



**UNIVERSIDAD CES**  
Un compromiso con la excelencia

**PRECISIÓN DIAGNÓSTICA Y UTILIDAD CLÍNICA DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE  
Y DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
(VPH) EN MUJERES ADULTAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Presentado por  
Magda Flor Riaño Rincón, MD.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Bogotá, mayo 2025**



**PRECISIÓN DIAGNÓSTICA Y UTILIDAD CLÍNICA DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE  
Y DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
(VPH) EN MUJERES ADULTAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
Magíster en Epidemiología**

**Presentado por  
Magda Flor Riaño Rincón, MD.  
[magda.riano@urosario.edu.co](mailto:magda.riano@urosario.edu.co)**

**Tutor metodológico  
María Cristina Ospina Medina  
[mcoospina@ces.edu.co](mailto:mcoospina@ces.edu.co)**

**Coautor  
Santiago Romero, MD.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Bogotá, mayo 2025**

## TABLA DE CONTENIDO

1.	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.1.	Planteamiento del problema .....	9
1.2.	Justificación .....	11
1.3.	Pregunta de revisión.....	13
2.1.	Objetivo general .....	14
2.2.	Objetivos específicos .....	14
3.	MARCO TEÓRICO.....	14
3.1.	Virus del Papiloma Humano (VPH).....	14
3.1.1.	Tipos de infección por VPH .....	15
3.1.2.	VPH cutáneo.....	16
3.1.3.	VPH de las mucosas (genitales) .....	17
3.2.2	Otros factores de riesgo .....	18
3.3.	Prevención del VPH .....	19
3.5.	Pruebas de detección de lesiones cervicales asociadas a VPH .....	23
3.6.	VPH y cáncer cervical .....	26
3.7.	Tratamiento para el VPH.....	27
3.8.	Precisión diagnóstica .....	28
3.9.	Utilidad clínica.....	30
4.	METODOLOGÍA.....	31
4.1.	Enfoque metodológico de la investigación.....	31
4.2.	Tipo de estudio .....	31
4.3.	Criterios de elegibilidad .....	32
4.3.2.	Criterios de exclusión .....	32
4.4.	Fuente de información.....	33
4.5.	Estrategia de búsqueda .....	33
4.5.1.	Términos en inglés .....	33
4.5.2.	Términos en español .....	34
4.5.3.	Estrategia de búsqueda según la base de datos seleccionada PubMed .....	34
4.6.	Proceso de selección, recopilación y análisis de datos .....	38
4.7.	Tipos de variables.....	42
4.8.	Control de errores y sesgos .....	42
4.8.1.	Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	44

4.8.2.	Herramientas de evaluación crítica .....	45
4.9.	Plan de divulgación de resultados.....	45
4.10.	Consideraciones éticas.....	46
5.	RESULTADOS .....	47
5.1.	Selección de estudios y características .....	47
5.2.	Riesgo de sesgo dentro de los estudios seleccionados .....	49
5.2.1	Estudio Ramirez et al., 2023 .....	51
5.2.2	Estudio Allende et al., 2020.....	52
5.2.3	Estudio Song et al., 2020.....	55
5.2.4	Estudio Mongia et al., 2021 .....	57
5.2.5	Estudio Salta et al., 2024.....	59
5.2.6	Estudio Chan et al., 2020 .....	60
5.3.	Respuesta al objetivo específico 1 .....	62
5.4.	Respuesta al objetivo específico 2.....	64
5.5.	Respuesta al objetivo específico 3.....	67
6.	DISCUSIÓN.....	68
6.1.	Limitaciones.....	75
6.2.	Fortalezas.....	77
7.	CONCLUSIONES.....	78
7.1.	Conclusión general .....	80
8.	RECOMENDACIONES .....	81
8.1.	Para la práctica clínica y salud pública .....	81
8.2.	Para la investigación futura .....	81
9.	ANEXOS.....	82
10.	FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.....	85

## LISTADO DE TABLAS

Tabla 1 Tipos de pruebas de VPH utilizadas para tamizaje .....	21
Tabla 2 Modelo de la Tabla de extraccion de datos relevantes de los estudios incluidos .....	41
Tabla 3 Herramientas para evaluar el riesgo de sesgo .....	50
Tabla 4 Riesgo de sesgo estudio Ramírez et al., 2023 .....	52
Tabla 5 Riesgo de sesgo estudio Allende et al., 2020.....	53
Tabla 6 Riesgo de sesgo estudio Song et al., Song 2020.....	56
Tabla 7 Riesgo de sesgo estudio Song et al., 2020 .....	57
Tabla 8 Riesgo de sesgo estudio Salta et al., 2024 .....	59
Tabla 9 Riesgo de sesgo estudio Chan et al., 2020 .....	62
Tabla 10 Síntesis en respuesta a objetivo específico 1 .....	63
Tabla 11 Sensibilidad y tipo prueba por estudio.....	64
Tabla 12 Especificidad por estudio.....	65
Tabla 13 Valores predictivos por estudio.....	66
Tabla 14 Síntesis en respuesta a objetivo específico 3.....	67

## LISTADO DE TABLAS

<b>Anexo 1.</b> Tabla extracción de estudios RSL	82
<b>Anexo 2.</b> Flujograma Prisma	84

## RESUMEN

**Introducción:** El Virus del Papiloma Humano (VPH) es la infección por transmisión sexual (ITS) más frecuente y un factor clave en el desarrollo del cáncer de cuello uterino. La citología, presenta limitaciones de sensibilidad, ya que los resultados del examen citológico dependen de la experiencia de los profesionales para su interpretación, lo que deriva en el uso de pruebas moleculares más precisas. Esta revisión sistemática evalúa la precisión diagnóstica y la utilidad clínica de las pruebas actuales para detectar VPH en mujeres adultas.

**Metodología:** Se revisaron estudios primarios publicados entre 2020 y 2025 en inglés o español, que evaluarán pruebas diagnósticas o de tamizaje en mujeres  $\geq 18$  años. Se incluyeron estudios con medidas de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y utilidad clínica. La búsqueda se realizó en seis bases de datos, siguiendo PRISMA 2020, y se aplicaron herramientas como QUADAS-2 y RoB 2.0 para evaluar el riesgo de sesgo. **Resultados:** De 385 artículos, se incluyeron 6 estudios. Las pruebas moleculares (Cobas 4800, HC2, genotipificación 16/18) mostraron mayor sensibilidad (87,5%-95,5%) que la citología (49,7%-66,7%) y un VPN  $\geq 99\%$ . La auto toma fue efectiva y aceptada. No se realizó metaanálisis por la heterogeneidad de los estudios. **Conclusiones:** Las pruebas moleculares superan a la citología en sensibilidad y utilidad clínica, especialmente para detectar lesiones cervicales de alto grado. La auto toma y la genotipificación mejoran la cobertura y la estratificación del riesgo. La evidencia apoya el uso del VPH como prueba primaria de tamizaje.

**Palabras clave:** Virus del Papiloma Humano, VPH, tamizaje, diagnóstico, sensibilidad, especificidad, utilidad clínica, citología, pruebas moleculares, revisión sistemática.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Human Papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection (STI) and a key factor in the development of cervical cancer. Although cytology (Pap smear) is widely used, it has limitations in sensitivity, which has driven the adoption of more accurate molecular tests. This systematic review evaluates the diagnostic accuracy and clinical utility of current HPV tests in adult women. **Methodology:** Primary studies published between 2020 and 2025 in English or Spanish were reviewed, assessing diagnostic or screening tests in women  $\geq 18$  years old. Studies reporting sensitivity, specificity, PPV, NPV, and clinical utility were included. The search was conducted across six databases, following PRISMA 2020 guidelines, and tools such as QUADAS-2 and RoB 2.0 were used to assess bias risk. **Results:** Out of 385 articles, six studies were included. Molecular tests (Cobas 4800, HC2, 16/18 genotyping) demonstrated higher sensitivity (87.5%-95.5%) than cytology (49.7%-66.7%) and an NPV  $\geq 99\%$ . Self-sampling was effective and well-accepted. A meta-analysis was not performed due to study heterogeneity. **Conclusions:** Molecular tests outperform cytology in sensitivity and clinical utility, particularly for detecting high-grade cervical lesions. Self-sampling and genotyping improve coverage and risk stratification. The evidence supports the use of HPV testing as a primary screening method.

