



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



*DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"*

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

**REVISIÓN RÁPIDA N° 004 -
2023**

**CITOLOGÍA EN BASE LÍQUIDA PARA
INTERPRETACIÓN DE CITOLOGÍA
CERVICOVAGINAL O ANAL**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 28 de septiembre del 2023



Revisión Rápida N° 004-2023. Citología en base líquida para interpretación de citología cervicovaginal o anal	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2023	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2023	Versión: V.01

Mg. Francisco Berrospi Espinoza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Alexis Holguin Ruiz

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efrain Failoc Rojas

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria – Revisión Rápida N° 004-2023. Citología en base líquida para interpretación de citología cervicovaginal o anal; Lima, Septiembre de 2023.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe



ÍNDICE

I. ANTECEDENTES.....	4
II. INDICACIÓN E INTERVENCIÓN (TECNOLOGÍA SANITARIA) A UTILIZAR.....	4
III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA.....	6
IV. METODOLOGÍA.....	7
V. ANÁLISIS:	11
VI. ASPECTOS ORGANIZATIVOS.....	15
VII. CONCLUSIONES.....	16
VIII. ANEXOS.....	17

I. ANTECEDENTES

- INFORME N° 000305-2023-EF-CP-DP-DISAD/INEN remitido por Dr Luis Taxa Rojas, director Ejecutivo del departamento de Patología del INEN al Jefe de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INEN.
- La Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de INEN se creó el 15 de enero del 2020 mediante R.J. 020-2020-J/INEN y dentro de sus funciones están el *“Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera para la/s IAFAS”*. Definiendo tecnologías sanitarias a *“cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, rehabilitación o cuidados prolongados. Se incluyen los medicamentos, los dispositivos, los procedimientos médicos y quirúrgicos, así como los sistemas organizativos dentro de los cuales se proporciona dicha atención sanitaria”*¹

II. INDICACIÓN E INTERVENCIÓN (TECNOLOGÍA SANITARIA) A UTILIZAR

La neoplasia cervical es una infección por el virus del papiloma humano (VPH) adquirida a través de las relaciones coitales y está dentro de las principales causas de muerte en las mujeres a nivel mundial². La descripción microscópica se da cerca del núcleo celular epitelial cervical como un “halo” de forma agrandada e irregular como muestra de la mitosis³.

¹ INAHTA Hea. Health Technology Assessment International (HTAi) "HTA Glossary.net." [Available from: [http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-\(n.f.\)](http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-(n.f.))]

² Mello V, Sundstrom RK. Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019

³ Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. Cells. 2019;8(6).

**DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"**

A nivel internacional, el cáncer de cérvix está dentro de las cinco primeras neoplasias que tienen alta incidencia y una gran mortalidad en las mujeres⁴. En el Perú, el cáncer de cérvix es la segunda neoplasia más común, siendo 23% de todos los cánceres de mujeres⁵, convirtiéndose en una enfermedad con alta morbilidad en la salud pública⁶.

El cáncer cérvico uterino (CCU) se origina en la unión de la zona de transición entre las células escamosas y las células cilíndricas del cérvix. La lesión precursora se llama displasia y se presentan dos tipos: neoplasia intraepitelial cervical (CIN) que puede ser de diferentes grados según la profundidad de la invasión (CIN I, CIN II y CIN III), o adenocarcinoma in situ, que posteriormente se puede convertir en un cáncer invasivo.

El cáncer de cérvix y cáncer anal son enfermedades prevenibles. En la prevención del cáncer de cérvix son esenciales: la vacunación contra el virus papiloma humano (VPH), siendo esta una forma de prevención primaria, y las pruebas como el frotis cervical con Papanicolaou (citología) o la inspección visual con ácido acético constituyendo una forma de prevención secundaria⁷. La recomendación es que mujeres que ya iniciaron relaciones sexuales deben realizar una evaluación de citología cervicovaginal.

El frotis de Papanicolaou (citología convencional) es una técnica de tamizaje de bajo costo y de aplicación masiva, sin embargo, se ha propuesto otras tecnologías que reduce la tasa de falsos positivos, tal como la citología en base líquida.

