIN' or 'CINI*' or 'CIN2*' or 'CINIII*' or 'CIN3*' or 'SIL' or 'HSIL' or 'H-SIL' or 'LSIL' or 'L-SIL' or 'ASCUS' or 'AS-CUS')):ti,ab,kw	237295
	#5	{AND #3, #4}	8656
	#6	{OR #1-#2, #5}	8656
	#7	MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees	926
	#8	MeSH descriptor: [Alphapapillomavirus] explode all trees	392
	#9	MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees	1845
	#10	MeSH descriptor: [Tumor Virus Infections] explode all trees	2112
	#11	MeSH descriptor: [Cervix Uteri] explode all trees	1228
	#12	(('HPV' or 'human papillomavirus' or papillomaviridae or 'PCR' or 'hybrid capture*' or 'HC2' or 'HCII' or 'HC 2' or 'HC II')):ti,ab,kw	21305
	#13	{OR #7-#12}	23136
	#14	MeSH descriptor: [DNA, Viral] explode all trees	1255
	#15	MeSH descriptor: [Human Papillomavirus DNA Tests] explode all trees	11
	#16	((DNA and (test* or assay* or screen* or viral or virol*))) :ti,ab,kw	12089

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 4			
Nombre	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia	#17	{OR #14-#16}	12089
	#18	MeSH descriptor: [RNA, Messenger] explode all trees	1626
	#19	((mRNA or (RNA and messenger))):ti,ab,kw	5933
	#20	{OR #18-#19}	6097
	#21	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees	2013
	#22	((Screening or screen*)):ti,ab,kw	94443
	#23	{OR #21-#22}	94667
	#24	{AND #6, #13, #17, #20, #23} with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to present, in Cochrane Reviews	0

1.2.2. Documentos identificados, eliminados los duplicados.

Arbyn, Marc, Marie Simon, Eliana Peeters, Lan Xu, Chris J.L.M. Meijer, Johannes Berkhof, Kate Cuschieri, et al. 2021. «2020 List of Human Papillomavirus Assays Suitable for Primary Cervical Cancer Screening». *Clinical Microbiology and Infection* 27 (8): 1083-95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>.

Arbyn, Marc, Marie Simon, Silvia de Sanjosé, Megan A. Clarke, Mario Poljak, Remila Rezhake, Johannes Berkhof, et al. 2022. «Accuracy and Effectiveness of HPV mRNA Testing in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis». *The Lancet. Oncology* 23 (7): 950-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00294-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00294-7).

Bowden, S.J., I. Kalliala, A.A. Veroniki, M. Arbyn, A. Mitra, K. Lathouras, L. Mirabello, et al. 2019. «The Use of Human Papillomavirus DNA Methylation in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *EBioMedicine* 50 ((Bowden S.J.; Kalliala I.; Veroniki A.A.; Mitra A.;

Chadeau-Hyam M.; Flanagan J.M.; Kyrgiou M., m.kyrgiou@imperial.ac.uk) Department of Surgery and Cancer, 3rd Floor IRDB, Faculty of Medicine, Imperial College London, Hammersmith Campus, Du Cane Road, London, W12 0NN, London, United Kingdom): 246-59. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.053>.

Johnson, Lauren G, Allison Armstrong, Caroline M Joyce, Anne M Teitelman, y Alison M Bottenheim. 2018. «Implementation strategies to improve cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa: a systematic review.» *Implementation science : IS* 13 (1): 28. <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0718-9>.

Li, T., Y. Lai, y J. Yuan. 2022. «The Diagnostic Accuracy of TCT + HPV-DNA for Cervical Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis». *Annals of Translational Medicine* 10 (14). <https://doi.org/10.21037/atm-22-1732>.

Macedo, A.C.L., C.D.L.M. Borba, D.V. Bavaresco, T. Colonetti, A.J. Grande, y M.I.D. Rosa. 2019. «Accuracy of mRNA HPV Tests as a Predictor of Recurrence of Precursor Lesions and Cervical Cancer after Conization: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Biomarkers in Medicine* 13 (6): 497-506. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0373>.

Macedo, A.C.L., J.C.N. Gonçalves, D.V. Bavaresco, A.J. Grande, N. Chiaramonte Silva, y M.I. Rosa. 2019. «Accuracy of mRNA HPV Tests for Triage of Precursor Lesions and Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Oncology* 2019 ((Macedo A.C.L., analacerda1979@yahoo.com.br; Gonçalves J.C.N., jcng2001@gmail.com; Bavaresco D.V., danibavaresco@gmail.com; Chiaramonte Silva N., nsi@unesc.net; Rosa M.I., mir@unesc.net) Translational Biomedicine Laboratory, Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina (UNESC), Criciúma, SC, Brazil). <https://doi.org/10.1155/2019/6935030>.

Mapanga, Witness, Brendan Girdler-Brown, Shingairai A Feresu, Tsungai Chipato, y Elvira Singh. 2018. «Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review.» *Systematic reviews* 7 (1): 198. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0874-7>.

Onyango, C.G., L. Ogonda, B. Guyah, C. Shiluli, G. Ganda, O.E. Orang'o, y K. Patel. 2020. «Novel Biomarkers with Promising Benefits for Diagnosis of Cervical Neoplasia: A Systematic Review». *Infectious Agents and Cancer* 15 (1). <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00335-2>.

Sy, F., M. Greuel, V. Winkler, H. Bussmann, T. Bärnighausen, y A. Deckert. 2022. «Accuracy of HPV Testing on Self-Collected and Clinician-Collected Samples for Different Screening Strategies in African Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Gynecologic Oncology* 166 (2): 358-68. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.06.012>.

1.2.3. Trabajos analizados a texto completo

Arbyn, Marc, Marie Simon, Eliana Peeters, Lan Xu, Chris J.L.M. Meijer, Johannes Berkhof, Kate Cuschieri, et al. 2021. «2020 List of Human Papillomavirus Assays Suitable for Primary Cervical Cancer Screening». *Clinical Microbiology and Infection* 27 (8): 1083-95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>.

Arbyn, Marc, Marie Simon, Silvia de Sanjosé, Megan A. Clarke, Mario Poljak, Remila Rezhake, Johannes Berkhof, et al. 2022. «Accuracy and Effectiveness of HPV mRNA Testing in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis». *The Lancet. Oncology* 23 (7): 950-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00294-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00294-7).

Macedo ACL, Gonçalves JCN, Bavaresco DV, Grande AJ, Chiaramonte Silva N, Rosa MI. Accuracy of mRNA HPV Tests for Triage of Precursor Lesions and Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol*. 2019 Jun 11;2019:6935030. doi: 10.1155/2019/6935030. PMID: 31281360; PMCID: PMC6594270. <https://doi.org/10.1155/2019/6935030>.

Onyango, C.G., L. Ogonda, B. Guyah, C. Shiluli, G. Ganda, O.E. Orang'o, y K. Patel. 2020. «Novel Biomarkers with Promising Benefits for Diagnosis of Cervical Neoplasia: A Systematic Review». *Infectious Agents and Cancer* 15 (1). <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00335-2>.

Sy F, Greuel M, Winkler V, Bussmann H, Bärnighausen T, Deckert A. Accuracy of HPV testing on self-collected and clinician-collected samples for different screening strategies in African settings: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2022 Aug;166(2):358-368. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.06.012. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35781165. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.06.012>.

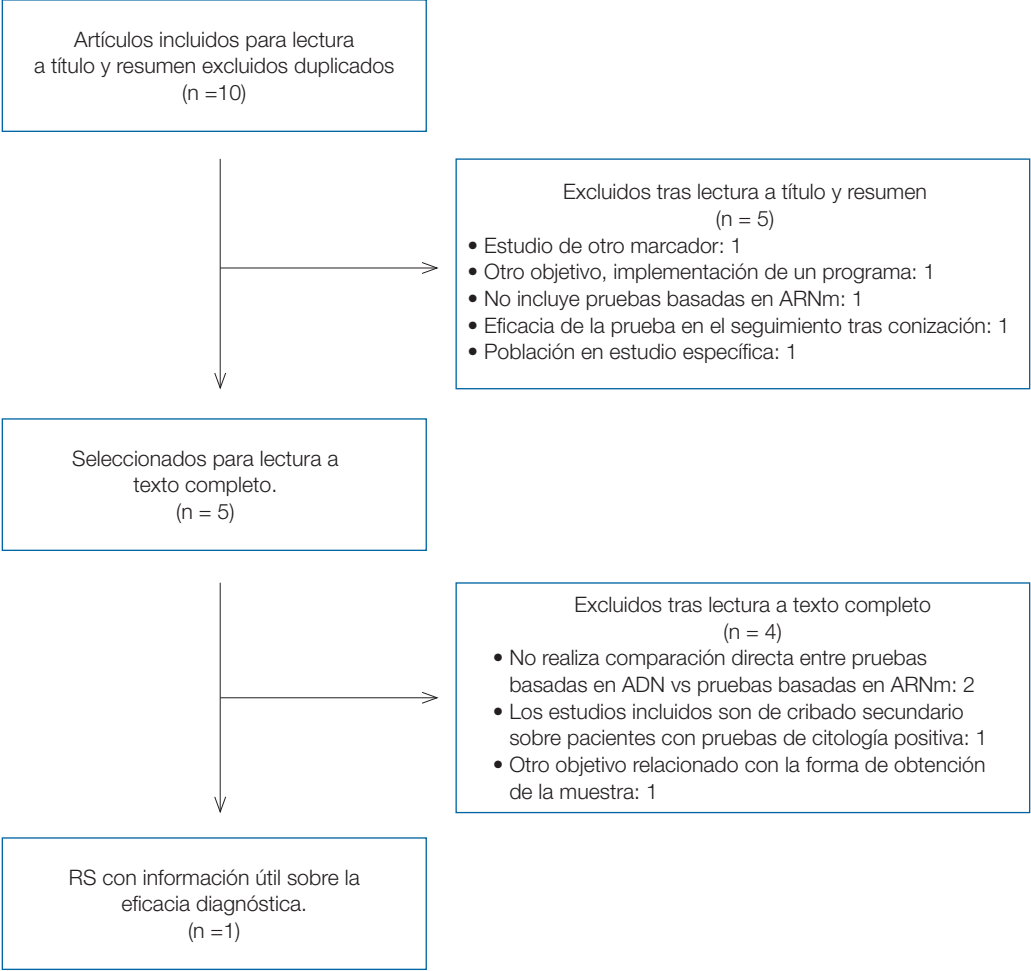
1.2.4. Artículos excluidos tras la lectura a texto completo

Tabla 9. Estudios excluidos tras lectura a texto completo (RS)	
Cita	Causa de exclusión
Arbyn, M. et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 27, 1083–1095 (2021).	Otro objetivo. Describe eficacia diagnóstica relativa de distintas pruebas pero no ofrece comparación directa entre pruebas basadas en ARN y ADN
Macedo, A. C. L. et al. Accuracy of mRNA HPV tests for triage of precursor lesions and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>J. Oncol.</i> 2019, (2019).	Otro objetivo. Describe eficacia diagnóstica en pacientes con una prueba de cribado previa sospechosa.
Onyango, C. G. et al. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review. <i>Infect. Agents Cancer</i> 15, (2020).	Otro objetivo. Describe eficacia diagnóstica relativa de distintas pruebas pero no ofrece comparación directa entre pruebas basadas en ARN y ADN
Sy, F. et al. Accuracy of HPV testing on self-collected and clinician-collected samples for different screening strategies in African settings: A systematic review and meta-analysis. <i>Gynecol. Oncol.</i> 166, 358–368 (2022).	Otro objetivo. Describe el acuerdo entre distintas formas de obtención de muestras con varios tipos de pruebas.