**Keywords:** Human Papillomavirus, HPV, screening, diagnosis, sensitivity, specificity, clinical utility, cytology, molecular testing, systematic review.

## **1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.1. Planteamiento del problema**

El Virus del Papiloma Humano conocido como VPH constituye la causa principal de infección de transmisión sexual más común a nivel global. En aproximadamente el 90% de los casos, la infección por VPH es eliminada espontáneamente por el sistema inmunológico; no obstante, la infección puede ser persistente y es causada por genotipos de alto riesgo, los cuales pueden derivar en cáncer de cuello uterino.

El Virus de Papiloma Humano, se ha relacionado también con otros tipos de cánceres de vulva, vagina, orofaringe, pene y ano (1,2).

Se estima que más de un 80% de las personas sexualmente activas contraerán la infección por VPH alguna vez en la vida; los principales grupos de riesgo son personas con sistema inmune comprometido y aquellos con un mayor número de encuentros y parejas sexuales (3). La infección por VPH, es un problema de salud pública mundial, ante esta situación, se han promovido investigaciones orientadas a identificar la condición y a implementar estrategias para la prevención y control de este problema (4).

De acuerdo con datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cada año se registran aproximadamente 83.100 nuevos casos y 35.600 muertes por cáncer de cuello uterino en la región de las Américas. En América Latina, este tipo de cáncer representa la segunda causa más frecuente de incidencia y mortalidad en mujeres, una situación asociada principalmente al diagnóstico tardío de la enfermedad (5,6).

Para que se desarrollen lesiones asociadas al VPH, es necesario que la infección persista en el tiempo, lo que explica que la prevalencia de estas lesiones sea menor que la de la infección misma. Aunque existen limitaciones con los estudios poblacionales, se considera que la prevalencia de verrugas anogenitales varía entre 0,13% y 0,56%, y entre 0,2% y 5,1% según exámenes clínicos; por su parte, en poblaciones de mayor riesgo,

como las mujeres con Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), esta prevalencia aumenta alcanzando cerca del 4,6% (3,7).

Por tanto, la infección por VPH, es un factor de riesgo implícito para el desarrollo de lesión cervical, sin embargo, solo una parte de estas lesiones progresan a cáncer invasor. (5); Es así como se tienen cifras de mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix de 25 años o más en la ciudad de México, donde el 95,8% de ellas tenía antecedente de infección por VPH y solo 4,2% no lo tenía (8), demostrando que debe ser considerado como un fuerte factor de riesgo oncológico.

Para el año 2020, América Latina y el Caribe se posicionó como la segunda región del mundo con mayor incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, registrando aproximadamente 54.439 nuevos casos y 31.582 muertes atribuibles a esta enfermedad (9).

En el caso de Colombia, entre un año (2020-2021), esta enfermedad oncológica se posicionó en el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad, con 2.050 nuevos casos notificados, correspondiente a una tasa ajustada por edad de 6,04 por cada 100.000 mujeres, y 1.591 fallecimientos registrados durante dicho periodo (10,11); con una incidencia anual de cáncer de cuello uterino estimada entre 32,9 y 36,4 casos por cada 100.000 mujeres. En respuesta a estas cifras, diversas investigaciones se han enfocado en desarrollar métodos complementarios a la citología para la detección del Virus del Papiloma Humano, principal agente etiológico de esta enfermedad (12). Según análisis reportados por la Cuenta de Alto Costo (CAC) del Ministerio de Salud y Protección Social y el Ministerio de Hacienda de Colombia, a finales de febrero de 2024 se había informado de 35.895 casos prevalentes de cáncer de cuello uterino (11).

Entre los métodos empleados para la detección, se encuentra la prueba para VPH como método de tamizaje del cáncer de cuello uterino, siendo más precisa y efectiva que otras pruebas de detección, y permitiendo identificar de manera confiable a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer, para lo cual existen diversos tipos de pruebas de VPH disponibles en el mercado (13).

Por su parte en Colombia, el método de tamizaje utilizado en la actualidad es la citología cervical anual, que forma parte del programa de detección para prevenir el cáncer de cuello uterino, contando con una cobertura del 76%, según investigaciones del Instituto Nacional de Salud (14).

A nivel mundial, la mayoría de las mujeres en los países de ingresos bajos y medios son socialmente tímidas y se niegan a los exámenes pélvicos necesarios para recolectar muestras para la detección, lo que ha llevado a la evaluación de la orina como una muestra alternativa al frotis cervical para la detección de VPH/cáncer cervical en mujeres. Además, si las mujeres no pueden acudir al centro de salud para el tamizaje o cribado, se deben introducir técnicas para que el centro pueda llegar hasta ellas, descubriendo que la auto colección o auto toma de frotis vaginal para el cribado es una forma muy eficiente de abordar estos problemas (15).

En este contexto, resulta relevante identificar y evaluar la precisión diagnóstica y la utilidad clínica de las diferentes pruebas disponibles para la detección del VPH en mujeres adultas, especialmente considerando que el tamizaje oportuno puede marcar la diferencia entre una detección precoz y un diagnóstico tardío de lesiones cervicales o cáncer.

## **1.2. Justificación**

A nivel mundial, la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) se considera un asunto relevante para la salud pública, sobre todo por su relación con la aparición del cáncer de cuello uterino y otros tumores anogenitales (16). Si bien la citología cervical o prueba de Papanicolaou ha sido por muchos años el método más utilizado para el tamizaje, su sensibilidad ha impulsado la inclusión de nuevos métodos moleculares que hacen posible una detección mayor del virus, incluso antes de que aparezcan síntomas; haciendo de estos métodos de tamizaje y de diagnóstico relevantes dentro de las investigaciones científicas. (15).

Se justifica realizar una revisión sistemática que aborde estos tópicos desde la validez científica, por la necesidad de sintetizar la mejor evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica y la utilidad clínica de las distintas pruebas actuales para la detección del VPH en mujeres adultas. Esta aproximación basada en evidencia permitirá comparar de manera objetiva estas pruebas frente a otros métodos convencionales, como la citología, colposcopia o histología, consideradas referencia para la detección de lesiones cervicales asociadas a VPH.

La revisión sistemática aporta y sintetiza la evidencia actualizada sobre la efectividad comparativa y el impacto clínico de las pruebas más recientes, brindando información relevante para los profesionales médicos implicados en el manejo de paciente con riesgo de cáncer cervical o con diagnóstico de VPH, además de brindar una actualización a los profesionales en formación sobre el tema.

Es pertinente, esta investigación tipo revisión sistemática, dada que la selección de la población adulta ( $\geq 18$  años) y el enfoque en pruebas diagnósticas recientes se enmarca en los objetivos de los programas de salud pública, prevención y atención en salud sexual y reproductiva. La viabilidad de esta revisión se sustenta en la disponibilidad de bases de datos científicas con literatura relevante sobre el tema. Desde el punto de vista ético, esta no involucra personas directamente ni el manejo de datos sensibles personales.