En este documento se responderá a las solicitudes respecto a: 1) Citología en base líquida.

⁴ Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015;1(4):505-27.

⁵ World Health Organization. GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today>].

⁶ Pineros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, et al. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):e573-e86.

⁷ Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *Journal of medical screening*. 2005;12(3):142-9.



III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA

1. CITOLOGÍA EN BASE LÍQUIDA PARA CÁNCER CUELLO

La prueba de Papanicolaou o también llamada citología convencional cérvico-vaginal es un examen que sigue el siguiente procedimiento: primero el ginecólogo realiza el examen usando un espejo el cual le permite visualizar tanto el canal vaginal como del cuello uterino, luego con un citocepillo se encargará de tomar una muestra pequeña de células cérvico-vaginales para ver si existen cambios causados por el VPH, éstas se conservan, se embalan, se transportan y se remiten, asimismo se efectúa la coloración mediante ésta técnica para obtener un diagnóstico. Esta técnica se complementa con el sistema Bethesda, el cual es útil para que el personal médico y técnico pueda interpretar e informar los resultados de citología cervical⁸.

Debido a que la citología convencional presenta algunas limitaciones como la obtención de muestras poco significativas que se debe a errores en la toma de muestra por presencia de moco o sangre. Entonces, se analiza una alternativa a esta técnica llamada citología en base líquida, en los procedimientos de esta prueba no se realiza el extendido en la fase inicial, sino que se transporta la muestra al líquido fijador o preservante celular logrando de esta manera el incremento de la detección citológica de lesiones escamosas intraepiteliales y a la vez se reduce la cantidad de extendidos insatisfactorios, además presenta otros beneficios como: reducir la cantidad de muestras inadecuadas, facilidad en el proceso,

⁸ Manual de procedimientos para diagnóstico en citología cervicovaginal. Instituto Nacional de Salud, 2000.

disminuye el tiempo en que se realiza la lectura y permite la aplicación de pruebas de biología molecular⁹.

IV. METODOLOGÍA

a) Estrategia de búsqueda

Primero se realizó una revisión de los documentos que fueron enviados a la unidad y se conversó con la Unidad funcional de Citopatología (Unidad solicitante) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Se elaboró la siguiente pregunta PICO:

Pregunta	Estrategia
Población: Pacientes con sospecha de cáncer de cuello uterino o cáncer anal	"Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Tiab] OR "Uterine Cervical Dysplasia"[Mesh] "Uterine Cervical Dysplasia"[Tiab] OR "Anus Neoplasms"[Mesh] OR "Anal Cancer"[Tiab] OR ((cervix [tw] OR cervical [tw] OR cervico* [tw]) AND (cancer* [tw] OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplas* [tw] OR dysplas* [tw] OR dyskaryos* [tw] OR squamous [tw] OR CIN [tw] OR CINII* [tw] OR CIN2* [tw] OR CINIII* [tw] OR CIN3* [tw] OR SIL [tw] OR HSIL [tw] OR H-SIL [tw] OR LSIL [tw] OR L-SIL [tw] OR ASCUS [tw] OR ASCUS [tw]))))
Intervención: Citología base líquida	"Liquid Based Cytology"[Tiab] OR "LBC"[Tiab] OR (liquid[Tiab] AND (cyto*[Tiab])
Comparador:	(Vaginal smears [MeSH] OR Cytodiagnosis [MeSH] OR "Cell Transformation, Viral" [MeSH] OR ((pap

⁹ Ortega P., Bocanegra J.D. Cytology in complementary liquid base in a cytology laboratory of the Cervical Cancer Prevention and Control Program

**DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"**

Citología convencional cervicovaginal	[tiab] OR papanicolaou [tiab] OR vagina* [tiab] OR cervical [tiab] OR cervix [tiab] OR cervico* [tiab] OR cytolog* [tiab]) AND (smear* OR test [tiab] OR tests [tiab] OR testing [tiab] OR tested [tiab] OR swab* OR scrap*))))
Outcome: - Mortalidad por cáncer - Pacientes con diagnóstico NIC 2+	ALL TERMS

La segunda parte estuvo enfocada en un análisis de la revisión de la literatura para respaldar la decisión basada en evidencia científica. Se priorizaron estudios por ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones sistemáticas (RS), en caso de haber nuevos estudios observacionales que no fueron incluidos en RS se evaluaron su inclusión.