1.2.5. Resolución de la búsqueda.

Arbyn, Marc, Marie Simon, Silvia de Sanjosé, Megan A. Clarke, Mario Poljak, Remila Rezhake, Johannes Berkhof, et al. 2022. «Accuracy and Effectiveness of HPV mRNA Testing in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis». *The Lancet. Oncology* 23 (7): 950-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00294-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00294-7).

1.2.6. Diagrama de flujo Revisiones Sistemáticas
(Figura 3)



1.3. Ensayos clínicos

1.3.1. Estrategias de búsqueda

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 1			
Nombre	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) 1946 to Present		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia	1	Uterine Cervical Neoplasms/	85027
	2	Uterine Cervical Dysplasia/	14219
	3	(cervix or cervical or cervico*).tw.	294946
	4	(cancer* or carcinoma or adenocarcinoma or neoplas* or dysplas* or dyskaryos* or squamous or 'CIN' or 'CINII*' or 'CIN2*' or 'CINIII*' or 'CIN3*' or 'SIL' or 'HSIL' or 'H-SIL' or 'LSIL' or 'L-SIL' or 'ASCUS' or 'AS-CUS').tw.	2914816
	5	and/3-4	122727
	6	or/1-2,5	141862
	7	Papillomaviridae/	28308
	8	Alphapapillomavirus/	3914
	9	Papillomavirus Infections/	33128
	10	Tumor Virus Infections/	14591
	11	Cervix Uteri/vi [Virology]	2566
	12	('HPV' or 'human papillomavirus' or papillomaviridae or 'PCR' or 'hybrid capture*' or 'HC2' or 'HCII' or 'HC 2' or 'HC II').tw.	661161
	13	or/7-12	675210
	14	DNA, Viral/	92675
	15	Human Papillomavirus DNA Tests/	573
	16	(DNA and (test* or assay* or screen* or viral or virol*)).tw.	372196
	17	or/14-16	430893
	18	RNA, Messenger/	395527
	19	(mRNA or (RNA and messenger)).tw.	580491
	20	or/18-19	708630
	21	Early Detection of Cancer/	37373

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 1			
Nombre	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) 1946 to Present		
Fecha de búsqueda	16/06/2023		
Estrategia	22	(Screening or screen*).tw.	958212
	23	or/21-22	968605
	25	limit 24 to yr="2017 -Current"	80
	26	clinical trial.ti. or exp Clinical Trial/	993252
	27	Cohort Studies/	329646
	28	clinical trial, phase iv/	2420
	29	('population-based' or 'community-based').ti,ab.	235935
	30	(cohort* or trial* or stud\$3 or research*).ti,ab.	14522483
	31	((('population-based' or 'community-based') adj4 (cohort* or trial* or stud\$3 or research*)),ti,ab.	132035
	32	or/26-28,31	1411073
	33	25 and 32	7

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados	
BASE DE DATOS - 1	
Nombre	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) 1946 to Present
Fecha de búsqueda	16/06/2023
Resultados	1. Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al. Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. <i>J Clin Virol.</i> 2018;108(cx0, 9815671):32-7. 2. Das CR, Tiwari D, Dongre A, Khan MA, Husain SA, Sarma A, et al. Deregulated TNF-Alpha Levels Along with HPV Genotype 16 Infection Are Associated with Pathogenesis of Cervical Neoplasia in Northeast Indian Patients. <i>Viral Immunol.</i> 2018;31(4):282-91. 3. Forslund O, Miriam Elfstrom K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. <i>Int J Cancer.</i> 2019;144(5):1073-81. 4. Strang THR, Gottschlich A, Cook DA, Smith LW, Gondara L, Franco EL, et al. Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus test result. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2021;225(5):511.e1-511.e7. 5. Giorgi Rossi P, Ronco G, Mancuso P, Carozzi F, Allia E, Bisanzi S, et al. Performance of HPV E6/E7 mRNA assay as primary screening test: Results from the NTCC2 trial. NTCC2 Working Group, editor. <i>Int J Cancer.</i> 2022;151(7):1047-58. 6. Asciutto KC, Forslund O, Borgfeldt C. Prevalence of High-risk HPV in Postmenopausal Women with Benign Cervical Cytology - A Population-based Cohort Study. <i>Anticancer Res.</i> 2018;38(7):4221-8. 7. Westre B, Giske A, Guttormsen H, Wergeland Sorbye S, Skjeldes-tad FE. Quality control of cervical cytology using a 3-type HPV mRNA test increases screening program sensitivity of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ in young Norwegian women-A cohort study. <i>PLoS ONE.</i> 2019;14(11):e0221546.

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 2			
Nombre	EMBASE		
Fecha de búsqueda	26/06/2023		
Estrategia		Uterine Cervical Neoplasms/	85027
	No.	Query	Results
	#32	#25 AND #31	16
	#31	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	2849746
	#30	((('population-based' OR 'community-based') NEAR/4 (cohort* OR trial* OR stud* OR research)):ti,ab	176199
	#29	'phase 4 clinical trial'/exp	5328
	#28	'cohort analysis'/exp	1010662
	#27	'clinical trial':ti	77266
	#26	'clinical trial'/exp	1826920
	#25	#24 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it)	102
	#24	#6 AND #13 AND #17 AND #20 AND #23 AND [2017-2023]/py	125
	#23	#21 OR #22	1366092
	#22	screening:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw	1360039
	#21	'early cancer diagnosis'/exp	13110
	#20	#18 OR #19	884407
	#19	mrna:ti,ab,kw OR (rna:ti,ab,kw AND messenger:ti,ab,kw)	734316
	#18	'messenger rna'/exp	664150
	#17	#14 OR #15 OR #16	548848
	#16	dna:ti,ab,kw AND (test*:ti,ab,kw OR assay*:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw OR viral:ti,ab,kw OR virol*:ti,ab,kw)	503054
	#15	'human papillomavirus dna test'/exp	2702
	#14	'virus dna'/exp	80870
	#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2913245
	#12	'hpv':ti,ab,kw OR 'human papillomavirus':ti,ab,kw OR papillomaviridae:ti,ab,kw OR 'pcr':ti,ab,kw OR 'hybrid capture':ti,ab,kw OR 'hc2':ti,ab,kw OR 'hcii':ti,ab,kw OR 'hc 2':ti,ab,kw OR 'hc ii':ti,ab,kw	956966
	#11	'uterine cervix'/exp	33742
	#10	'virus infection'/exp	2052871
	#9	'papillomavirus infection'/exp	46468
	#8	'alphapapillomavirus'/exp	19320

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 2			
Nombre	EMBASE		
Fecha de búsqueda	26/06/2023		
	#7	'papillomaviridae'/exp	67901
	#6	#1 OR #2 OR #5	210153
	#5	#3 AND #4	173289
	#4	cancer*:ti,ab,kw OR carcinoma:ti,ab,kw OR adenocarcinoma:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR dysplas*:ti,ab,kw OR dyskaryos*:ti,ab,kw OR squamous:ti,ab,kw OR 'cin':ti,ab,kw OR 'cinii':ti,ab,kw OR 'cin2':ti,ab,kw OR 'ciniii':ti,ab,kw OR 'cin3':ti,ab,kw OR 'sil':ti,ab,kw OR 'hsil':ti,ab,kw OR 'h-sil':ti,ab,kw OR 'lsil':ti,ab,kw OR 'l-sil':ti,ab,kw OR 'ascus':ti,ab,kw OR 'as-cus':ti,ab,kw	4197102
	#3	cervix:ti,ab,kw OR cervical:ti,ab,kw OR cervico*:ti,ab,kw	399124
	#2	'uterine cervix dysplasia'/exp	7191
	#1	'uterine cervix tumor'/exp	146217

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados

BASE DE DATOS - 2

Nombre	EMBASE
Fecha de búsqueda	26/06/2023
	- Murillo R, Gamboa O, Hernández G, González M, Olejua P, Molano M, et al. Accuracy of combined molecular and morphology-based triage for HPV-positive women in routine cervical cancer screening services from Colombia. <i>Prev Med [Internet]</i>. 2021;153((Murillo R., rmurillo@husi.org.co) Centro Javeriano de Oncología – Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014672761&from=export - Zhen G, Dongmei Z, Shaokai Z, Zeni W, Xibin S, Manman J, et al. Clinical effect evaluation of high risk human papilloma virus E6 / E7 mRNA in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance. <i>Chin J Oncol</i>. 2021;43(10):1094-9. - Shen M, Zou Z, Bao H, Fairley CK, Canfell K, Ong JJ, et al. Cost-effectiveness of artificial intelligence-assisted liquid-based cytology testing for cervical cancer screening in China. <i>Lancet Reg Health West Pac [Internet]</i>. 2023;((Shen M.; Zou Z.; Fairley C.K.; Ong J.J.; Hocking J.; Zhuang G.; Zhang L., lei.zhang1@xjtu.edu.cn) China-Australia Joint Research Center for Infectious Diseases, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Shaanxi, Xi'an, China). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023143726&from=export - Rossi PG, Bisanzzi S, Allia E, Mongia A, Carozzi F, Gillio-Tos A, et al. Determinants of viral oncogene E6-E7 mRNA overexpression in a population- based large sample of women infected by high-risk human papillomavirus types. <i>J Clin Microbiol</i>. 2017;55(4):1056-65. - Wu Z, Li T, Han Y, Jiang M, Yu Y, Xu H, et al. Development of models for cervical cancer screening: construction in a cross-sectional population and validation in two screening cohorts in China. <i>BMC Med [Internet]</i>. 2021;19(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013614023&from=export - D'Souza G, Clemens G, Troy T, Castillo RG, Struijk L, Waterboer T, et al. Evaluating the Utility and Prevalence of HPV Biomarkers in Oral Rinses and Serology for HPV-related Oropharyngeal Cancer. <i>Cancer Prev Res</i>. 2019;12(10):689-99. - Dombrowski CA, Weston GMF, Descamps PP, Izopet PJ, Adams EJ, Adams E. Health economic evaluation of an mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay versus a DNA HR-HPV assay for the proposed French cervical screening programme. <i>Medicine</i>. 2022;101(29):E29530. - Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. <i>Int J Cancer</i>. 2019;144(5):1073-81. - Strang THR, Gottschlich A, Cook DA, Smith LW, Gondara L, Franco EL, et al. Long-term cervical pre-cancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus test result. <i>Am J Obstet Gynecol</i>. 2021;225(5):511.e1-511.e7. - Tiftner H, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al. Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. <i>J Clin Microbiol [Internet]</i>. 2019;57(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625775973&from=export - St-Martin G, Thamsborg LH, Andersen B, Christensen J, Ejersbo D, Jochumsen K, et al. Management of low-grade cervical cytology in young women. Cohort study from Denmark. <i>Acta Oncol</i>. 2021;60(4):444-51. - Giorgi Rossi P, Ronco G, Mancuso P, Carozzi F, Allia E, Bisanzzi S, et al. Performance of HPV E6/E7 mRNA assay as primary screening test: Results from the NTCC2 trial. <i>Int J Cancer</i>. 2022;151(7):1047-58. - Westre B, Giske A, Guttormsen H, Sorbye SW, Skjeldestad F. Quality control of cervical cytology using a 3-type HPV mRNA test increases screening program sensitivity of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ in young Norwegian women—A cohort study. <i>PLoS ONE [Internet]</i>. 2019;14(11). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003680965&from=export - Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al. Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. <i>Int J Cancer</i>. 2020;146(11):3114-23. - Reinholdt K, Juul KE, Dehlendorff C, Munk C, Kjær SK, Thomsen LT. Triage of low-grade squamous intraepithelial lesions using human papillomavirus messenger ribonucleic acid tests—A prospective population-based register study. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i>. 2020;99(2):204-12. - Weston G, Dombrowski C, Harvey MJ, Iftner T, Kyrgiou M, Founta C, et al. Use of the Aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: A decision tree model based economic evaluation. <i>BMJ Open [Internet]</i>. 2020;10(3). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631149682&from=export