Con el progreso en las tecnologías de diagnóstico, como las pruebas moleculares de ADN y ARN, auto toma de muestras y los métodos más sensibles disponibles, es fundamental revisar y sintetizar la evidencia científica más reciente. Esto permitirá comparar el rendimiento de estas nuevas pruebas con las pruebas tradicionales, como la citología, la colposcopia o la histología. Esta revisión sistemática tiene como objetivo actualizar el conocimiento sobre las pruebas de tamizaje y diagnóstico del VPH, evaluando su precisión (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) y su aplicabilidad clínica; de esta manera, se busca proporcionar información valiosa para apoyar la toma de decisiones tanto en el ámbito clínico como en la salud pública.

### 1.3. Pregunta de revisión

En mujeres adultas ( $\geq 18$  años), ¿cuáles son las pruebas de tamizaje y diagnóstico actualmente disponibles para la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH), su precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN) y su utilidad clínica en comparación con las pruebas convencionales para la detección de lesiones cervicales asociadas al VPH?

A continuación, se detalla bajo la estructura PICO:

**P (Población):** Mujeres adultas ( $\geq 18$  años)

**I (Intervención):** Pruebas de tamizaje y diagnósticas actuales para detección del VPH (por ejemplo: pruebas moleculares (ADN, ARN, PCR))

**C (Comparador):** Pruebas convencionales para la detección de lesiones cervicales asociadas al VPH (como citología, colposcopia o histología).

**O (Outcomes):** **Precisión diagnóstica:** sensibilidad, especificidad, valores predictivos (VPN, VPP). **Utilidad clínica:** impacto en la detección temprana, reducción en incidencia de lesiones/cáncer, aceptabilidad.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo general**

Sintetizar la evidencia científica disponible sobre la precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) y la utilidad clínica de las pruebas de tamizaje y diagnóstico para la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres adultas.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Identificar las pruebas de tamizaje y diagnóstico disponibles para la detección del VPH en mujeres adultas.
- Explorar la evidencia científica disponible sobre la precisión diagnóstica de las pruebas para la detección de VPH y compararlas con las pruebas para la detección de lesiones cervicales asociadas al VPH.
- Analizar la evidencia científica sobre la utilidad clínica de las pruebas de tamizaje y diagnóstico disponibles para la detección del VPH en mujeres adultas.

## **3. MARCO TEÓRICO**

### **3.1. Virus del Papiloma Humano (VPH)**

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN bicatenario sin envoltura, y la infección de transmisión sexual más común el mundo. El virus con forma icosaédrica fue descrito por primera vez usando microscopía electrónica en 1949 por Strauss et al (17).

Hoy en día, se han descrito más de 170 genotipos de VPH, categorizados como genotipos de bajo riesgo y alto riesgo (18). Entre ellos, hay al menos 12 cepas de alto riesgo, siendo los VPH 16, 18, 31 y 45 responsables de la mayoría de los cánceres causados por VPH. Las cepas de bajo riesgo, como el VPH 6 y 11, rara vez provocan cáncer, pero pueden causar verrugas en los genitales, el ano, la boca y la garganta (19).

El mecanismo de la infección por VPH no se comprende completamente. El mecanismo más aceptado es que el VPH ingresa a las células a través de microlesiones en la membrana basal epitelial mediante endocitosis, luego se transloca al núcleo para la replicación y transcripción del genoma (20).

El VPH se transmite por contacto sexual, a través del contacto piel con piel o piel con mucosas (21). Más del 80 % de los adultos sexualmente activos estarán expuestos al VPH a lo largo de su vida (22). En menor frecuencia, puede propagarse verticalmente durante el período perinatal. También se han reportado casos poco frecuentes de auto-inoculación o infección indirecta en personas que nunca han tenido contacto sexual (17).

La infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) es la principal causa de cáncer de cuello uterino. Este cáncer sigue siendo el cuarto más común en mujeres (después del cáncer de mama, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón). Según el informe de 2018, se registraron alrededor de 570000 casos y 311000 muertes por cáncer de cuello uterino, principalmente en países con recursos limitados de África, Asia y América Latina (23).

### **3.1.1. Tipos de infección por VPH**

La infección por VPH suele ser asintomática. Las cepas de bajo riesgo pueden causar verrugas plantares, genitales, y papilomatosis respiratoria focal, mientras que las cepas de alto riesgo se asocian con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y carcinomas cervicales, vaginales, vulvares, anales, de pene y orofaríngeos (19). Se estima que el 90 % de los cánceres cervicales y anales, al igual que el 70 % de los cánceres vulvares y vaginales y el 60 % de los cánceres de pene, se deben a infección persistente de alto riesgo por VPH (17,24).

Todos los tipos de VPH pueden vivir, en ciertas células llamadas células epiteliales escamosas. Los diferentes tipos de VPH se identifican mediante números y se agrupan según si infectan células cutáneas (de la piel) o células mucosas (genitales) (25).

Hay más de 200 tipos de VPH que viven en el cuerpo y sólo una pequeña cantidad de tipos (es decir, el VPH de alto riesgo) causan problemas al cambiar las células de normales a anormales. Los 14 tipos de VPH más cancerígenos son los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Los tipos 16 y 18 son los más asociados con el desarrollo de cáncer, representan alrededor del 70 % de los cánceres de cuello uterino invasivos. Sin embargo, no todas las infecciones por VPH 16 o 18 progresan a cáncer. Además, el VPH 16 está asociado con el cáncer anal y el cáncer de garganta (26).

### **3.1.2. VPH cutáneo**

El VPH tiene un tropismo exclusivo para los queratinocitos de la piel y las células epiteliales de las mucosas. Está presente en los epitelios, incluso en ausencia de lesión, algunos forman parte de la flora microbiana cutánea y muy probablemente participen en la homeostasis de la piel (27).

El VPH cutáneo se caracteriza, por infectar las células de la superficie de la piel y causa verrugas cutáneas, por lo general, en manos y pies. Se consideran verrugas comunes y no se transmiten por vía sexual. Las infecciones por virus del papiloma humano cutáneos, se suelen contagiar mediante contacto casual piel a piel con una persona infectada. Los virus del papiloma humano cutáneos no causan verrugas genitales ni cáncer (28).

### **3.1.3. VPH de las mucosas (genitales)**

Si bien, la mayoría de las infecciones por VPH, se eliminan mediante una respuesta inmunitaria humoral y celular eficaz, el VPH también ha desarrollado diferentes estrategias de escape, que explican las infecciones persistentes. En el ser humano, éstas conducen al desarrollo de tumores benignos (verrugas, condilomas) (27).

Los tipos de VPH mucosos invaden y viven en las células de las superficies mucosas. Se denominan tipos de VPH genitales (o anogenitales) porque suelen afectar las zonas anal y genital. Sin embargo, estos tipos pueden infectar el revestimiento de la boca y la garganta, que también tienen membranas mucosas (25).

Las verrugas genitales (condiloma acuminado), son una infección de transmisión sexual causada por los tipos 6 y 11 del virus del papiloma humano (VPH). Se propagan por contacto directo, durante las relaciones sexuales. Se presentan en grupos o por separado y pueden localizarse en la zona genital o anal (3).

Si bien algunos tipos de VPH causan cáncer de cuello uterino y cáncer anal, estos no son los mismos tipos virales que causan verrugas genitales. Es posible infectarse con diferentes tipos de VPH al mismo tiempo (3).

Los tipos de VPH mucosos o genitales se dividen en tipos de bajo riesgo y de alto riesgo, dependiendo de su capacidad para causar cáncer.

- **Tipos de mucosa de bajo riesgo**

Los tipos de VPH 6 y 11 son de bajo riesgo, causan verrugas genitales y rara vez cáncer. Algunos de estos tipos pueden contener proteínas, como la E6 y la E7, que podrían aumentar su capacidad cancerígena. Una infección genital por VPH de bajo riesgo puede causar verrugas con forma de coliflor en los genitales o el ano o alrededor de ellos. Las verrugas pueden aparecer en zonas poco visibles, como el cuello uterino y la vagina (25).