Fecha de búsqueda: 12 de septiembre del 2023

Bases de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta
PubMed	("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Tiab] OR "Uterine Cervical Dysplasia"[Mesh] "Uterine Cervical Dysplasia"[Tiab] OR "Anus Neoplasms"[Mesh] OR "Anal Cancer"[Tiab] OR ((cervix [tw] OR cervical [tw] OR cervico* [tw]) AND (cancer* [tw] OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplas* [tw] OR dysplas* [tw] OR dyskaryos* [tw] OR squamous [tw] OR	Total: 1767 Seleccionados: 3

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

	CIN [tw] OR CINII* [tw] OR CIN2* [tw] OR CINIII* [tw] OR CIN3* [tw] OR SIL [tw] OR HSIL [tw] OR H-SIL [tw] OR LSIL [tw] OR L-SIL [tw] OR ASCUS [tw] OR AS-CUS [tw])) AND ("Liquid Based Cytology"[Tiab] OR "LBC"[Tiab] OR (liquid[Tiab] AND cyto*[Tiab])) AND ((Vaginal smears [MeSH] OR Cytodiagnosis [MeSH] OR "Cell Transformation, Viral" [MeSH] OR ((pap [tiab] OR papanicolaou [tiab] OR vagina* [tiab] OR cervical [tiab] OR cervix [tiab] OR cervico* [tiab] OR cytolog* [tiab]) AND (smear* OR test [tiab] OR tests [tiab] OR testing [tiab] OR tested [tiab] OR swab* OR scrap*))))	
BRISA	Citología líquida	Total: 0

* Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

No se pudo realizar la búsqueda avanzada en Cochrane por no tener acceso a la fecha de evaluación.

b) Selección de estudios

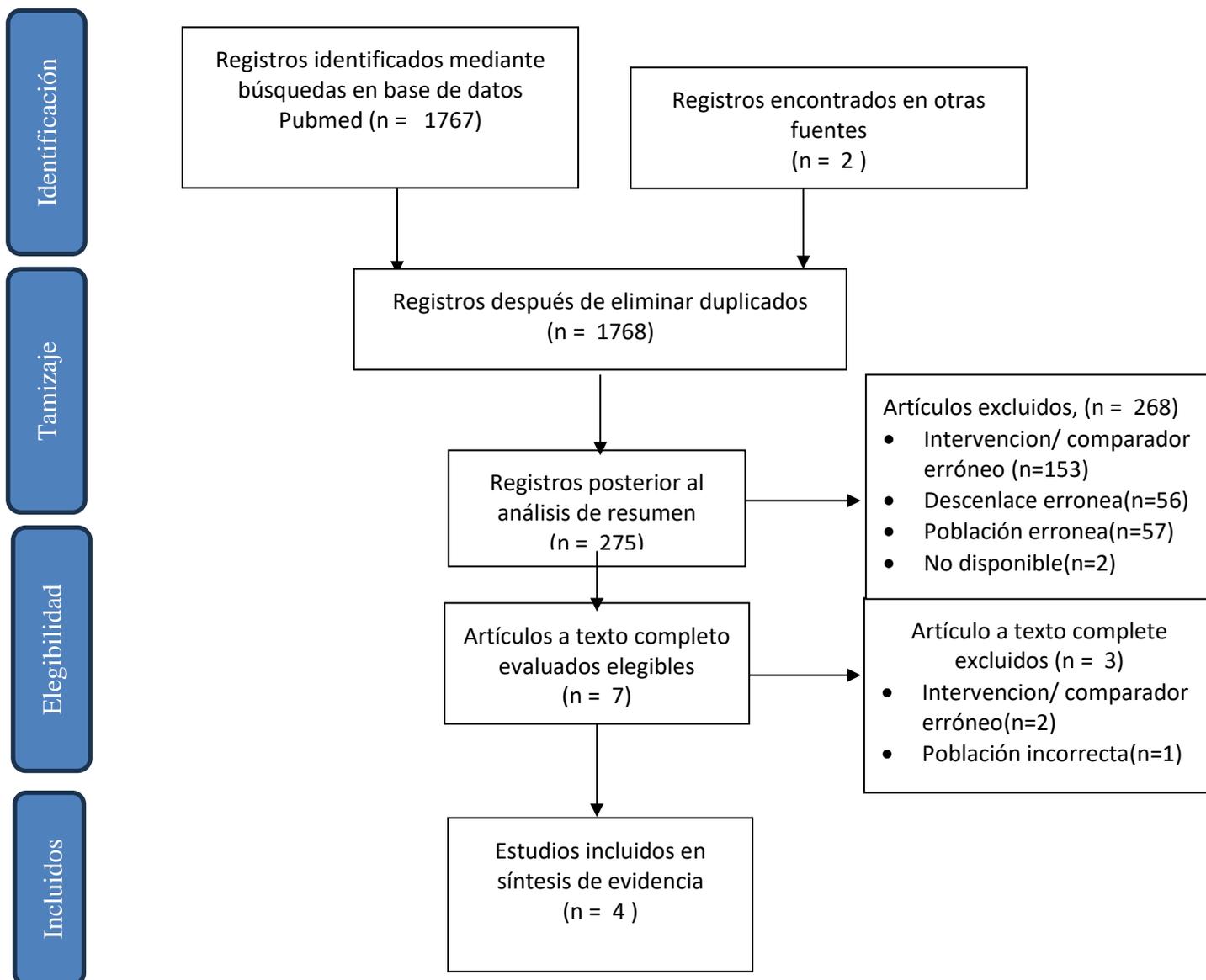
Se seleccionó solo estudios de comparación de diseños metodológicos provenientes de estudios experimentales, no se incluyeron reporte de casos; además al ser tecnologías que actualizan sus algoritmos y software de medición, solo se consideró los estudios de los últimos 20 años. Los estudios excluidos se detallan en el Anexo 1. La selección fue realizada solo por un evaluador (VEFR)