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 3			
Nombre	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) 1946 to Present WOS		
Fecha de búsqueda	27/06/2023		
Estrategia	1	TS=(Uterine Cervical Neoplasms)	2551
	2	TS=(Uterine Cervical Dysplasia)	879
	3	TS=(cancer* or carcinoma or adenocarcinoma or neoplas* or dysplas* or dyskar-yos* or squamous or 'CIN' or 'CINII*' or 'CIN2*' or 'CINIII*' or 'CIN3*' or 'SIL' or 'HSIL' or 'H-SIL' or 'LSIL' or 'L-SIL' or 'ASCUS' or 'AS-CUS')	3885786
	4	TS=(cervix or cervical or cervico*)	299018
	5	#3 AND #4	139226
	6	#5 OR #1 OR #2	139226
	7	TS=(Papillomaviridae)	350
	8	TS=(Alphapapillomavirus)	65
	9	TS=(Papillomavirus Infections)	29795
	10	TS=(Tumor Virus Infections)	28602
	11	TS=(Cervix Uteri)	6703
	12	TS=('HPV' or 'human papillomavirus' or papillomaviridae or 'PCR' or 'hybrid capture*' or 'HC2' or 'HCII' or 'HC 2' or 'HC II')	814038
	13	#12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7	844506
	14	TS=(Human Papillomavirus DNA Tests)	6436
	15	TS=(DNA and (test* or assay* or screen* or viral or virol*))	484420
	16	#14 OR #15	484420
	17	TS=(mRNA or (RNA and messenger))	739096
	18	TS=(Early Detection of Cancer)	56993
	19	TS=(Screening or screen*)	1221041
	20	#18 OR #19	1261288
	21	#20 AND #6 AND #13 AND #16 AND #17	308
	22	(#21) AND PY=(2017-2023)	128
	23	TS=(('population-based' or 'community-based') SAME (cohort* or trial* or stud* or research*))	244533
	24	#22 AND #23	6

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados	
BASE DE DATOS - 3	
Nombre	Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) 1946 to Present WOS
Fecha de búsqueda	27/06/2023
Resultados	1. Rossi P, Bisanzi S, Allia E, Mongia A, Carozzi F, Gillio-Tos A, et al. Determinants of Viral Oncogene E6-E7 mRNA Overexpression in a Population-Based Large Sample of Women Infected by High-Risk Human Papillomavirus Types. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. abril de 2017;55(4):1056-65. 2. Forslund O, Elfstrom K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. 1 de marzo de 2019;144(5):1073-81. 3. Manawapat-Klopfer A, Wang L, Haedicke-Jarboui J, Stubenrauch F, Munk C, Thomsen L, et al. HPV16 viral load and physical state measurement as a potential immediate triage strategy for HR-HPV-infected women: a study in 644 women with single HPV16 infections. AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH. 2018;8(4):715-22. 4. Zhang J, Yang D, Cui X, Liu G, Cui Z, Wang C, et al. Performance of human papillomavirus E6/E7 mRNA assay for primary cervical cancer screening and triage: Population-based screening in China. FRONTIERS IN CELLULAR AND INFECTION MICROBIOLOGY. 29 de agosto de 2022;12. 5. Nakalembe M, Makanga P, Mubiru F, Swanson M, Martin J, Huchko M. Prevalence, correlates, and predictive value of high-risk human papillomavirus mRNA detection in a community-based cervical cancer screening program in western Uganda. INFECTIOUS AGENTS AND CANCER. 14 de mayo de 2019;14. 6. Mapanga W, Girdler-Brown B, Feresu S, Chipato T, Singh E. Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review. SYSTEMATIC REVIEWS. 17 de noviembre de 2018;7.

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados			
BASE DE DATOS - 4			
Nombre	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	27/06/2023		
Estrategia	ID	Search	Hits
	#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	2951
	#2	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Dysplasia] explode all trees	765
	#3	((cervix or cervical or cervico*)):ti,ab,kw	28092
	#4	((cancer* or carcinoma or adenocarcinoma or neoplas* or dysplas* or dyskaryos* or squamous or 'CIN' or 'CINII*' or 'CIN2*' or 'CINIII*' or 'CIN3*' or 'SIL' or 'HSIL' or 'H-SIL' or 'LSIL' or 'L-SIL' or 'ASCUS' or 'AS-CUS')):ti,ab,kw	237295
	#5	{AND #3, #4}	8656
	#6	{OR #1-#2, #5}	8656
	#7	MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees	926
	#8	MeSH descriptor: [Alphapapillomavirus] explode all trees	392
	#9	MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees	1845
	#10	MeSH descriptor: [Tumor Virus Infections] explode all trees	2112
	#11	MeSH descriptor: [Cervix Uteri] explode all trees	1228
	#12	(('HPV' or 'human papillomavirus' or papillomaviridae or 'PCR' or 'hybrid capture*' or 'HC2' or 'HCII' or 'HC 2' or 'HC II')):ti,ab,kw	21305
	#13	{OR #7-#12}	23136
	#14	MeSH descriptor: [DNA, Viral] explode all trees	1255
	#15	MeSH descriptor: [Human Papillomavirus DNA Tests] explode all trees	11
	#16	((DNA and (test* or assay* or screen* or viral or virol*))) :ti,ab,kw	12089
	#17	{OR #14-#16}	12089
	#18	MeSH descriptor: [RNA, Messenger] explode all trees	1626
	#19	((mRNA or (RNA and messenger))):ti,ab,kw	5933
	#20	{OR #18-#19}	6097
	#21	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees	2013
	#22	((Screening or screen*)):ti,ab,kw	94443
	#23	{OR #21-#22}	94667
	#24	{AND #6, #13, #17, #20, #23} with Publication Year from 2017 to 2023, with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to present, in Trials	12

Bases de datos utilizadas, estrategias y resultados

BASE DE DATOS - 4

Nombre	COCHRANE
Fecha de búsqueda	27/06/2023
Resultados	1. ChiCTR2100045911. A clinical study of two different non-invasive interventions on clearing high-risk human papilloma virus persistent infection. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045911 [Internet]. 2021; Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02449685/full 2. NCT04512508. Anal Injury Screening for High Risk HPV. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04512508 [Internet]. 2020; Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02181062/full 3. Cook D, Smith L, Law J, Mei W, Gondara L, van Niekerk D, et al. Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. <i>Journal of clinical virology</i>. 2018;108:32-37. 4. Cook D, Smith L, Law J, Mei W, Gondara L, van Niekerk D, et al. Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. <i>Journal of clinical virology</i> [Internet]. 2018;108(pp 32-37). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01921631/full 5. Cook D, Smith L, Law J, Mei W, Gondara L, van Niekerk D, et al. Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. <i>Journal of clinical virology</i> [Internet]. 2018;108(pp 32-37). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01922791/full 6. Cook D, Smith L, Law J, Mei W, Gondara L, van Niekerk D, et al. Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. <i>Journal of clinical virology</i> [Internet]. 2018;108(pp 32-37). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01923279/full 7. Li Y, Rong S, Zhi Y, Qiu C, Fan T, Li X. Detection of cervical intraepithelial neoplasia with HPV E6/E7 mRNA among women with atypical squamous cells of unknown significance. <i>International journal of gynaecology and obstetrics</i>. 2017;137(2):145-149. 8. ChiCTR2100043973. Efficacy of different drugs in the non-invasive treatment of clearing high-risk HPV persistent infection. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043973 [Internet]. 2021; Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02438405/full 9. Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. <i>International journal of cancer</i>. 2019;144(5):1073-1081. 10. Strang T, Gottschlich A, Cook D, Smith L, Gondara L, Franco E, et al. Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus test result. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i>. 2021;225(5):511.e1-511.e7. 11. nGiorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio-Tos A, et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women. <i>Journal of the National Cancer Institute</i>. 2021;113(3):292-300. 12. Rajendra S, Sharma P. Transforming human papillomavirus infection and the esophageal transformation zone: prime time for total excision/ablative therapy? <i>Diseases of the esophagus : official journal of the international society for diseases of the esophagus</i> [Internet]. 2019;32(7). Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01980452/full

1.3.2. Documentos identificados, eliminados los duplicados (30)

Asciutto, Katrin Christine, Ola Forslund, y Christer Borgfeldt. 2018. «Prevalence of High-risk HPV in Postmenopausal Women with Benign Cervical Cytology - A Population-based Cohort Study.» *Anticancer research* 38 (7): 4221-28. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12718>.

ChiCTR2100043973. 2021. «Efficacy of different drugs in the non-invasive treatment of clearing high-risk HPV persistent infection». <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043973>. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02438405/full>.

ChiCTR2100045911. 2021. «A clinical study of two different non-invasive interventions on clearing high-risk human papilloma virus persistent infection». <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045911>. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02449685/full>.

Cook, Darrel A, Laurie W Smith, Jennifer H Law, Wendy Mei, Lovedeep Gondara, Dirk J van Niekerk, Kathy M Ceballos, et al. 2018. «Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial.» *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 108 (cx0, 9815671): 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.09.004>.

Das, Chandana Ray, Diptika Tiwari, Anita Dongre, Mohammad Aasif Khan, Syed Akhtar Husain, Anirudha Sarma, Sujoy Bose, y Purabi Deka Bose. 2018. «Deregulated TNF-Alpha Levels Along with HPV Genotype 16 Infection Are Associated with Pathogenesis of Cervical Neoplasia in Northeast Indian Patients.» *Viral immunology* 31 (4): 282-91. <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0151>.

Dombrowski, C.A., G.M.F. Weston, P.P. Descamps, P.J. Izopet, E.J. Adams, y E. Adams. 2022. «Health Economic Evaluation of an mRNA High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Assay versus a DNA HR-HPV Assay for the Proposed French Cervical Screening Programme». *Medicine (United States)* 101 (29): E29530. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029530>

D'Souza, G., G. Clemens, T. Troy, R.G. Castillo, L. Struijk, T. Waterboer, N. Bender, et al. 2019. «Evaluating the Utility and Prevalence of HPV Biomarkers in Oral Rinses and Serology for HPV-Related Oropharyngeal Cancer». *Cancer Prevention Research* 12 (10): 689-99. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0185>.

Forslund, Ola, K. Miriam Elfström, Helena Lamin, y Joakim Dillner. 2019. «HPV-mRNA and HPV-DNA Detection in Samples Taken up to Seven Years before Severe Dysplasia of Cervix Uteri». *International Journal of Cancer* 144 (5): 1073-81. <https://doi.org/10.1002/ijc.31819>.

Rossi P, Bisanzi S, Allia E, Mongia A, Carozzi F, Gillio-Tos A, et al. Determinants of Viral Oncogene E6-E7 mRNA Overexpression in a Population-Based Large Sample of Women Infected by High-Risk Human Papillomavirus Types. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*. abril de 2017;55(4):1056-65.

Giorgi Rossi, P, F Carozzi, G Ronco, E Allia, S Bisanzi, A Gillio-Tos, L De Marco, et al. 2021. «p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women». *Journal of the National Cancer Institute* 113 (3): 292-300. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa105>.

Giorgi Rossi, Paolo, Guglielmo Ronco, Pamela Mancuso, Francesca Carozzi, Elena Allia, Simonetta Bisanzi, Anna Gillio-Tos, et al. 2022. «Performance of HPV E6/E7 mRNA assay as primary screening test: Results from the NTCC2 trial.» Editado por NTCC2 Working Group. *International journal of cancer* 151 (7): 1047-58. <https://doi.org/10.1002/ijc.34120>.

Iftner, Thomas, Klaus-Joachim Neis, Alejandra Castanon, Rebecca Landy, Barbara Holz, Astrid Woll-Herrmann, Angelika Iftner, et al. 2019. «Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany». *Journal of Clinical Microbiology* 57 (1): e01177-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01177-18>.