- **Tipos de mucosa de alto riesgo**

Los tipos de VPH 16, 18, 31, 33 y 42 son ejemplos de tipos de VPH de alto riesgo que pueden causar cáncer. Estos tipos de VPH a veces evaden el sistema inmunitario, por lo que el cuerpo no puede eliminarlos. La infección puede persistir en el tiempo, dañando las células normales y transformándolas en células anormales, que posteriormente podrían convertirse en cáncer (25).

### **3.2. Factores de riesgo infección VPH**

#### **3.2.1. Transmisión sexual**

Los principales factores de riesgo para la infección por VPH son los comportamientos relacionados con la actividad sexual, como las que se describen a continuación: adquisición de nuevas parejas masculinas, número mayor de parejas sexuales a lo largo de la vida, tanto en mujeres como en sus parejas masculinas; tener parejas masculinas no monógamas, aumento en las diferencias de edad entre las mujeres y su primera pareja sexual. (29).

Se ha demostrado que el número de parejas sexuales es uno de los factores de riesgo más importantes para la transmisión del VPH (30).

#### **3.2.2. Otros factores de riesgo**

Se han identificado otros factores no directamente relacionados con la conducta sexual como factores de riesgo de infección por VPH. Un mayor riesgo de infección por VPH también se ha asociado con el uso prolongado de anticonceptivos orales, la etnia negra o hispana y antecedentes de infecciones por clamidia (29,31).

En las últimas décadas, muchos estudios epidemiológicos, han investigado los factores de riesgo asociados con la persistencia del VPH de alto riesgo y el desarrollo del cáncer cervical, incluyendo inmunosupresión (32,33), infecciones sexuales concomitantes (34-36), comportamiento sexual riesgoso (37) y tabaquismo (38). Sin embargo, la mayoría de las exposiciones comportamentales, ambientales o comórbidas no son adecuadas para la investigación mediante ensayos de diseño aleatorio y, por lo tanto, la base de evidencia está sujeta a sesgos inherentes (39).

### **3.3. Prevención del VPH**

Desde 2006, existen vacunas específicas, que permiten prevenir la infección por los VPH mayoritariamente responsables de las lesiones de la mucosa anogenital (27).

La vacunación y el cribado tienen el potencial de reducir la tasa de incidencia del cáncer de cuello uterino a 4 por 100000 mujeres a nivel mundial. Actualmente existen 6 tipos de vacunas contra el VPH que están aprobadas por la FDA, a saber, 2vHPV (vacuna bivalente), 4vHPV (vacuna cuadrivalente) y 9vHPV (vacuna 9-valente), del tipo bivalente existen 2 vacunas y del tipo cuadrivalente existen 3 vacunas. Como sus nombres sugieren, la vacuna bivalente contra el VPH solo se puede usar para el VPH 16 y 18, la tetravalente solo se puede utilizar para el VPH 6, 11, 16 y 18, mientras que la vacuna 9-valente contra el VPH se puede usar para el 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (40).

Aunque los programas de vacunación contra el VPH están destinados a frenar y controlar la progresión del VPH de alto riesgo a casos de cáncer de cuello uterino, los países de ingresos bajos y medios aún tienen problemas con la implementación deficiente de la vacunación; esto se puede atribuir a varios factores, como el alto costo de adquisición de la vacuna, la falta de infraestructura de almacenamiento para las vacunas (41).

### **3.4. Tamizaje y diagnóstico del VPH**

Una amplia evidencia indica que el cribado o tamizaje de cáncer de cuello uterino mediante ensayos dirigidos a tipos cancerígenos del virus del papiloma humano (VPH), seguido del manejo de mujeres VPH positivas, ofrece una protección más fuerte contra el cáncer de cuello uterino que el cribado basado en citología (42,43).

Por lo tanto, cada vez un número mayor de países y organizaciones internacionales contra el cáncer, han cambiado o están en la fase de cambio al cribado virológico y recomiendan el cribado mediante pruebas clínicamente validadas que identifican secuencias de ácidos nucleicos de tipos de VPH cancerígenos (44).

Las pruebas disponibles en el mercado en este momento y utilizadas en algunos países en sus programas de tamizaje de cáncer cervicouterino son: Hybrid Capture II (Qiagen), CareHPV (Qiagen), Cobas (Roche), Cervista (Hologic), Aptima (Hologic), BD HPV Assay (BD), y Xpert HPV (Cepheid) (45).

En los programas de detección del cáncer de cuello uterino, el virus del papiloma humano (VPH) puede identificarse a través de pruebas directas que permiten detectar el ADN del VPH de alto riesgo (VPH-AR), ya sea mediante la amplificación de un segmento de su material genético, con o sin identificación del genotipo, o mediante la detección de su ARN mensajero (ARNm) (Tabla 1); las primeras detectan ADN de algunos de los 13 tipos de VPH cancerígenos y las segundas utilizan PCR para ampliar fragmentos de ADN. Por su parte las pruebas de genotipificación identifican VPH 16 y 18, mientras que las pruebas con base en ARN mensajeros identifican genes codificadores de las oncoproteínas virales E6 y E7 (45).

**Tabla 1.** Tipos de pruebas de VPH utilizadas para tamizaje

Pruebas	Tipo de técnica	Nombre
ADN	Directas-Detección del genoma	Hybrid Capture 2
		CareHPV test
	Amplificación	GP5+/GP6+ bio PCR-EIA
		Cervista HPV HR
	Amplificación y genotipificación de VPH 16 y VPH-18	Cervista HPV 16/18
		Cobas HPV test
		Xpert HPV
		Real Time High- Risk HPV
	PapilloCheck	
ARN	Amplificación de proteínas E6/E7	Aptima HPV
		PreTect HPV-Proofer HV
		AVantage HPV E6 Test

**Fuente:** adaptado de Manual VPH -2016 de la Organización Mundial de la Salud (45)

La forma más efectiva de prevenir el cáncer cervicouterino es a través del control ginecológico anual. Este se ha llevado a cabo, mediante el examen de Papanicolaou (PAP); sin embargo, actualmente existe una opción más precisa: la prueba PCR para detectar el virus del papiloma humano (VPH) (46).

Se recomienda la prueba del VPH (virus del papiloma humano), como parte de la detección del cáncer de cuello uterino. Las pruebas de detección del VPH se utilizan para detectar el virus en personas asintomáticas y permite hacer pesquisa de la presencia del virus incluso antes de que aparezcan lesiones precancerosas.

### ¿En qué se diferencian las pruebas de VPH y las pruebas de Papanicolaou?

Una prueba de VPH detecta la infección cervical por el virus. Detecta los tipos de VPH de alto riesgo, que tienen mayor probabilidad de causar precáncer y cáncer de cuello uterino. Sin embargo, una prueba de VPH no puede detectar el precáncer ni el cáncer en sí. La prueba de Papanicolaou se utiliza para detectar cambios celulares o células anormales en el cuello uterino; no detecta el VPH (47).

Tanto la prueba del VPH como la de Papanicolaou suelen realizarse durante un examen con espéculo. Otra opción para la prueba del VPH, es que la persona use un kit para recolectar una muestra vaginal ella misma, ya sea en casa o bajo la supervisión de un profesional de la salud. Esto se denomina auto toma y no requiere un examen pélvico. La prueba de VPH se puede realizar por sí sola (prueba de VPH primaria) o al mismo tiempo que la prueba de Papanicolaou (prueba conjunta). Si se realiza solo una prueba de Papanicolaou y el resultado es positivo (anormal), la misma muestra se puede utilizar para realizar la prueba del VPH. Si se realiza una prueba de VPH por separado y el resultado es positivo (anormal), la misma muestra se puede utilizar para analizar si hay cambios celulares. (47).