Posterior a una reunión con el departamento de patología, mencionaron que era importante evaluar adicional el uso de biopsia líquida en pacientes VPH positivo, por lo que se adicionó 2 estudios brindados por ellos para ser evaluados.

De un total de 1768 estudios, 4 artículos cumplieron con los criterios de selección.

A continuación, se muestra el flujo de selección.

Diagrama PRISMA del flujo de selección de estudios incluidos.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

c) Análisis de calidad de evidencia

Después del desarrollo de selección con el flujo PRISMA, un evaluador (VEFR) realizó un análisis de la calidad metodológica de cada estudio y se eligieron a los estudios con menor riesgo de sesgo.

V. ANÁLISIS:

A continuación, resumiremos los principales estudios científicos que responden a la pregunta de interés:

La revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane, Koliopoulos G et al (2017)¹⁰ hicieron un estudio para evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas de VPH para detectar neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) confirmadas histológicamente de grado 2 o peor (NIC 2+), incluido el adenocarcinoma in situ, en mujeres que participan en pruebas de detección primarias de cáncer de cuello uterino; y cómo se compara con la precisión de las pruebas citológicas (líquidas y convencionales). Metodológicamente el estudio realizó búsqueda en 2 bases de datos (Medline y Embase), realizado por pares y especificado previamente en un protocolo. Si bien este estudio tuvo un objetivo distinto a nuestra pregunta PICO, hicieron un sub-análisis para comparar las pruebas citológicas respondiendo así nuestra pregunta PICO. Los estudios seleccionados debían incluir mujeres que participaran en un programa de detección de cáncer de cuello uterino y que no estuvieran siendo seguidas por anomalías citológicas previas. Se seleccionaron 40 estudios finalmente, en la evaluación de riesgo de sesgo por QUADAS fue bajo, excepto en el momento de evaluar la evaluación parcial donde 14 de los 40 estudios no cumplieron con este criterio. Los resultados se evalúan en la siguiente tabla.

¹⁰ Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 10;8(8):CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2. PMID: 28796882; PMCID: PMC6483676.

**DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"**

TEST	UMBRAL ENFERMEDAD	# ESTUDIOS	SENSIBILIDAD AGRUPADA (IC DEL 95 %)	ESPECIFICIDAD AGRUPADA (IC DEL 95 %)
CC (ASCUS+)	CIN 2+	16	65.87% (54.94 a 75.33)	96.28% (94.72 a 97.39)
LBC (ASCUS+)	CIN 2+	15	75.51% (66.57 a 82.68)	91.85% (88.43 a 94.32)
CC (LSIL+)	CIN 2+	9	62.84% (46.79-76.50)	97.73% (96.09-98.70)
LBC (LSIL+)	CIN 2+	10	70.33% (59.73 a 79.11)	96.20% (94.57 a 97.36)
CC (ASCUS+)	CIN 3+	9	70.27% (57.87 a 80.30)	96.67% (94.56 a 98.00)
LBC (ASCUS+)	CIN 3+	13	75.97% (64.72 a 84.49)	91.19% (87.21 a 94.01)
CC (LSIL+)	CIN 3+	5	74.43% (67.81 a 80.10)	96.86% (94.87 a 98.10)
LBC (LSIL+)	CIN 3+	5	71.91% (51.68 a 86.00)	96.05% (93.53 a 97.60)

La conclusión principal de este meta-análisis fue que la captura híbrida tuvo mayor sensibilidad que citología convencional (CC) y citología base líquida (LBC, por siglas en inglés). Sin embargo, para nuestra pregunta PICO podemos observar que CC y LBC tuvieron una especificidad similar en ASCUS+, LSIL+, pero LBC obtuvo una mayor sensibilidad en ASCUS+ y LSIL+ respecto a CC, no obstante, la diferencia no era significativa.

Sin embargo, este meta-análisis a pesar de tener bajo riesgo de sesgo, la mayoría de los estudios no tuvieron una verificación de cáncer de cérvix por métodos de colposcopia e histología en todas las mujeres, originando el sesgo de verificación. Es probable que se pasen por alto resultados falsos negativos para cualquiera de las pruebas sin una verificación adecuada de los resultados negativos. En teoría, esto provoca una sobreestimación de la sensibilidad de las pruebas.

En Países Bajos¹¹, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, seguido para evaluar el seguimiento se realizó durante 18 meses hasta el 31

¹¹ Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, Bulten J, Arbyn M. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. JAMA. 2009 Oct 28;302(16):1757-64. doi: 10.1001/jama.2009.1569.

**DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"**

de enero de 2008. Se enrolaron a 89,784 mujeres de 30 a 60 años en el programa de detección cervical, se compararon las tasas de detección y los valores predictivos positivos (VPP) de la citología líquida con la citología convencional en la identificación de neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) confirmadas histológicamente. Los resultados indicaron que la citología líquida no supera a la prueba de Pap convencional en cuanto a sensibilidad relativa y VPP para la detección de precursores de cáncer cervical. El resultado de citología líquida de SIL de bajo grado dio como resultado un resultado del 18,7 % de NIC grado 3+, displasia grave o cáncer; 9,1% en NIC grado 2 o displasia moderada; 17,1% en CIN grado 1 o SIL de bajo grado; y en el 55,1% no se encontró NIC o se encontró un resultado verificado menor que SIL de bajo grado. Para la prueba de Papanicolaou convencional, estas cifras fueron del 13,8%, 14,3%, 15,8% y 55,9%, respectivamente. El SIL+ de alto grado en la citología líquida resultó en un 87,1% (n = 251) de lesiones cervicales de alto grado verificadas en comparación con un 81,0% (n = 200) con la prueba de Papanicolaou.