Li, Y, S Rong, Y Zhi, C Qiu, T Fan, y X Li. 2017. «Detection of cervical intraepithelial neoplasia with HPVE6/E7 mRNA among women with atypical squamous cells of unknown significance». *International journal of gynaecology and obstetrics* 137 (2): 145-49. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12113>.

Manawapat-Klopfer, A, LS Wang, J Haedicke-Jarboui, F Stubenrauch, C Munk, LT Thomsen, P Martus, SK Kjaer, y T Iftner. 2018. «HPV16 Viral Load and Physical State Measurement as a Potential Immediate Triage Strategy for HR-HPV-Infected Women: A Study in 644 Women with Single HPV16 Infections». *AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH* 8 (4): 715-22.

Mapanga, Witness, Brendan Girdler-Brown, Shingairai A Feresu, Tsungai Chipato, y Elvira Singh. 2018. «Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review.» *Systematic reviews* 7 (1): 198. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0874-7>.

Murillo, R., O. Gamboa, G. Hernández, M. González, P. Olejua, M. Molano, y C. Wiesner. 2021. «Accuracy of Combined Molecular and Morphology-Based Triage for HPV-Positive Women in Routine Cervical Cancer Screening Services from Colombia». *Preventive Medicine* 153 ((Murillo R., rmurillo@husi.org.co) Centro Javeriano de Oncología – Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia). <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106801>.

Nakalembe, M, P Makanga, F Mubiru, M Swanson, J Martin, y M Huchko. 2019. «Prevalence, Correlates, and Predictive Value of High-Risk Human Papillomavirus mRNA Detection in a Community-Based Cervical Cancer Screening Program in Western Uganda». *INFECTIOUS AGENTS AND CANCER* 14 (mayo). <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0230-0>.

NCT04512508. 2020. «Anal Injury Screening for High Risk HPV». <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04512508>. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02181062/full>.

Rajendra, S, y P Sharma. 2019. «Transforming human papillomavirus infection and the esophageal transformation zone: prime time for total excision/ablative therapy?» *Diseases of the esophagus : official journal of the international society for diseases of the esophagus* 32 (7). <https://doi.org/10.1093/dote/doz008>.

Reinholdt, K., K.E. Juul, C. Dehlendorff, C. Munk, S.K. Kjær, y L.T. Thomsen. 2020. «Triage of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Using Human Papillomavirus Messenger Ribonucleic Acid Tests—A Prospective Population-Based Register Study». *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 99 (2): 204-12. <https://doi.org/10.1111/aogs.13741>.

Rossi, P.G., S. Bisanzi, E. Allia, A. Mongia, F. Carozzi, A. Gillio-Tos, L. De Marco, et al. 2017. «Determinants of Viral Oncogene E6-E7 mRNA Overexpression in a Population- Based Large Sample of Women Infected by High-Risk Human Papillomavirus Types». *Journal of Clinical Microbiology* 55 (4): 1056-65. <https://doi.org/10.1128/JCM.01794-16>.

Shen, M., Z. Zou, H. Bao, C.K. Fairley, K. Canfell, J.J. Ong, J. Hocking, et al. 2023. «Cost-Effectiveness of Artificial Intelligence-Assisted Liquid-Based Cytology Testing for Cervical Cancer Screening in China». *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, n.º (Shen M.; Zou Z.; Fairley C.K.; Ong J.J.; Hocking J.; Zhuang G.; Zhang L., lei.zhang1@xjtu.edu.cn) China-Australia Joint Research Center for Infectious Diseases, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Shaanxi, Xi'an, China. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100726>.

St-Martin, G., L.H. Thamsborg, B. Andersen, J. Christensen, D. Ejersbo, K. Jochumsen, T. Johansen, L.G. Larsen, M. Waldstrøm, y E. Lynge. 2021. «Management of Low-Grade Cervical Cytology in Young Women. Cohort Study from Denmark». *Acta Oncologica* 60 (4): 444-51. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1831061>.

Strang, Talia H R, Anna Gottschlich, Darrel A Cook, Laurie W Smith, Lovedeep Gondara, Eduardo L Franco, Dirk J van Niekerk, Gina S Ogilvie, y Mel Krajden. 2021. «Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus test result.» *American journal of obstetrics and gynecology* 225 (5): 511.e1-511.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.038>.

Weston, Georgie, Caroline Dombrowski, Michael J. Harvey, Thomas Iftner, Maria Kyrgiou, Christina Founta, y Elisabeth J. Adams. 2020. «Use of the Aptima mRNA High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Assay Compared to a DNA HR-HPV Assay in the English Cervical Screening Programme: A Decision Tree Model Based Economic Evaluation». *BMJ Open* 10 (3): e031303. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031303>.

Westre, Bjorn, Anita Giske, Hilde Guttormsen, Sveinung Wergeland Sorbye, y Finn Egil Skjeldestad. 2019. «Quality control of cervical cytology using a 3-type HPV mRNA test increases screening program sensitivity of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ in young Norwegian women-A cohort study.» *PloS one* 14 (11): e0221546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221546>.

Wu, Z., T. Li, Y. Han, M. Jiang, Y. Yu, H. Xu, L. Yu, et al. 2021. «Development of Models for Cervical Cancer Screening: Construction in a Cross-Sectional Population and Validation in Two Screening Cohorts in China». *BMC Medicine* 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02078-2>.

Zhang, J, D Yang, XL Cui, GC Liu, ZM Cui, CY Wang, y HZ Piao. 2022. «Performance of Human Papillomavirus E6/E7 mRNA Assay for Primary Cervical Cancer Screening and Triage: Population-Based Screening in China». *FRONTIERS IN CELLULAR AND INFECTION MICROBIOLOGY* 12 (agosto). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.935071>.

Zhen, G., Z. Dongmei, Z. Shaokai, W. Zeni, S. Xibin, J. Manman, C. Qiong, G. Lanwei, C. Peipei, y Z. Jiangong. 2021. «Clinical effect evaluation of high risk human papilloma virus E6 / E7 mRNA in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance». *Chinese Journal of Oncology* 43 (10): 1094-99. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20190516-00311>.

Zorzi, Manuel, Annarosa Del Mistro, Paolo Giorgi Rossi, Licia Laurino, Jessica Battagello, Melania Lorio, Marika Soldà, et al. 2020. «Risk of CIN2 or More Severe Lesions after Negative HPV-mRNA E6/E7 Overexpression Assay and after Negative HPV-DNA Test: Concurrent Cohorts with a 5-Year Follow-Up». *International Journal of Cancer* 146 (11): 3114-23. <https://doi.org/10.1002/ijc.32695>.

1.3.3. Documentos identificados en referencias cruzadas

White, Christine, Stephen Reynolds, Katherine Murphy, Helen Keegan, Padma Naik, Roisin O'Brien, Loretto Pilkington, et al. 2023. «Performance of the HPV E6/E7 mRNA Aptima HPV Assay Combined with Partial Genotyping Compared with the HPV DNA Cobas 4800 HPV Test for Use in Primary Screening: Results from the CERVIVA HPV Primary Screening Study in Ireland». *International Journal of Cancer*, agosto. <https://doi.org/10.1002/ijc.34685>.

Weston G, Dombrowski C, Steben M, Popadiuk C, Bentley J, Adams EJ. A health economic model to estimate the costs and benefits of an mRNA vs DNA high-risk HPV assay in a hypothetical HPV primary screening algorithm in Ontario, Canada. *Prev Med Rep*. 2021 Jun 10;23:101448. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101448. PMID: 34381664; PMCID: PMC8334715.

1.3.4. Documentos identificados en literatura Gris

Ibáñez R, Mareque M, Granados R, Andía D, García-Rojo M, Quílez JC, Oyagüez I. Comparative cost analysis of cervical cancer screening programme based on molecular detection of HPV in Spain. *BMC Womens Health*. 2021 Apr 26;21(1):178. doi: 10.1186/s12905-021-01310-8. PMID: 33902553; PMCID: PMC8074415.

1.3.5. Documentos aportados por los autores clínicos

Figueiredo D, Ribeiro I, Penedones A, Mendes D, Alves C, Batel-Marques F, da Silva DP. Performance of Aptima-HPV in the cervical cancer screening program of Portugal: a cost-analysis. *BMC Womens Health*. 2023 Mar 9;23(1):96. doi: 10.1186/s12905-023-02219-0. PMID: 36894908; PMCID: PMC9999620.

1.3.6. Documentos analizados a texto completo.

Giorgi Rossi, Paolo, Guglielmo Ronco, Pamela Mancuso, Francesca Carozzi, Elena Allia, Simonetta Bisanzi, Anna Gillio-Tos, et al. 2022. «Performance of HPV E6/E7 mRNA Assay as Primary Screening Test: Results from the NTCC2 Trial». *International Journal of Cancer* 151 (7): 1047-58. <https://doi.org/10.1002/ijc.34120>.

Murillo, R., O. Gamboa, G. Hernández, M. González, P. Olejua, M. Molano, y C. Wiesner. 2021. «Accuracy of Combined Molecular and Morphology-Based Triage for HPV-Positive Women in Routine Cervical Cancer Screening Services from Colombia». *Preventive Medicine* 153 ((Murillo R., rmurillo@husi.org.co) Centro Javeriano de Oncología – Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia). <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106801>.

White, Christine, Stephen Reynolds, Katherine Murphy, Helen Keegan, Padma Naik, Roisin O'Brien, Loretto Pilkington, et al. 2023. «Performance of the HPV E6/E7 mRNA Aptima HPV Assay Combined with Partial Genotyping Compared with the HPV DNA Cobas 4800 HPV Test for Use in Primary Screening: Results from the CERVIVA HPV Primary Screening Study in Ireland». *International Journal of Cancer*, agosto. <https://doi.org/10.1002/ijc.34685>.

Wu, Z., T. Li, Y. Han, M. Jiang, Y. Yu, H. Xu, L. Yu, et al. 2021. «Development of Models for Cervical Cancer Screening: Construction in a Cross-Sectional Population and Validation in Two Screening Cohorts in China». *BMC Medicine* 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02078-2>.

Weston, Georgie, Caroline Dombrowski, Michael J. Harvey, Thomas Iftner, Maria Kyrgiou, Christina Founta, y Elisabeth J. Adams. 2020. «Use of the Aptima mRNA High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Assay Compared to a DNA HR-HPV Assay in the English Cervical Screening Programme: A Decision Tree Model Based Economic Evaluation». *BMJ Open* 10 (3): e031303. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031303>.

Dombrowski, C.A., G.M.F. Weston, P.P. Descamps, P.J. Izopet, E.J. Adams, y E. Adams. 2022. «Health Economic Evaluation of an mRNA High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Assay versus a DNA HR-HPV Assay for the Proposed French Cervical Screening Programme». *Medicine (United States)* 101 (29): E29530. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029530>. valuation». *BMJ Open* 10 (3): e031303. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031303>

Ibáñez R, Mareque M, Granados R, Andía D, García-Rojo M, Quílez JC, Oyagüez I. Comparative cost analysis of cervical cancer screening programme based on molecular detection of HPV in Spain. *BMC Womens Health*. 2021 Apr 26;21(1):178. doi: 10.1186/s12905-021-01310-8. PMID: 33902553; PMCID: PMC8074415.

Weston G, Dombrowski C, Steben M, Popadiuk C, Bentley J, Adams EJ. A health economic model to estimate the costs and benefits of an mRNA vs DNA high-risk HPV assay in a hypothetical HPV primary screening algorithm in Ontario, Canada. *Prev Med Rep*. 2021 Jun 10;23:101448. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101448. PMID: 34381664; PMCID: PMC8334715.

Figueiredo D, Ribeiro I, Penedones A, Mendes D, Alves C, Batel-Marques F, da Silva DP. Performance of Aptima-HPV in the cervical cancer screening program of Portugal: a cost-analysis. *BMC Womens Health*. 2023 Mar 9;23(1):96. doi: 10.1186/s12905-023-02219-0. PMID: 36894908; PMCID: PMC9999620.