### **¿Qué es la detección de ARNm E6/E7?**

E6 y E7 son proteínas presentes en los tipos de virus del VPH de alto riesgo. Algunas pruebas de VPH, funcionan analizando una muestra para detectar el ARNm E6/E7, las instrucciones que el virus utiliza para crear estas proteínas. Si los resultados de una prueba de VPH indican que se detectó el ARNm E6/E7, significa que la prueba es positiva para VPH. No todas las pruebas de VPH buscan estas proteínas. Algunas pruebas funcionan buscando el ADN de tipos específicos de VPH de alto riesgo (47).

### **Pruebas moleculares**

Existen muchas pruebas de VPH disponibles en el mercado, pero solo unas pocas han sido validadas clínicamente para su uso en entornos de detección primaria. La amplificación de genes mediante PCR permite obtener millones de copias a partir de un fragmento de ADN particular (45).

Las pruebas moleculares comerciales para el virus del papiloma humano (VPH) son herramientas diagnósticas invaluable, así como importantes herramientas de investigación para estudios epidemiológicos, el desarrollo de vacunas y la implementación y el monitoreo de programas de vacunación (48).

La prueba de Captura de Híbridos 2 (HC2) y GP5+/6+ PCR-based enzyme immunoassay (GP5+/6+-EIA) se aceptan como pruebas de comparación estándar en evaluaciones de pruebas de VPH alternativas (49). La HC2 es la prueba más antigua utilizada en tamizaje y ha sido validada clínicamente en múltiples estudios (45). Varias otras pruebas de VPH han sido total o parcialmente validadas y demuestran una sensibilidad y especificidad clínica no inferior para la detección de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o peor (CIN2+) en comparación con las pruebas comparativas estándar y una alta reproducibilidad (42,49).

La mayoría de las pruebas de VPH validadas se dirigen a 13 o 14 tipos de VPH de alto riesgo (VPH-ar) en conjunto, pero algunas tienen una capacidad de genotipificación limitada (genotipificación parcial para VPH 16 y VPH 18 solamente), extendida (genotipificación separada de VPH 16, VPH 18 y otros tipos de VPH-ar) y completa (genotipificación específica de tipo de todos los tipos incluidos) (42). Dado que VPH 16 y VPH 18 son responsables de aproximadamente el 70% del cáncer cervical, la genotipificación parcial de VPH para estos dos tipos se utiliza con frecuencia en el triaje de mujeres VPH-positivas (50,51).

### **3.5. Pruebas de detección de lesiones cervicales asociadas a VPH**

Existe un alto porcentaje de coexistencia de lesiones intraepiteliales e invasoras de la vulva, vagina y cuello uterino, las cuales están relacionadas con infección por VPH de alto riesgo oncogénico en un 81,3 % de los casos (52).

La citología cervical sigue siendo ampliamente utilizada como herramienta inicial para el cribado del cáncer cervicouterino en todo el mundo. Las directrices de la OMS recomiendan sustituir la citología por la prueba primaria del VPH para alcanzar los objetivos de eliminación del cáncer cervicouterino (53).

El rendimiento de la citología para detectar el precáncer y el cáncer de cuello uterino se ha estudiado ampliamente en mujeres de Europa y Norteamérica. Existe amplia evidencia y consenso en que la prueba del VPH es una prueba más sensible y reproducible para el cribado primario que la citología, lo que permite extender los intervalos de cribado y puede ser realizada por la propia paciente. Las directrices de la OMS recomiendan la prueba del VPH con o sin triaje como la alternativa preferida para el cribado del cáncer de cuello uterino (53).

La colposcopia y la biopsia dirigida son la base para el diagnóstico definitivo y el resultado histopatológico obtenido es fundamental para el tratamiento adecuado de la lesión cervical (54).

Si bien, la citología convencional ha sido el principal método de detección del cáncer de cuello uterino durante décadas y, combinada con el examen colposcópico de las mujeres con una citología positiva y una evaluación histológica, ha llevado a una disminución sustancial de la incidencia y la mortalidad en los países donde se ha implementado sistemáticamente con una alta cobertura (55).

Sin embargo, los programas de detección basados en la citología rara vez han tenido éxito en la reducción de las tasas de cáncer de cuello uterino en los países de ingresos bajos y medios, principalmente debido a las dificultades para alcanzar una alta cobertura y completar y mantener el complejo proceso de detección tradicional que comienza con la recolección de la muestra, la realización de la citología, la información de los resultados de la detección, la realización de la colposcopia cuando sea necesario y el tratamiento de las mujeres con lesiones detectadas confirmadas histológicamente (56). Además, la citología se basa en una interpretación subjetiva que requiere capacitación y supervisión constantes de los citólogos para promover la calidad de la detección.

Estudios, también han evidenciado que el análisis histo-cito-colposcópico presenta ventajas en el diagnóstico de lesiones pre malignas en cérvix, la prueba de Papanicolau o citología cervical puede presentar menor especificidad en comparación con el estudio colposcópico, en el diagnóstico de lesiones pre malignas en cérvix y el examen de colposcopia pudiese presentar igual especificidad en comparación con el estudio histológico en el diagnóstico de lesiones pre malignas en cérvix (57).

La citología, colposcopia y biopsia han llegado a ser sistemas complementarios para las pacientes con patología cervical. La citología cervicovaginal es considerada un método de ayuda diagnóstica para detectar lesiones escamosas intraepiteliales, así como carcinomas invasores. Sin embargo, deberá complementarse con estudios de correlación como la colposcopia y toma de biopsia con el objetivo de aumentar la certeza diagnóstica (57).

La prueba del VPH ha demostrado ser altamente efectiva para detectar lesiones precancerosas y prevenir el cáncer de cuello uterino, sin considerarse como gold standard (58), lo que llevó a la directriz de la OMS de 2021 para el cribado y tratamiento de lesiones precancerosas de cuello uterino para la prevención del cáncer de cuello uterino, a recomendar la prueba del VPH en lugar de la citología para el cribado del cáncer de cuello uterino (59)

La aplicación de prueba molecular en VPH, cada 3 años, en los grupos de mujeres de 30-69 años y la vacunación es una alternativa costo-efectiva para Colombia (59)

Es necesario implementar métodos de diagnóstico preciso temprano, para reducir gastos y así poder aumentar supervivencia.

Idealmente se debe aumentar también la cobertura de vacunación y el acceso de las pacientes a las pruebas diagnósticas.

Es de vital importancia destacar el aumento de costos que asume el sistema de salud, una vez se enfrenta un cáncer de cuello uterino, en su tratamiento y paliación. Los costos

de estas patologías crecen linealmente, afectando negativamente la calidad de vida de las pacientes (59).

### **3.6. VPH y cáncer cervical**

Cada año, más de medio millón de mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y la enfermedad causa más de 300 000 muertes en todo el mundo. Los subtipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) son la causa de la enfermedad en la mayoría de los casos (60).

Aproximadamente el 90 % de los cánceres de cuello uterino se producen en países de ingresos bajos y medios que carecen de programas organizados de detección y vacunación contra el VPH. En los países de ingresos altos, la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino se han reducido a más de la mitad en los últimos 30 años desde la introducción de programas formales de detección (60).

La infección persistente por el VPH de alto riesgo es el principal factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Aunque es una condición indispensable para que se genere esta enfermedad, por sí sola no es suficiente; se necesitan otros cofactores que contribuyan al proceso (61).