Table 3. Detection Rates of Verified Histologically Confirmed Neoplasia or Cervical Cancer

Verified Histological Outcome	Liquid-Based Cytology		Conventional Papanicolaou Test		DR Ratio (95% Confidence Interval)	
	No. of Women (n = 48 941)	DR (95% CI)	No. of Women (40 047)	DR (95% CI)	Crude	Adjusted ^a
Intention-to-Treat Analysis						
CIN grade						
1+	405	0.83 (0.75-0.91)	328	0.82 (0.74-0.91)	1.01 (0.88-1.17)	1.01 (0.85-1.19)
2+	346	0.71 (0.63-0.78)	280	0.70 (0.62-0.78)	1.01 (0.86-1.18)	1.00 (0.84-1.20)
3+	253	0.52 (0.45-0.58)	190	0.47 (0.41-0.54)	1.09 (0.90-1.31)	1.05 (0.86-1.29)
Carcinoma	30	0.06 (0.04-0.08)	14	0.03 (0.02-0.05)	1.75 (0.91-3.31)	1.69 (0.96-2.99)

El estudio concluye que la citología líquida no ofrece ventajas sustanciales sobre la citología convencional en el contexto de un programa de detección cervical bien organizado y controlado en cuanto a calidad; también observó que, aunque la citología líquida redujo las tasas de frotis insatisfactorios, este beneficio fue limitado debido a que las tasas de insatisfacción ya eran bajas con la citología convencional. Aunque la citología líquida tiene costos superiores, ofrece la posibilidad de realizar pruebas moleculares adicionales en casos equívocos. En resumen, este estudio proporciona evidencia sólida de que la citología líquida no mejora significativamente la eficacia diagnóstica en comparación con la citología convencional en el contexto de un programa de detección cervical bien establecido.

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

En un estudio observacional prospectivo en la India¹², llevado a cabo en un hospital de tercer nivel durante un período de 1,5 años, se compararon las características citomorfológicas de las lesiones cervicales mediante frotis convencionales (CS) y citología líquida (LBC). La investigación incluyó a 969 mujeres sexualmente activas, de 21 a 65 años, que acudieron al departamento de pacientes ambulatorios de ginecología para un examen cervical de rutina o con quejas específicas. Se destacó que los frotis insatisfactorios fueron significativamente menores en LBC (0,5%) en comparación con CS (8,57%).

Parameters	CS	LBC	P
Adequacy-satisfactory	886 (91.43)	964 (99.5)	<0.001
Presence of inflammation	651 (67.2)	485 (50.1)	<0.001
Hemorrhagic background	221 (22.8)	63 (6.5)	<0.001
Endocervical cells	274 (28.3)	457 (47.2)	<0.001
Atrophic and inflammatory changes			
Atrophic changes	87 (8.9)	92 (9.5)	0.81
Candida	43 (4.4)	51 (5.3)	
Trichomonas vaginalis	4 (0.4)	4 (0.4)	
Epithelial cell lesions	38 (0.039)	46 (0.047)	0.37

La LBC exhibió un mejor rendimiento en la detección de lesiones de células epiteliales, con una tasa de concordancia del 73,9% entre ambas técnicas. En cuanto a la correlación histopatológica, se observó que la LBC tenía una mayor sensibilidad (96,67%) y precisión diagnóstica (99,08%) en comparación con CS (73,33% y 92,66%, respectivamente). En los resultados, se revelaron hallazgos importantes, como la reducción de frotis insatisfactorios, un fondo más limpio y una mejor representación de la muestra en LBC en comparación con CS. Además, se señaló una mayor sensibilidad y valor predictivo negativo de LBC en el diagnóstico de lesiones precursoras/malignas en comparación con CS. Sin embargo, se mencionó una limitación significativa relacionada con falsos negativos en CS, subrayando la importancia de mejorar la sensibilidad de esta técnica.

¹² Maheshwari Y, Handa U, Aggarwal P, Goel B. Comparative Analysis of Conventional Cytology and Liquid-Based Cytology in the Detection of Carcinoma Cervix and its Precursor Lesions. J Cytol. 2023 Jul-Sep;40(3):114-118. doi: 10.4103/joc.joc_29_23.