1.3.7. Artículos excluidos tras la lectura a texto completo

Tabla 10. Estudios excluidos tras lectura a texto completo (EC)	
Cita	Causa de exclusión
Murillo, R. et al. Accuracy of combined molecular and morphology-based triage for HPV-positive women in routine cervical cancer screening services from Colombia. Prev. Med. 153, (2021)	No incluye rama de estudio con pruebas de ADN
Giorgi Rossi, Paolo et al. Performance of HPV E6/E7 mRNA Assay as Primary Screening Test: Results from the NTCC2 Trial. International Journal of Cancer 151 (7): 1047-58. (2022)	No hay estimación directa de las tasas de interés para la prueba de ARNm
Wu, Z., T. Li, Y. Han, M. Jiang, Y. Yu, H. Xu, L. Yu, et al. 2021. «Development of Models for Cervical Cancer Screening: Construction in a Cross-Sectional Population and Validation in Two Screening Cohorts in China». BMC Medicine 19 (1). https://doi.org/10.1186/s12916-021-02078-2 .	Modelo predictivo que no responde a la pregunta PICO
Weston, Georgie, Caroline Dombrowski, Michael J. Harvey, Thomas Iftner, Maria Kyrgiou, Christina Founta, y Elisabeth J. Adams. 2020. «Use of the Aptima mRNA High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Assay Compared to a DNA HR-HPV Assay in the English Cervical Screening Programme: A Decision Tree Model Based Economic Evaluation». BMJ Open 10 (3): e031303. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031303 .	Estudios de evaluación económica similar a otro estudio más actual
Weston G, et al. A health economic model to estimate the costs and benefits of an mRNA vs DNA high-risk HPV assay in a hypothetical HPV primary screening algorithm in Ontario, Canada. Prev Med Rep. 2021	Estudio de evaluación económica excluido por validez externa. Datos del estudio FOCAL en mujeres canadienses
Figueiredo D, Ribeiro I, Penedones A, Mendes D, Alves C, Batel-Marques F, da Silva DP. Performance of Aptima-HPV in the cervical cancer screening program of Portugal: a cost-analysis. BMC Womens Health. 2023 Mar 9;23(1):96. doi: 10.1186/s12905-023-02219-0. PMID: 36894908; PMCID: PMC9999620.	Estudio de evaluación económica excluido por realizar un análisis de sensibilidad menos completo que el estudio seleccionado realizado en población francesa.

1.3.8. Resolución de la búsqueda (trabajos incorporados al meta-análisis)

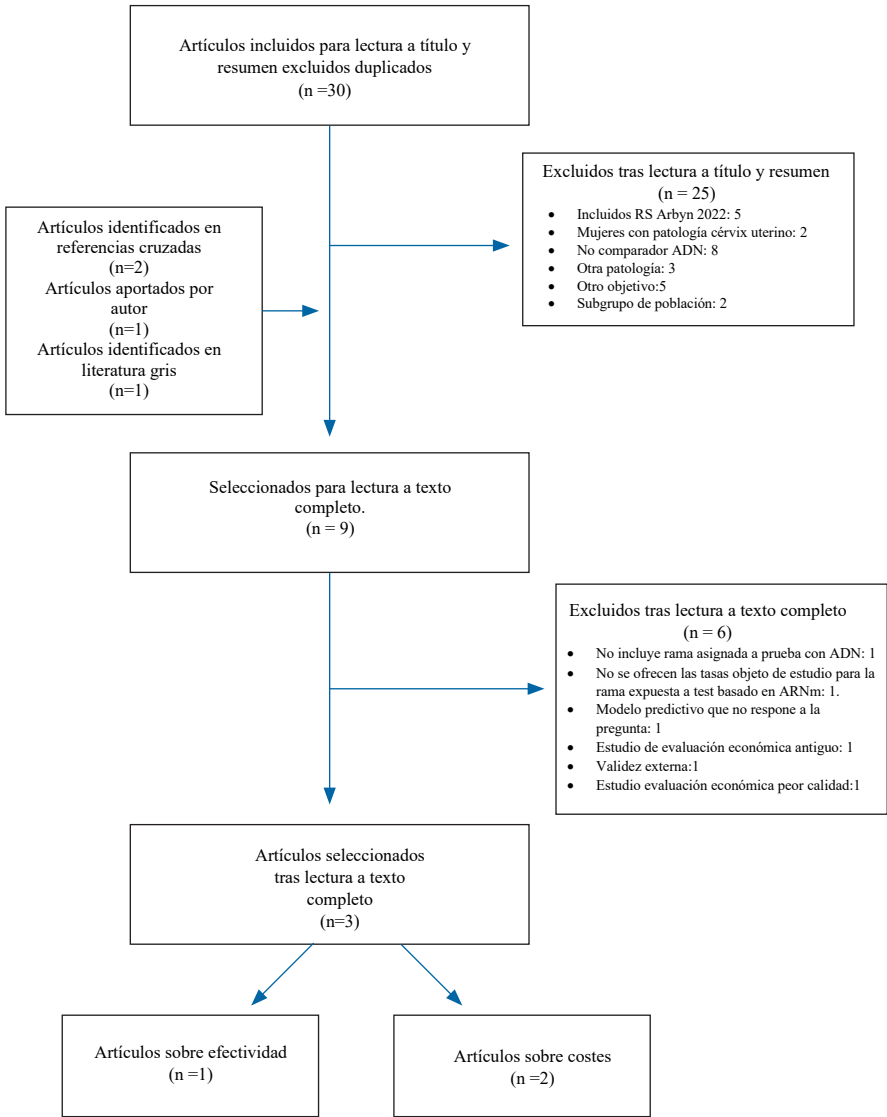
White, C. et al. Performance of the HPV E6/E7 mRNA Aptima HPV assay combined with partial genotyping compared with the HPV DNA Cobas 4800 HPV test for use in primary screening: Results from the CERVIVA HPV primary screening study in Ireland. *Int J Cancer* 2023; doi: 10.1002/ijc.34685.

1.3.9. Resolución de la búsqueda (trabajos analizados evaluación económica)

Dombrowski, C.A., G.M.F. Weston, P.P. Descamps, P.J. Izopet, E.J. Adams, y E. Adams. 2022. «Health Economic Evaluation of an mRNA High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Assay versus a DNA HR-HPV Assay for the Proposed French Cervical Screening Programme». *Medicine (United States)* 101 (29): E29530. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029530>. valuation». *BMJ Open* 10 (3): e031303. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031303>

Ibáñez R, Mareque M, Granados R, Andía D, García-Rojo M, Quílez JC, Oyagüez I. Comparative cost analysis of cervical cancer screening programme based on molecular detection of HPV in Spain. *BMC Womens Health*. 2021 Apr 26;21(1):178. doi: 10.1186/s12905-021-01310-8. PMID: 33902553; PMCID: PMC8074415.

1.3.10. Diagrama de flujo Ensayos Clínicos (Figura 4)



ANEXO 2. Síntesis del metanálisis

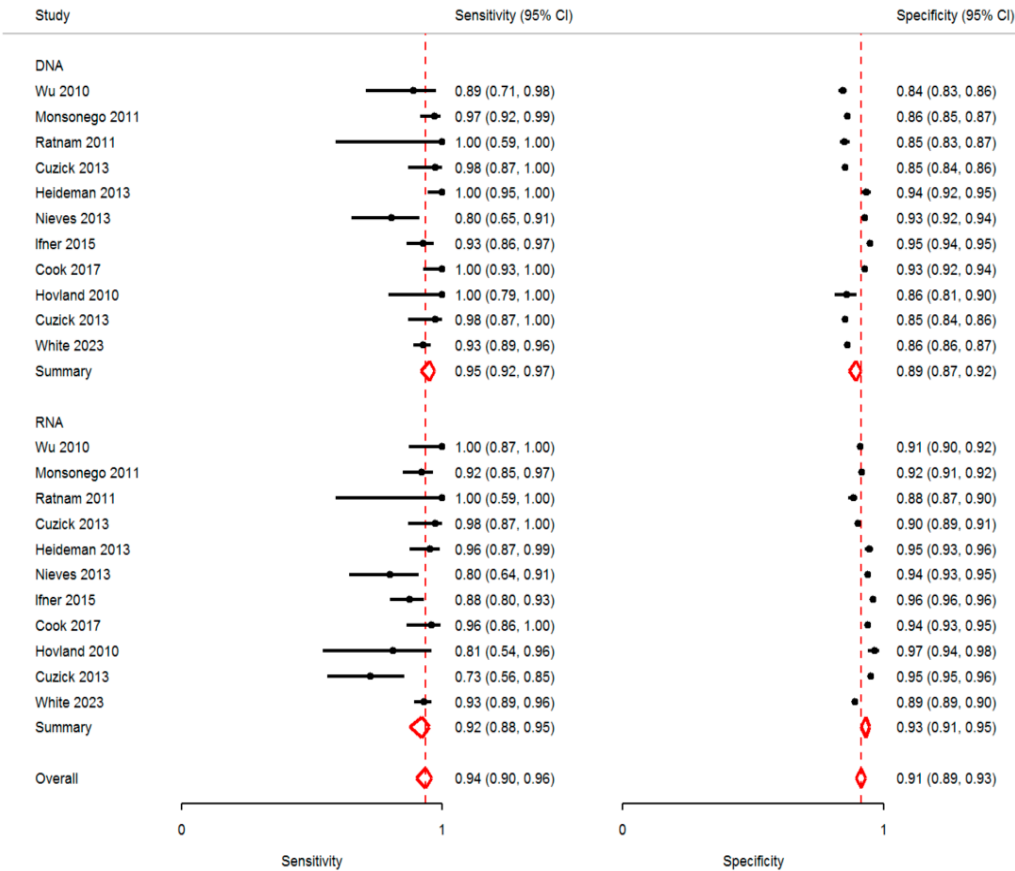
Se decidió replicar el MA de Arbyn et al. 2022, para obtener:

- Resultados actualizados a la última evidencia disponible, por lo que fue incluido el estudio de White et al. 2024.
- Estimadores de tasas de FP y FN.
- Estimaciones calculadas excluyendo los trabajos (Coquillard et al. 2011 y Wang et al. 2019) cuyas muestras presentaban una frecuencia relativa de pacientes HSIL/CIN2+ superiores a 0,25. Se consideró que estos valores excedían, con mucho, los valores medianos del resto de los trabajos y que eran debidos al tipo de muestreo empleado por los autores, que difería de un muestreo procedente de programas poblacionales de cribado o equivalentes. En la tabla siguiente se muestran las frecuencias relativas de casos positivos HSIL/CIN2+ comunicados en los diferentes ensayos.