Para que se desarrolle cáncer de cuello uterino, se deben dar las siguientes condiciones: infección por VPH, persistencia de infecciones por VPH, desarrollo de lesiones precancerosas en células cervicales persistentemente infectadas por VPH e invasión de células cervicales. (29,62).

Al abordar factores de riesgo de infección por VPH, es importante mencionar el tabaquismo, la alta paridad y la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los cuales se han establecido como cofactores en la carcinogénesis cervical.

La inmunosupresión y la coinfección con el virus del herpes simple tipo 2 o Chlamydia trachomatis, son probables cofactores que aumentan el riesgo de cáncer cervical, mientras que las dietas con alto contenido de frutas y verduras tienen un probable efecto protector (63).

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y de los recursos disponibles, puede incluir histerectomía radical o quimiorradiación, o una combinación de ambas. Los procedimientos quirúrgicos conservadores que preservan la fertilidad, se han convertido en el estándar de atención para las mujeres con enfermedad de bajo riesgo en etapa temprana. Los avances en la tecnología de radioterapia, como la radioterapia de intensidad modulada, han resultado en una menor toxicidad relacionada con el tratamiento para las mujeres con enfermedad localmente avanzada. Para las mujeres con enfermedad metastásica o recurrente, el pronóstico general sigue siendo malo (60).

La eficacia de las pruebas de detección del VPH, en la disminución de la mortalidad por cáncer de cuello uterino, ha sido respaldada por estudios científicos. Esta evidencia proviene principalmente de investigaciones de tipo transversal, en las que se comparan simultáneamente las pruebas de VPH con la citología cervical para determinar su sensibilidad y especificidad. Además, ensayos clínicos aleatorizados han asignado a las participantes en grupos de intervención, mediante pruebas de detección de VPH, y grupos de control, utilizando citología, lo que ha permitido no solo comparar la precisión diagnóstica de ambas técnicas, sino también evaluar su impacto en la reducción de la incidencia y mortalidad asociadas al cáncer cervical (45).

### **3.7. Tratamiento para el VPH**

Salvo algunas vacunas preventivas contra el virus del papiloma humano (VPH), actualmente no existe cura para la infección por VPH. Existen diversas estrategias de vanguardia y medicamentos potentes o formulaciones herbales que pueden aplicarse tópicamente para la eliminación temprana de la infección por VPH, antes de que el ADN del VPH se integre en el genoma de la célula huésped (64).

Dado que el VPH se considera el factor etiológico y pronóstico más importante del cáncer de cuello uterino, la detección temprana del cáncer de cuello uterino y la vacunación contra el VPH, son sumamente eficaces para reducir su prevalencia e incidencia. Se está investigando mucho para encontrar compuestos químicos naturales y sintéticos que puedan utilizarse para eliminar la infección por VPH en una etapa temprana, evitando que progrese a un cáncer de cuello uterino agresivo. Ofrece una opción única para erradicar la infección por VPH-AR (VPH del alto riesgo) en una etapa temprana mediante la administración tópica intravaginal de sustancias sintéticas o naturales con efectos secundarios mínimos o nulos (64).

En ausencia de medicamento antiviral específico del VPH, el tratamiento de las lesiones cutáneas que inducen se basa en su destrucción por medios físicos o químicos y en la inmunomodulación. Los reguladores del ciclo queratinocítico (retinoides, derivados de la vitamina D) y los antivirales “de amplio espectro” se han mostrado útiles, también (27).

### **3.8. Precisión diagnóstica**

Las pruebas de detección (tamizaje, pesquisa o screening) y diagnósticos ideales deben tener una tasa baja de falsos negativos y una tasa baja de falsos positivos, es decir deben presentar una sensibilidad y especificidad adecuadas para así diferenciar las personas enfermas de las sanas (65).

La utilidad de las pruebas diagnósticas generalmente se describe y/o mide en términos de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y likelihood ratios (razones de verosimilitud) positivo y negativo (66).

- El valor predictivo positivo es la probabilidad de que un individuo con un resultado positivo padezca la enfermedad. Matemáticamente, es la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que realmente están enfermos.
- El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un individuo con resultado negativo no tenga en realidad la enfermedad (65).

Los valores predictivos varían según la prevalencia de la enfermedad y, por tanto, valoran tanto la validez de la prueba diagnóstica como la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada y, por tanto, el clínico debe conocer al valorarlos, la prevalencia de la enfermedad que pretende confirmar o descartar en la población a la que pertenece el individuo estudiado, y corregir consecuentemente su valoración a la luz de la prevalencia (65).

La sensibilidad, se refiere a la proporción de individuos que son correctamente diagnosticados con la enfermedad o condición por la prueba diagnóstica; es decir son del total de individuos enfermos, la proporción de verdaderos positivos correctamente identificados por la prueba de acuerdo con el estándar de referencia. Y la especificidad se refiere a la proporción de individuos diagnosticados adecuadamente con ausencia de la condición o enfermedad por la prueba diagnóstica; es decir, la proporción de verdaderos negativos que fueron correctamente identificados por la prueba, del total de individuos sanos según el estándar de referencia (66,67).

Para considerar que una prueba diagnóstica es válida, esta debe medir efectivamente aquello que se propone evaluar. Su validez se sustenta en la correspondencia de sus resultados con los obtenidos a través de métodos diagnósticos más rigurosos o con la confirmación clínica a lo largo del tiempo, a partir de la evolución del paciente. No obstante, la validez por sí sola no basta para confiar plenamente en una prueba diagnóstica. También es fundamental considerar su fiabilidad o precisión, entendida como la consistencia de los resultados al repetir la medición en condiciones similares. Si los resultados de un mismo instrumento varían de forma inconsistente en mediciones sucesivas, estos carecerán de valor diagnóstico; a su vez, una prueba con alta fiabilidad, pero que no mida lo que se pretende, tampoco resultará útil en la práctica clínica (68).

### **3.9. Utilidad clínica**

La utilidad clínica de una prueba diagnóstica se refiere a su utilidad para mejorar los resultados del paciente, fundamentar la toma de decisiones clínicas y optimizar los recursos sanitarios. Una prueba diagnóstica con alta utilidad clínica proporciona información precisa, fiable y práctica que puede orientar las óptimas decisiones terapéuticas, monitorizar la respuesta al tratamiento e identificar posibles eventos adversos o complicaciones (69).

La utilidad clínica de una prueba diagnóstica depende de varios factores, como su sensibilidad (capacidad de identificar correctamente a las personas con la afección), su especificidad (capacidad de identificar correctamente a las personas sin la afección), su valor predictivo positivo (la probabilidad de que un resultado positivo indique la presencia de la afección) y su valor predictivo negativo (la probabilidad de que un resultado negativo indique la ausencia de la afección). Además, el coste, la disponibilidad y la facilidad de uso de la prueba también pueden influir en su utilidad clínica (69).

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. Enfoque metodológico de la investigación**

La presente investigación se desarrolló mediante una revisión sistemática de literatura, con un enfoque integrador de tipo cualitativo-descriptivo, orientado a identificar y sintetizar la evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica y la utilidad clínica de las pruebas de tamizaje y diagnóstico del Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres adultas. Aunque se consideraron medidas cuantitativas (como sensibilidad, especificidad y valores predictivos), no se realizó metaanálisis, por lo que los resultados se presentaron a través de una síntesis narrativa y tabular, conforme a los lineamientos de la declaración PRISMA 2020 (70) y considerando los elementos mínimos que debe tener una revisión sistemática de acuerdo con las recomendaciones de la organización Cochrane (71) y del Joanna Briggs Institute.

### **4.2. Tipo de estudio**

Se trata de una revisión sistemática de estudios primarios (observacionales y ensayos clínicos controlados) centrados en la evaluación de pruebas de tamizaje y pruebas diagnósticas para la detección del VPH, sin metaanálisis, debido a la posible heterogeneidad clínica, metodológica o estadística. La revisión se orienta a responder la pregunta PICO claramente definida por la investigadora.