Los estudios aportados por el servicio de Patología fueron evaluados, siendo uno excluido (Jin-Kyoung et al (2008); ver Anexo 1) y el otro incluido que se detalla a continuación:

En Australia¹³ se realizó un estudio prospectivo con el fin de comparar la citología líquida utilizando la LBC con CC de lectura manual. El estudio fue diseño observacional, enmascarado, utilizando la prueba de McNemar para determinar proporciones de portaobjetos insatisfactorio y discrepantes. Evaluaron a 55164 muestras encontrando que menos portaobjetos eran insatisfactorios cuando se leían con el LBC que cuando se leían manualmente mediante CC: 982 (1,8%) frente a 1704 (3,1%); valor-p <0,001. Se clasificaron más portaobjetos como anormales mediante LBC (7,4% frente a 6,0% en general y 2,8% frente a 2,2% para neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 o superior). De 280 portaobjetos que fueron negativos para CC y positivos para LBC, un patólogo determinó que 153(54.6%) eran de neoplasias de alto grado 2 o más. El análisis fue que LBC detecta 1,29 más casos de enfermedad escamosa histológica de alto grado por cada 1000 mujeres examinadas que la citología convencional, con neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 como umbral para la derivación a colposcopia. Más portaobjetos leídos con imágenes que los portaobjetos convencionales fueron satisfactorios para el examen y contenían más anomalías citológicas de bajo grado.

Por lo expuesto, la evidencia científica es clara indicando que el beneficio clínico y el impacto en la mortalidad de realizar la biopsia líquida es ligeramente superior o similar a la citología convencional para la detección de cáncer de cuello uterino; su beneficio radicaría principalmente en usarlo en poblaciones de alto riesgo y/o si los desenlaces de interés fueran mayor número de muestras satisfactorias.

VI. ASPECTOS ORGANIZATIVOS

¿Existe algún requerimiento o accesorios asociados a la tecnología?

¹³ Davey E, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, Farnsworth A. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ*. 2007 Jul 7;335(7609):31. doi: 10.1136/bmj.39219.645475.55.

Para realizar este tipo de citología se requiere de un tubo o frasco que contenga un líquido fijador o preservante celular, en éste se introduce el cepillo usado para la toma de muestra del cuello uterino; a partir del cual se preparan las láminas para el análisis microscópico; este fijador también tiene la función de conservar la muestra. Además, es importante que el personal se encuentre correctamente capacitado para que las tomas de muestra sean adecuadas.

¿Cuáles son las consecuencias organizacionales dentro del departamento de Citopatología?

La citología en base líquida tiene como beneficio que no necesita que el paciente regrese nuevamente a la institución para tomarle otra muestra, dado que, ésta muestra se divide en una porción que es representativa de la muestra y el material residual se puede usar en otras pruebas auxiliares, esto implica un aumento de la productividad en el departamento de citopatología.

VII. CONCLUSIONES

- INFORME N° 000305-2023-EF-CP-DP-DISAD/INEN remitido por Dr. Luis Taxa Rojas, director Ejecutivo del departamento de Patología del INEN al Jefe de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INEN.
- A nivel internacional, el cáncer de cérvix está dentro de las cinco primeras neoplasias que tienen alta incidencia y una gran mortalidad en las mujeres.
- El frotis de Papanicolaou (citología convencional) es una técnica de tamizaje de bajo costo y de aplicación masiva, sin embargo, se han propuesto otras tecnologías que reducen la tasa de falsos positivos, tal como la citología en base líquida. En este documento se evaluó la solicitud respecto a Citología en base líquida.
- Se realizó una estrategia de búsqueda en PubMed encontrando un total de 1768 artículos, donde finalmente se seleccionaron 4 estudios.
- La evidencia científica indica que el beneficio clínico y el impacto en la mortalidad de realizar la biopsia líquida es ligeramente superior o

*DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"*

similar a la citología convencional para la detección de cáncer de cuello uterino. Su beneficio radicaría principalmente en usarlo en poblaciones de alto riesgo y/o si los desenlaces de interés fueran mayor número de muestras satisfactorias.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: Motivos de exclusión de artículos seleccionados a texto completo

Autor (año)	Título del estudio	Motivo de exclusión
Tao Li et al (2022)	The diagnostic accuracy of TCT + HPV-DNA for cervical cancer: systematic review and meta-analysis	Incluye marcadores tumorales con test citología base líquida
Bernstein et al (2001)	Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy	Antigüedad del estudio
Jin-Kyoung et al (2008)	Diagnostic accuracy of conventional Pap test, liquid-based cytology and human papillomavirus DNA testing in cervical cancer screening in Korea: a meta-analysis	Estudio enfocado solo en Korea