Tabla 11. Frecuencias relativas de casos positivos HSIL/CIN2+		
Ensayo	Frecuencia relativa en la submuestra evaluada con pruebas de ARNm	Frecuencia relativa en la submuestra evaluada con pruebas de ADN
Wu 2010	0,0135	0,0135
Monsonogo 2011	0,0228	0,0228
Ratman 2011	0,0051	0,0051
Cuzick 2013	0,0067	0,0067
Heideman 2013	0,0740	0,0740
Nieves 2013	0,0195	0,0200
Ifner 2015	0,0119	0,0118
Cook 2017	0,0144	0,0144
Coquillard 2011	0,2808	0,2808
Wang 2019	0,4273	0,4273
Hovland 2010	0,0511	0,0511
Cuzick 2013	0,0070	0,0067
White 2013	0,0259	0,0259

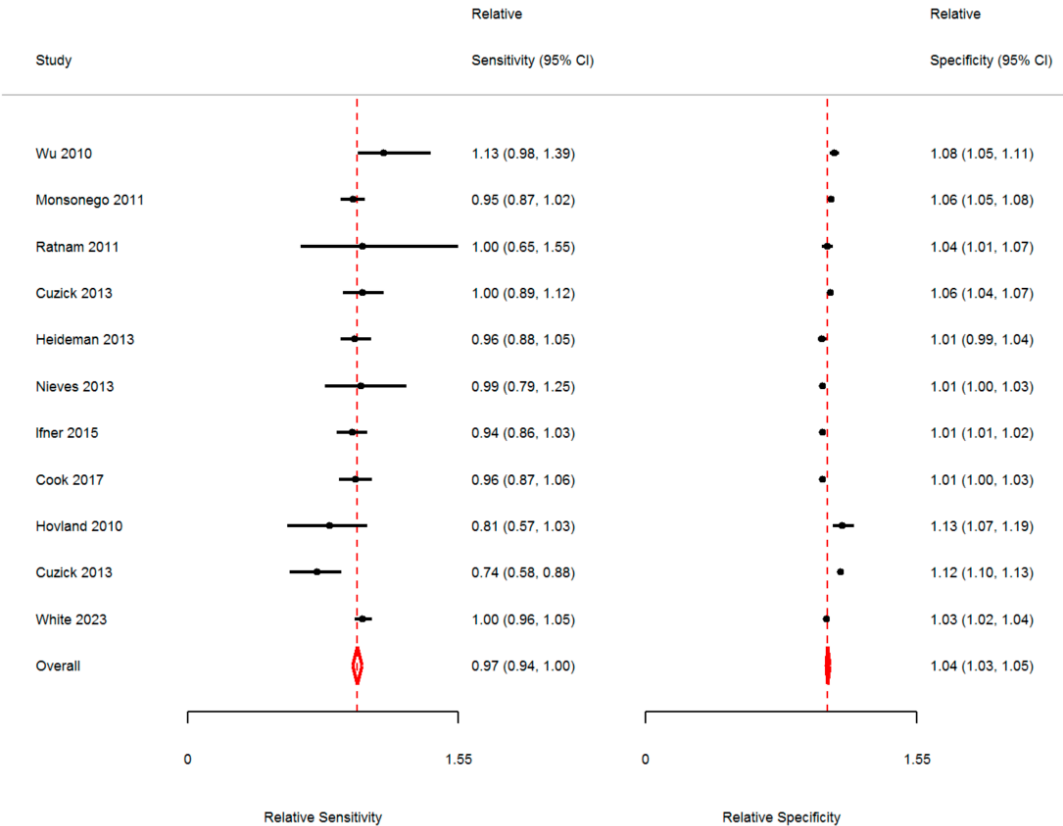
Análisis de la eficacia comparada de las pruebas basadas en ARN frente a pruebas basadas en ADN.

Forest plots de las medidas de eficacia diagnóstica (sensibilidad y especificidad) (*) (Figura 5).



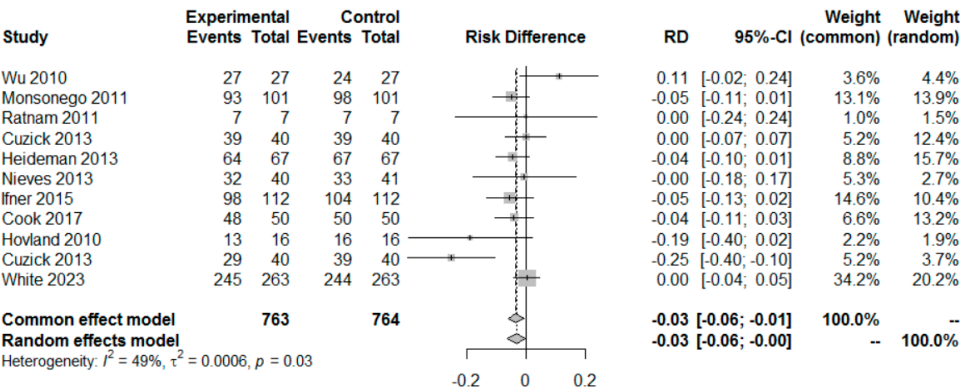
Puede observarse que las pruebas basadas en ARN presentan una menor sensibilidad y una mayor especificidad que las pruebas basadas en ADN, aunque estas diferencias se encuentran en los límites de los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos.

Sensibilidad (gráfico izquierdo) y especificidad (gráfico derecho) relativas y sus IC del 95% (*) (Figura 6).

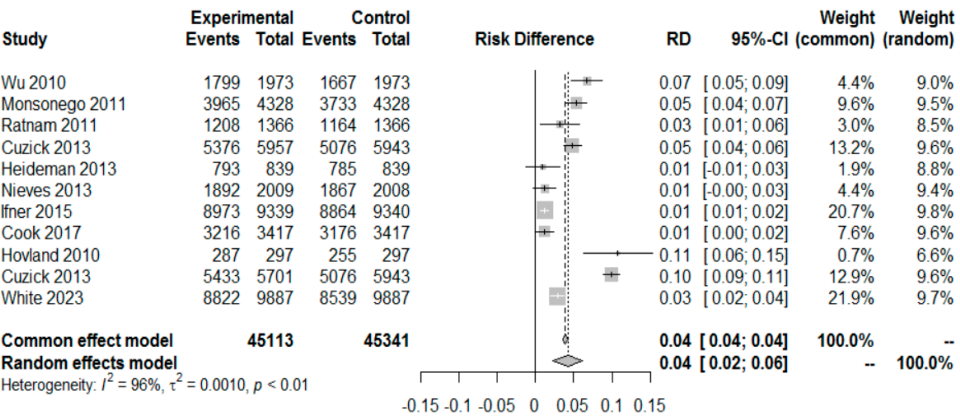


Diferencias entre sensibilidades y especificidades agrupadas. (**) (Figuras 7)

Sensibilidad



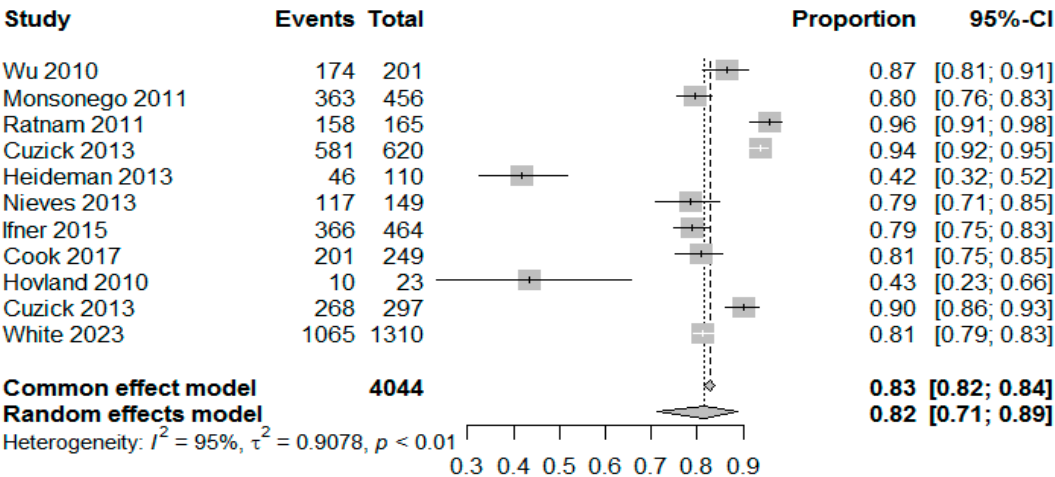
Especificidad



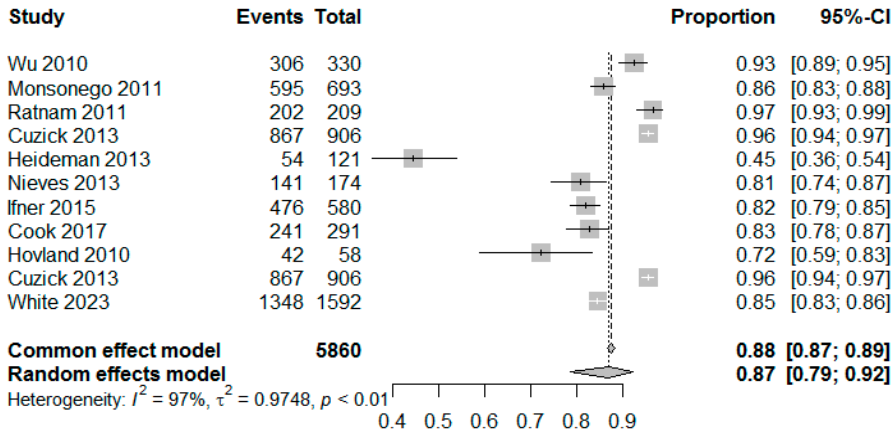
Dada la importancia que las tasas de FP y FN pueden representar en los programas de cribado, se decidió ampliar los resultados mediante un meta-análisis de estos estimadores. (**)

Tasas de falsos positivos (Figura 8):

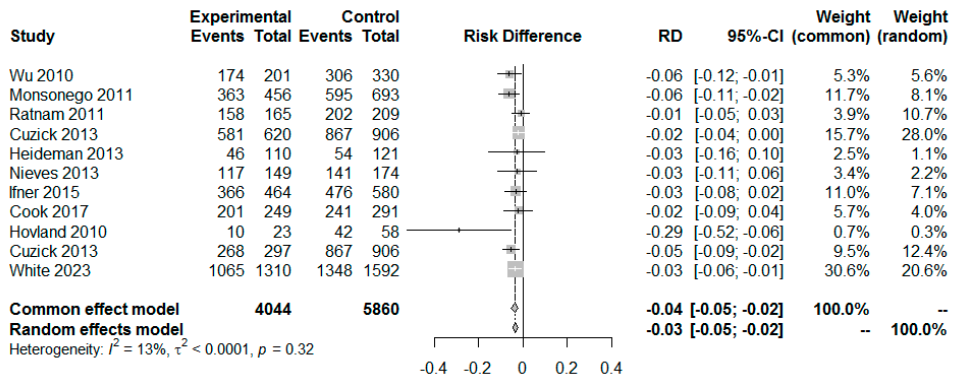
- Prueba de ARNm/VPH-AR



- Prueba de ADN/VPH-AR

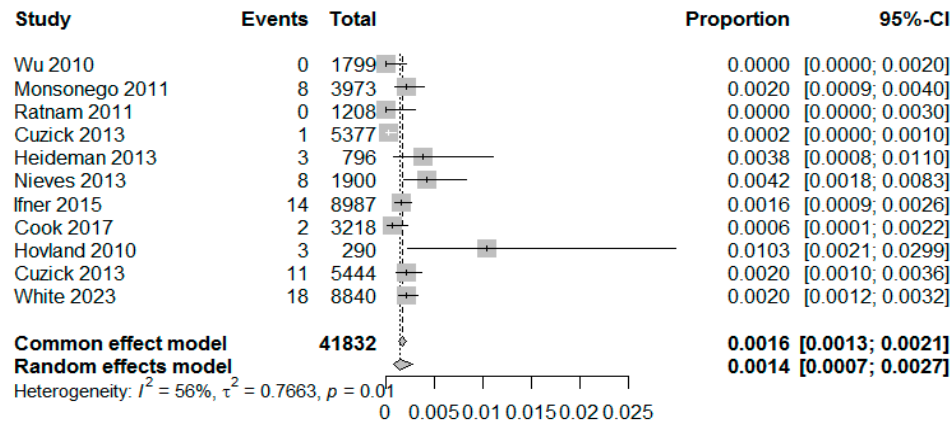


- Diferencia

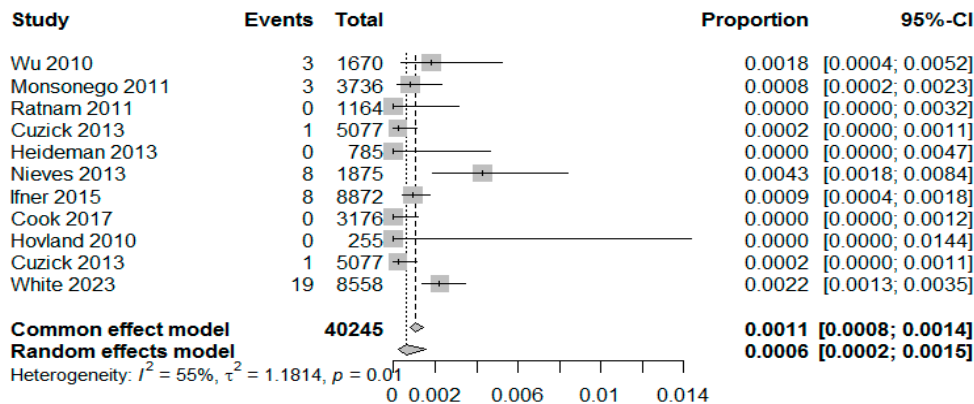


Tasas de falsos negativos (Figura 9):