### **4.3. Criterios de elegibilidad**

#### **4.3.1. Criterios de inclusión**

- Estudios observacionales (cohortes, casos y controles, transversales) y ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA) que evalúen pruebas de tamizaje y/o diagnóstico para la detección del VPH. Estudios comparativos también se podían incluir si daban respuesta a los objetivos de la revisión.
- Estudios realizados en mujeres adultas ( $\geq 18$  años) sometidas a pruebas diagnósticas o de tamizaje para VPH.
- Estudios que reporten al menos una medida de precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos: VPP o VPN), y/o información relacionada con utilidad clínica (impacto en la detección temprana, reducción de lesiones precancerosas o cáncer, aceptabilidad o toma de decisiones clínicas).
- Estudios donde se realicen comparaciones entre pruebas diagnósticas o contra el estándar de referencia (citología, colposcopia, histología).
- Estudios publicados en inglés o español, entre enero 2020 y enero 2025.

**NOTA:** Revisiones sistemáticas fueron consideradas solo como fuente secundaria para identificar estudios primarios relevantes.

#### **4.3.2. Criterios de exclusión**

- Estudios cuyo título y/o resumen no evidencien relación con la temática de interés, según evaluación en la plataforma Rayyan.
- Estudios que no reporten ninguna medida de precisión diagnóstica ni información sobre utilidad clínica.
- Estudios centrados exclusivamente en tratamiento o prevención del VPH, sin evaluación de pruebas diagnósticas.
- Estudios con alto riesgo de sesgo metodológico o con datos insuficientes para el análisis.

- Publicaciones duplicadas, resúmenes sin texto completo o artículos sin acceso al texto completo.
- Estudios realizados en población pediátrica, mujeres embarazadas o personas inmunosuprimidas, dado que no corresponden al enfoque poblacional definido por la pregunta PICO.

#### 4.4. Fuente de información

La fuente de información fue secundaria, al tratarse de una revisión sistemática. Las fuentes utilizadas incluyeron bases de datos en salud reconocidas por su cobertura científica y relevancia para estudios clínicos y epidemiológicos: PubMed, OVID MEDLINE, Cochrane Library (CENTRAL), Scopus, ScienceDirect y LILACS. Estas bases fueron seleccionadas para promover la inclusión de literatura científica tanto internacional como latinoamericana.

#### 4.5. Estrategia de búsqueda

Se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos, utilizando descriptores controlados (MeSH/DeCS) combinados con términos libres y operadores booleanos (AND, OR); para ello se consultaron los términos en la página: <https://decs.bvsalud.org/es/>. Las estrategias incluyeron términos relacionados con VPH, pruebas diagnósticas (citología, PCR, técnicas moleculares), sensibilidad, especificidad y utilidad clínica, así como lesiones cervicales y neoplasias; siendo estas consideradas las variables de interés en esta revisión sistemática. La búsqueda se limitó a estudios publicados entre 2020 y 2025, en idiomas español o inglés.

##### 4.5.1. Términos en inglés

**Términos MeSH:** “Papillomaviridae”, “Papillomavirus Infection”; “Human Papillomavirus”; “Adult”; “Women”; “Vaginal Smears”; “Cytology”; “Polymerase Chain Reaction”; “Molecular Diagnostic Techniques”; “Colposcopy”; “Sensitivity and Specificity”; “Predictive Value of Tests”; “Uterine Cervical Neoplasms”.

**Términos libres en inglés:** “Screening”; “Cervical Intraepithelial Neoplasia”; “Clinical Impact”; “Accuracy”; “Diagnostic Accuracy”; “Diagnostic Performance”; “Clinical Utility”; “Effectiveness”.

#### 4.5.2. Términos en español

**Terminos DeCS:** “Papilomavirus Humano”; “Adulto”; “Mujeres”; “Citología”; “Frotis Vaginal”; “PCR”; “Técnicas de Diagnóstico Molecular”; “Colposcopia”; “Sensibilidad y Especificidad”; “Valor Predictivo”; “Efectividad”; “Relevancia Clínica”; “Neoplasias del Cuello Uterino”.

**Términos libres en español:** “Infección por Papillomavirus”; “Mujer Adulta”; “Precisión Diagnóstica”; “Diagnóstico de Neoplasia Cervical”; “Cáncer Cervical”; “Utilidad Clínica”; “Impacto Clínico”; “Relevancia Clínica”.

**NOTA:** Se definió la búsqueda como término único o en diferentes combinaciones en cada una de las bases de datos seleccionadas, utilizando los conectores booleanos “AND” y “OR”.

#### 4.5.3. Estrategia de búsqueda según la base de datos seleccionada

##### PubMed

("Papillomaviridae"[MeSH] OR "Papillomavirus Infections"[MeSH]) AND "Adult"[MeSH] AND ("Vaginal Smears"[MeSH] OR "Cytology"[MeSH] OR "Polymerase Chain Reaction"[MeSH] OR "Molecular Diagnostic Techniques"[MeSH] OR "Colposcopy"[MeSH]) AND ("Sensitivity and Specificity"[MeSH] OR screening[Title/Abstract] OR "Predictive Value of Tests"[MeSH] OR accuracy[Title/Abstract]) AND ("clinical utility"[Title/Abstract] OR

effectiveness[Title/Abstract] OR "clinical impact"[Title/Abstract]) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract])

**Se aplicaron filtros:** fecha de publicación de los últimos 5 años (2020-2025), texto completo gratuito, mayores de 18 años.

Se obtuvieron: **41 resultados** hasta enero 2025. Los resultados de los artículos fueron descargados en formato nbib.

## **OVID MEDLINE**

1. exp Papillomaviridae/ OR exp Papillomavirus Infections/
2. exp Adult/
3. exp Vaginal Smears/ OR exp Cytology/ OR exp Polymerase Chain Reaction/ OR exp Molecular Diagnostic Techniques/ OR exp Colposcopy/
4. exp Sensitivity and Specificity/ OR exp Predictive Value of Tests/ OR (sensitivity OR specificity OR "diagnostic accuracy" OR "diagnostic performance").tw.
5. ("clinical utility" OR effectiveness OR "clinical impact" OR "clinical relevance").tw.
6. exp Uterine Cervical Neoplasms/ OR exp Cervical Intraepithelial Neoplasia/
7. 1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6

**Se aplicaron filtros:** fecha de publicación de los últimos 5 años (2020-2025), texto completo gratuito, humanos, mujeres, publicaciones en inglés y español, se filtró por tipos de estudios de acuerdo con los criterios de inclusión definidos.

Se obtuvieron: **95 resultados** hasta enero 2025. Los resultados de los artículos fueron descargados en formato RIS.

## Science Direct

"Human papillomavirus" AND (cytology OR "vaginal smear" OR PCR OR colposcopy) AND (sensitivity OR specificity OR "predictive value") AND "clinical utility"

**Se aplicaron filtros:** fecha de publicación de los últimos 5 años (2020-2025), texto completo gratuito, publicaciones en inglés, se filtró por tipos de estudios de acuerdo con los criterios de inclusión definidos.

Se obtuvieron: **67 resultados** hasta enero 2025. Los resultados de los artículos fueron descargados en formato RIS.

## OVID: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

("human papillomavirus" OR "papillomavirus infection") AND (adult\* OR women) AND ("vaginal smear" OR cytology OR "polymerase chain reaction" OR "molecular diagnostic techniques" OR colposcopy) AND (sensitivity OR specificity OR "predictive value\*" OR screening OR "diagnostic accuracy") AND ("clinical utility" OR effectiveness OR "clinical impact" OR "clinical relevance") AND ("uterine cervical neoplasms" OR "cervical intraepithelial neoplasia")

**NOTA:** OVID en su buscador tiene la opción de realizar la búsqueda por medio de varios recursos, entre ellos "Evidence Based Reviews:Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR). El Registro Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados (CENTRAL) es una fuente altamente concentrada de informes de ensayos clínicos.