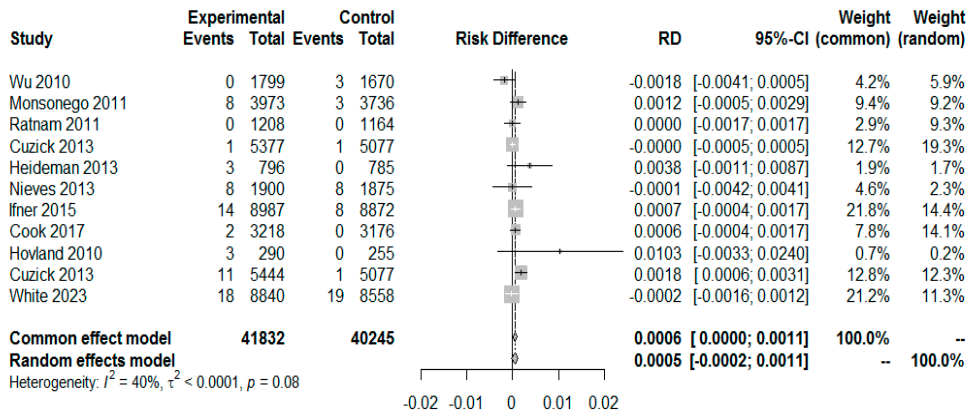
• Prueba de ARNm/VPH-AR



• Prueba de ADN/VPH-AR



- Diferencia



Los análisis fueron realizados con las librerías *metadta* de Stata (*) y Meta de R (**)

ANEXO 3. Análisis de riesgo de sesgo de los trabajos incluidos.

ANEXO 3.1. Análisis de riesgo de sesgo de la RS incluida.

La revisión incluida y actualizada fue juzgada como de utilizable con bajo riesgo de sesgo utilizando los criterios definidos por Frank R, et al (37).

La mayor parte de los criterios fueron valorados positivamente, especialmente aquellos considerados críticos.

Cuestiones	SI/NO
Sección 1: ¿Es esta una revisión sistemática apropiada para el escenario clínico?	
¿Es el artículo una revisión sistemática (incluida una búsqueda sistemática de la literatura, criterios de elegibilidad específicos y evaluación del riesgo de sesgo y/o aplicabilidad)?	SI
¿La pregunta de revisión coincide con la pregunta clínica?	SI
Sección 2: ¿Es creíble la revisión (es decir, está realizada con rigor metodológico)?	
¿Los criterios de elegibilidad de los estudios están claramente especificados y son apropiados, incluida la población, la(s) prueba(es) de índice, la condición objetivo, el estándar de referencia y el diseño del estudio?	SI (*)
· Si es una revisión comparativa, ¿se describe adecuadamente cada prueba de índice?	SI
¿Es probable que se hayan identificado y seleccionado todos los estudios relevantes?	SI
¿La estrategia de búsqueda fue exhaustiva y reciente?	SI
¿Se realizó el cribado y la selección de estudios de forma independiente por duplicado?	SI
¿Se aplicaron medidas para reducir el riesgo de error en la recopilación de datos?	SI
¿Se proporcionaron definiciones claras de las variables (por ejemplo, definición del resultado positivo de la prueba de índice)?	SI
¿Se realizó la extracción de datos de forma independiente por duplicado?	SI
¿Se evaluaron críticamente los estudios incluidos para el riesgo de sesgo y aplicabilidad utilizando QUADAS-2 (QUADAS-C para revisiones comparativas)?	SI
¿Es el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos aceptables para su uso en el contexto clínico previsto?	SI
¿Se utilizaron los métodos apropiados para sintetizar los resultados del estudio?	SI
¿Se utilizaron modelos recomendados (por ejemplo, modelos bivariados de efectos aleatorios o modelos jerárquicos para las curvas ROC) para el metanálisis?	SI
· Para una revisión comparativa, ¿el metaanálisis se centró en estudios comparativos de precisión de diagnóstica (es decir, estudios primarios que evalúan todas las pruebas índice en el mismo grupo de estudio)?	NO siempre
Sección 3: ¿El rendimiento del diagnóstico es adecuado para uso clínico? (Estas preguntas son más valorativas, no siempre la respuesta debe ser SI/NO)	
¿Las estimaciones de eficacia diagnóstica comunicadas son lo suficientemente altas para su uso en el contexto clínico previsto?	SI
¿Cuál es el nivel de precisión de los resultados? ¿Está el límite inferior del IC por encima de la precisión aceptable en el contexto clínico previsto?	Es aceptable
¿Cuál es la variabilidad (homogeneidad) de los resultados? ¿Son consistentes los resultados de los estudios individuales o se han identificado fuentes de variabilidad?	Existe cierta heterogeneidad
Valoración final: (Utilizable con bajo riesgo de sesgo, útil con riesgo de sesgo, Alto riesgo de sesgo). Justificar la valoración brevemente. Fueron incluidos dos trabajos cuyo método de muestreo no coincidía con criterios de cribado y sus frecuencias de pacientes con la prueba de referencia positiva era muy elevado.	

ANEXO 3.2. Análisis de riesgo de sesgo del estudio de White et al., 2023

El riesgo de sesgo del trabajo de White et al. 2023 fue evaluado con la herramienta QUADAS-2 (38) y el resultado se presenta en la tabla que sigue a este párrafo. El riesgo de sesgo fue juzgado como bajo y la aplicabilidad alta, dado que el trabajo era semejante a los trabajos incluidos en la revisión de Arbyn et al. 2022 por lo que hizo necesaria y deseable la actualización de la misma.

Dominio	Pregunta	Valoración	Comentarios
Selección de los pacientes	P1	SI	
	P2	SI	
	P3	NO ES CLARO	Existe pequeña proporción de pacientes excluidas no explicada.
	Riesgo de sesgo	BAJO	
Test index y comparador	P1	SI	
	P2	No existe umbral	La realización de los test ofrece resultados dicotómicos
	Riesgo de sesgo	BAJO	
Prueba de referencia	P1	SI	
	P2	SI	
	Riesgo de sesgo	BAJO	
Flujo y secuencia temporal	P1	SI	
	P2	SI	
	P3	SI	
	P4	SI	
	Riesgo de sesgo	BAJO	
Aplicabilidad	Sobre la selección de los pacientes	ALTA	
	Sobre el test índice	ALTA	
	Sobre la prueba de referencia	ALTA	

ANEXO 3.3. Valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas (CASPe)

Pregunta	Nombre del estudio	
	Dombrowski 2022	Ibañez 2021
¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	si	si
¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	si	si
¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	si	si
¿Los efectos de la intervención (o intervenciones) se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?	si	si
¿Los costes en que se incurre por la intervención (intervenciones) se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	no	no
Se aplican tasas de descuento a los costes de la intervención/es? ¿y a los efectos?	si	si
¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	si	si
¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	si	si
¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	si	si
¿Serían los costes trasladables a tu medio?	NS*	si
¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?	NS**	si

NS: No sé

* Habría que comparar los costes estimados en el modelo con los publicados en el Sistema Nacional de Salud español.

** Probablemente sí, al tratarse de un entorno europeo y programas de cribado similares.

ANEXO 4. Tablas del perfil de la evidencia

Tabla 1: ¿Debería usarse una prueba de ARNm /VPH-AR vs prueba de ADN /VP-ARH para cribado de HSIL/CIN2+ en CCU?

Prueba de ARNm/VPH-AR		Prueba de ADN /VPH-AR	
Sensibilidad	0.92 (95% CI: 0.88 a 0.95)	Sensibilidad	0.95 (95% CI: 0.92 a 0.97)
Especificidad	0.93 (95% CI: 0.91 a 0.95)	Especificidad	0.89 (95% CI: 0.87 a 0.92)

Prevalencias	0.07%	0.0053%	0.05%
--------------	-------	---------	-------

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 10.000 pacientes cribadas						Calidad de la evidencia de precisión del test					
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 0.07%		Probabilidad pre-test de 0.0053%		Probabilidad pre-test de 0.05%							
Verdaderos positivos (pacientes con HSIL/ CIN2+)	11 estudios 695 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	6 (6 a 7)	7 (6 a 7)	0 (0 a 1)	1 (0 a 1)	5 (4 a 5)	5 (5 a 5)	⊕⊕⊕⊖ Moderado					
1 menos VP en prueba de ARNm / VPH-AR								1 menos VP en prueba de ARNm / VPH-AR		0 menos VP en prueba de ARNm / VPH-AR									
1 (0 a 1)								0 (0 a 1)		1 (0 a 1)		0 (0 a 0)							
1 más FN en prueba de ARNm / VPH-AR								1 más FN en prueba de ARNm / VPH-AR		0 menos FN en prueba de ARNm / VPH-AR									
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener HSIL/CIN2+)																			
Verdaderos negativos (pacientes sin HSIL/ CIN2+)	11 estudios 41764 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	9293 (9094 a 9493)	8894 (8694 a 9194)	9300 (9100 a 9499)	8900 (8700 a 9200)	9295 (9095 a 9495)	8896 (8696 a 9195)	⊕⊕⊕⊖ Moderado					
399 más VN con la prueba de ARNm/ VPH-AR								400 más VN con la prueba de ARNm/ VPH-AR		399 más VN con la prueba de ARNm/ VPH-AR									
700 (500 a 899)								1099 (799 a 1299)		699 (500 a 899)		1099 (799 a 1299)			700 (500 a 900)		1099 (800 a 1299)		
399 menos FP con la prueba de ARNm/ VPH-AR								400 menos FP con la prueba de ARNm/ VPH-AR		399 menos FP con la prueba de ARNm/ VPH-AR									
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como HSIL/CIN2+)																			

Explicaciones:

a. El test de homogeneidad para los estimadores de la prueba de ARNm es muy significativo ($p < 0.001$) y los valores de I^2 son 27.6 y 92.1 para la sensibilidad y especificidad respectivamente.

Tabla 2: Para las mujeres susceptibles de ser incluidas en un programa de cribado poblacional de CCU, ¿Existe diferencia de incidencia de una lesión HSIL/CIN3+ a los 5 años de una prueba inicial negativa entre las mujeres que recibieron una prueba inicial basada en ARNm/HPV-AR vs las que recibieron una prueba inicial basada en AND/HPV-AR?

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pruebas basadas en ARN	Pruebas basadas en ADN	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
2	estudios observacionales	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.			RR 1.61 (0.39 a 6.65)	2 menos por 1000 (de 7 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones:

- a. Tomada de la evaluación del autor de la RS. Uno de los estudios realizó una selección de la muestra oportunista con cierto riesgo de no ser representativa, se presentaron ciertas desviaciones del protocolo en el seguimiento y pérdidas y el registro de los desenlaces presentó algunos déficits.
- b. Los resultados son poco homogéneos. $I^2=65,3\%$
- c. El intervalo de confianza de la estimación conjunta es muy amplio.

ANEXO 5. Tablas características y limitaciones de las pruebas de detección VPH-AR

Tabla 12. Pruebas ADN de detección de VPH-AR validadas para uso en cribado de cáncer de cuello uterino										
NOMBRE DE LA PRUEBA	Compañía comercializadora Prueba Reflex* y Cotest	Aprobación FDA		Marcado CE	Método	Genotipos detectados	EC	Sensibilidad para CIN 2/3	Especificidad para CIN 2/3	Control interno integrado
		Prueba Reflex* y Cotest	Prueba de Cribado							
Hybrid Capture 2 HR HPV DNA®	Qiagen (Hilden, Alemania)	Si, en 2001	No	Si	ADN (no basada en PCR). Amplificación de señal: sonda de genoma completo	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68	ASC-US/LSIL Triage Study (ALTS),2006 CAP	63,6-100%	6,2-98,4%	No
GP5+/6+ PCR-EIA® **										
Cobas 4800 HPV®	Roche (Basilea, Suiza)	Si, en 2011	Si, en 2014***	Si	ADN (basada en PCR). Diana de amplificación: Gen diana L1	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 y 68 con genotipado de 16 y 18	ATHENA	71,1-99%	24-86,2%	Si (6-globina)
Abbot Real Time®	Abbott, Wiesbaden, Alemania	No	No	Si	ADN (basada en PCR).	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y parcialmente el genotipo 16,18 de otros 12 genotipos de alto riesgo				Si (6-globina)
Alinity®	Abbott, Abbott Park, Illinois, EE. UU.	No	No	Si						Si (6-globina)
Aniplex HR®	Seegene (Seúl, Corea del Sur)	No	No	Si						Si
BD Onclarity®	BD Diagnostics, Sparks, MD, EE. UU	Si, en 2018	Si, en 2018***	Si	ADN (basada en PCR). Diana de amplificación: Gen diana E6/E7	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68; identificación simultánea y discreta de 16, 18 y 45	Onclarity (fase inicial)	85,7-100%	17-98,8%	Si (6-globina)
Cobas 6800®	Roche (Basilea, Suiza)	Si	Si	Si						Si (6-globina)
HPV-Risk®	Self-Screen BV, Ámsterdam, Países Bajos	No	No	Si						Si
PapilloCheck®	Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania	No	No	Si	PCR e hibridación con micromatrices	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 6, 11, 40, 42, 43, 44 y 55				Si (gen humano ADAT1)
Xpert HPV®	Cepheid, California, EEUU	No	No	Si	E6/E7 amplificación múltiple de ADN diana mediante PCR en tiempo real	HPV 16, 18, 45, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68				Si
x Prueba de detección de ADN VPH-AR parcialmente validada para uso en cribado de cáncer de cuello uterino										
NOMBRE DE LA PRUEBA	Compañía comercializadora Prueba Reflex* y Cotest	Aprobación FDA		Marcado CE	Método	Genotipos detectados	EC	Sensibilidad para CIN 2/3	Especificidad para CIN 2/3	Control interno integrado
		Prueba Reflex* y Cotest	Prueba de Cribado							
Cervista HPV HR®	Hologic	Si, en 2009	No	Si	ADN (basada en PCR). Amplificación de señal: Genes L1, E6 y E7	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 y 68 con genotipado de 16 y 18	CERVISTA HPV HR	92,8-100%	-	Si (HIST2H2BE)
Parcialmente validada: Son pruebas que cumplen parcialmente los criterios internacionales de validación ya que la precisión no inferior se alcanzó tras una optimización a posteriori de los puntos de corte, resultados de precisión inconsistentes en diferentes estudios, y/o insuficiente evaluación de la reproducibilidad										

Tabla 13. Pruebas ARNm de detección de VPH-AR validadas para uso en cribado de cáncer de cuello uterino

NOMBRE DE LA PRUEBA	Compañía comercializadora	Aprobación FDA		Marcado CE	Método	Genotipos detectados	EC	Sensibilidad para CIN2/3	Especificidad para CIN2/3	Control interno integrado
		Prueba Reflex* y Cotest	Prueba de Cribado							
Aptima HPV®	Gen Probe (San Diego, California, 2011, adquirido por Hologic en 2012)	Si, en 2011	No	Si	ARNm (basada en PCR). Diana de amplificación: Gen diana E6/E7	16,18,31,33,35,39, 45,51,52,56,58,59, 66 y 68; genotipado como prueba independiente (16,18/45)	CLEAR	55,3-100%	28,8-99,2%	Sí, se añade una transcripción de control interno (transcripción VPH16 E6/7) a cada reacción en el paso de captura de la diana
Pretec HPV-Proofer®	Mel-Mont Medical Inc (Miami, EEUU)	No	No	Si	Amplificación isotérmica NASBA en tiempo real	Genotipos de ARNm E6/E7 de VPH 16, 18, 31, 33 y 45				Sí, ARNm de la proteína A snRNP U1 humana (U1A)
OncoTec®	LabecPharma, España	No	No	Si						

* Como triaje tras un resultado citológico de atipias citológicas de significado incierto (ASC-US)

** No uso en programas de cribado, no disponible comercialmente

*** Aprobación vinculada a la del material conservante para citología líquida (Thinprep Pap test de Hologic en el caso de Cobas y SurePath™ liquid-based Pap test de BD en el caso de BD Onclarity)

Tabla 14. Limitaciones de las 5 pruebas de detección de VPH-AR aprobadas por la FDA

Prueba	Limitaciones
CH 2	• Reactividad cruzada con algunos tipos de VPH-BR. • Niveles bajos de infección por VPH pueden dar lugar a resultados FN • Las altas concentraciones de crema antifúngica, gel anticonceptivo o ducha vaginal pueden causar resultados FN
Cervista	• Reactividad cruzada con 2 tipos de VPH de riesgo desconocido (tipos 67 y 70). • El rendimiento no se ha establecido adecuadamente para los individuos vacunados contra el VPH. • Altos niveles de gel anticonceptivo y/o cremas antifúngicas pueden causar resultados falsos negativos. • Niveles elevados de ADN humano pueden crear una señal inespecífica que dé lugar a resultados falsos positivos.
Cobas 4800	• El rendimiento no se ha establecido adecuadamente para los individuos vacunados contra el VPH. • No se han evaluado los efectos de otras posibles variables, como el flujo vaginal, el uso de tampones o las duchas vaginales. • Concentraciones de sangre total en el vial superiores al 1,5% en Thin • Prep PreservCyt o al 2% en SurePath Preservative fluid pueden provocar un resultado falso negativo. • La contaminación cruzada puede causar resultados falsos positivos • El control interno de b-globina no es específico de células epiteliales, lo que significa que puede haber un control positivo debido a células inflamatorias a pesar de que el número de células epiteliales sea bajo.
Aptima	• No se han evaluado los tipos de muestras no cervicales. • No se ha evaluado el rendimiento en personas vacunadas contra el VPH. • Los lubricantes personales que contienen poliquaternio 15 y medicamentos antimicóticos que contienen tioconazol pueden interferir con el rendimiento. • No se han evaluado los efectos de otras posibles variables, como el flujo vaginal, el uso de tampones o las duchas vaginales. • La contaminación cruzada de las muestras puede provocar resultados falsos positivos
Onclarity	• No se han evaluado los tipos de muestras no cervicales. • No se ha evaluado el rendimiento en mujeres con tratamiento ablativo o excisional previo o embarazadas. • Pueden producirse resultados falsos negativos en muestras que contengan mucina, de crema de aciclovir o de crema vaginal de clindamicina. • No se han evaluado los efectos de otras posibles variables, como el flujo vaginal, el uso de tampones o las duchas vaginales.

(Salazar et al., 2019)(71)

ANEXO 6. Análisis de incertidumbre de los estudios de evaluación económica

6.1. Resultados de análisis de incertidumbre del estudio de Dombrowski et al (2022):

6.1.1. Análisis de sensibilidad determinista:

Se lleva a cabo variando los parámetros de entrada al modelo. Los valores con la mayor diferencia con respecto al modelo de referencia indican una mayor diferencia en costes y colposcopias entre el uso de pruebas de ARNm y ADN.

El coste total fue más sensible a la variación en la probabilidad de una prueba de ADN/VPH-AR positiva en el primer año, con un aumento de 10,2 millones € en los costes en el brazo de ADN en comparación con el brazo de ARNm con el valor de la probabilidad más alto.

De manera similar, el número de colposcopias fue más sensible a la variación en la probabilidad de un ADN / VPH-AR positivo en el primer año, con 72.674 colposcopias con el valor de probabilidad más alto.

Al aumentar la cobertura de detección al 80%, se estiman 64.806 colposcopias menos con el uso de pruebas de ARNm en comparación con las pruebas de ADN.

6.1.2. Análisis de sensibilidad probabilístico (ASP):

En los parámetros del modelo se tomaron muestras de forma independiente a partir de distribuciones apropiadas y se ejecutaron 1000 iteraciones del modelo para generar resultados. La distribución de las diferencias en costes y número de colposcopias, pruebas de VPH y pruebas citológicas entre los brazos de ADN y ARNm se calculó para cada conjunto de entradas y el IC del 95%.

El IC del 95% calculado a partir del ASP para la diferencia en los costes totales del ARNm/VPH-AR en comparación con el ADN/VPH-AR osciló entre -13.480.139€ y 1.342.275€ (donde un número negativo indica ahorro de costes con el ARNm).

6.2. Resultados del análisis de incertidumbre del estudio de Ibañez et al. (2021)

6.2.1. Análisis de sensibilidad unidireccional:

Los resultados de los diferentes **análisis de sensibilidad (AS) univariantes** mostraron que Aptima HPV fue la opción menos costosa y redujo el número de pruebas realizadas en todos los escenarios, confirmando los resultados del caso de referencia.

La estrategia de análisis univariante que más influyó en los resultados fue considerar las diferentes evidencias publicadas de la proporción de mujeres con un resultado positivo en la prueba del VPH seguida de la variación del coste según datos publicados en la literatura.

Cuando se utilizan los estudios con mayores diferencias en la positividad del VPH, Aptima HPV ahorra hasta -53.970.312€ respecto al HC2 y -78.647.307€ respecto a Cobas 4800.

En cambio, si calculamos el ahorro de costes en base a los estudios con menores diferencias en resultados positivos de VPH, Aptima HPV mostró ahorros de hasta € -17.232.932 y € -21.935.110 en comparación con HC2 y Cobas 4800, respectivamente.

Si se disminuyese la cifra de mujeres de 35 a 65 años que acudirían a su cita de cribado en el sector público ($n = 4.626.868$ mujeres), el uso de Aptima HPV supuso un ahorro de costes de -2.537.896 € frente a HC2 y -26.669.032 € frente a Cobas 4800.

En base a la disminución de los costes de las primeras citología, colposcopia y biopsia, cuando se aplicó el valor superior del coste (dato obtenido de la literatura), el uso de Aptima HPV ahorraría hasta -49.733.682 € en comparación con HC2 y -52.257.582 € en comparación con Cobas 4800. Los ahorros son € -22.865.273 frente a HC2 y € -23.342.515 frente a Cobas 4800 al utilizar el valor más bajo del coste.

En cuanto al AS calculado con los valores superior e inferior obtenidos de aplicar la desviación estándar (DE) al valor medio de los costes unitarios de la primera citología en base líquida, colposcopia y biopsia, el ahorro osciló entre -35.899.792 € y -43.779.630 € para Aptima HPV versus HC2 y entre -37.135.197 € y -46.598.028 € para Aptima HPV vs Cobas 4800.



**Comunidad
de Madrid**

Dirección General Asistencial
CONSEJERÍA DE SANIDAD