La mayoría de los registros CENTRAL se toman de bases de datos bibliográficas (principalmente PubMed y Embase), pero los registros también se derivan de otras fuentes publicadas y no publicadas, incluidas CINAHL, ClinicalTrials.gov y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS

**Se aplicaron filtros:** fecha de publicación de los últimos 5 años (2020-2025), texto completo gratuito, registros Embase.

Se obtuvieron: **45 resultados** hasta enero 2025. Los resultados de los artículos fueron descargados en formato RIS.

## SCOPUS

TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus" OR "papillomavirus infection") AND TITLE-ABS-KEY("adult" OR "women") AND TITLE-ABS-KEY("vaginal smear" OR "cytology" OR "polymerase chain reaction" OR "molecular diagnostic techniques" OR "colposcopy") AND TITLE-ABS-KEY("sensitivity" OR "specificity" OR "predictive value" OR "screening" OR "diagnostic accuracy" OR "diagnostic performance") AND TITLE-ABS-KEY("clinical utility" OR "effectiveness" OR "clinical impact" OR "clinical relevance") AND TITLE-ABS-KEY("uterine cervical neoplasms")

**Se aplicaron filtros:** fecha de publicación de los últimos 5 años (2020-2025), texto completo gratuito, publicaciones en inglés, se filtró por tipos de estudios de acuerdo con los criterios de inclusión definidos y áreas temáticas.

Se obtuvieron: **133 resultados** hasta enero 2025. Los resultados de los artículos fueron descargados en formato RIS.

## LILACS

("papilomavirus humano" OR "infección por papilomavirus" OR "VPH") AND ("mujer adulta" OR "adulto" OR "mujeres") AND ("citología" OR "frotis vaginal" OR "PCR" OR "técnicas de diagnóstico Molecular" OR "colposcopia") AND ("sensibilidad y especificidad" OR "valor predictivo" OR "precisión diagnóstica" OR "diagnóstico de neoplasia cervical" OR "cáncer cervical" OR "neoplasias del cuello uterino") AND ("utilidad clínica" OR "efectividad" OR "impacto clínico" OR "relevancia clínica")

Se obtuvieron: **15 resultados**, pero con el filtro de tiempo, solamente se identificó **1 artículo**, que se descargó en formato RIS.

**Se aplicaron filtros:** fecha de publicación de los últimos 5 años (2020-2025), texto completo gratuito, publicaciones en inglés y español.

#### **4.6. Proceso de selección, recopilación y análisis de datos**

Para el proceso de selección de los estudios en esta investigación se siguieron las directrices de la declaración PRISMA 2020 para la correcta realización de las revisiones sistemáticas, este proceso se llevó a cabo de manera minuciosa y rigurosa por la investigadora principal en compañía de su asesor de tesis, quienes trabajaron de forma independiente (72). Adicionalmente, se consideraron elementos de la Declaración PRISMA-DTA (73).

Inicialmente, tras la fase de búsqueda, se almacenaron las referencias pertinentes, las cuales fueron cargadas a la plataforma Rayyan, que consiste en una herramienta gratuita en línea diseñada específicamente para agilizar el proceso de revisión sistemática, donde se detectaron de manera automática los estudios duplicados para luego ser eliminados de manera manual.

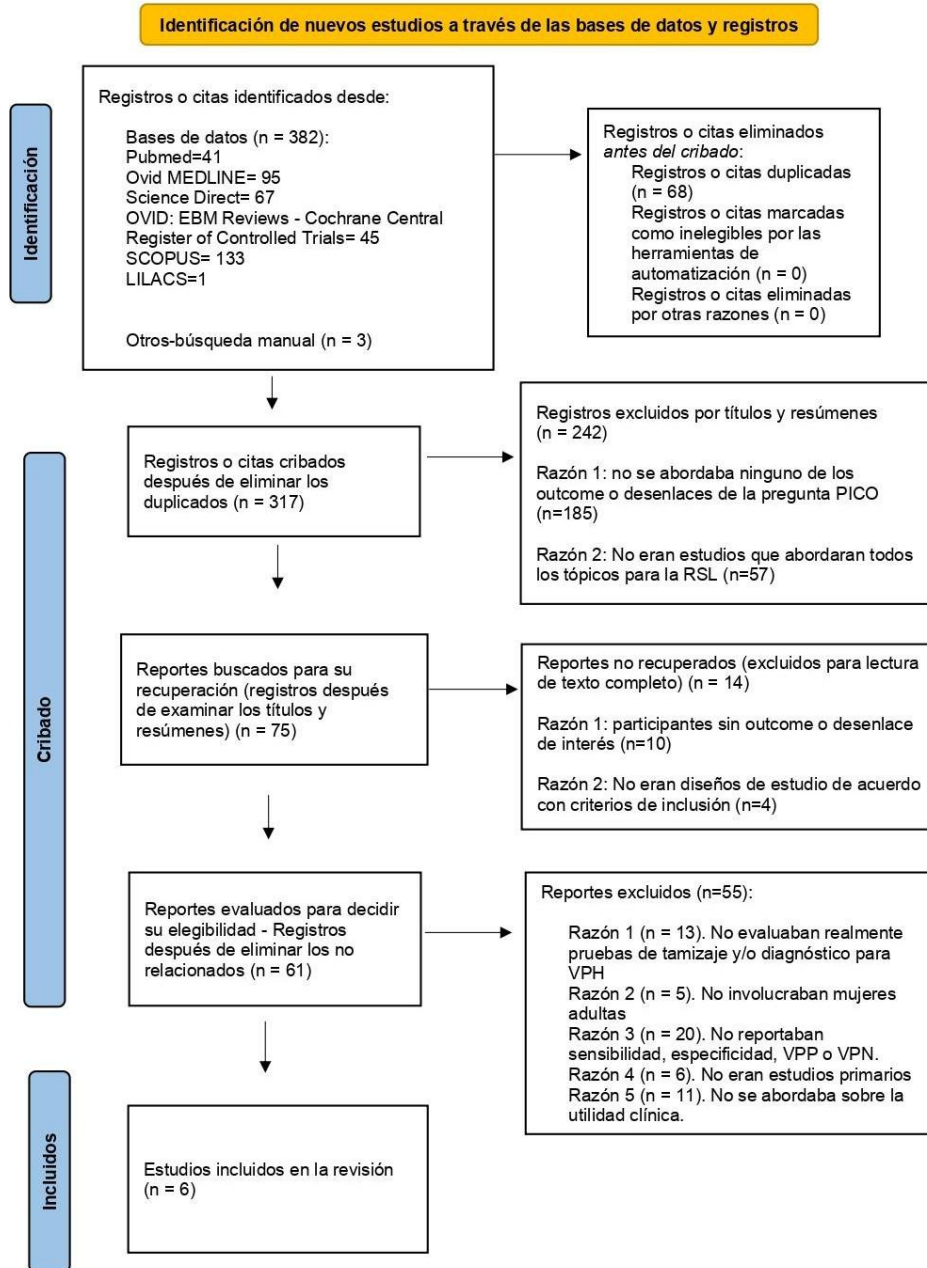
Posteriormente, dos revisores independientes realizaron la selección de estudios en dos fases: revisión de títulos y resúmenes (primer tamizaje), seguida de revisión a texto completo según los criterios de elegibilidad (segundo tamizaje). Una vez completada la selección inicial, se procedió a realizar la descarga de los artículos a una carpeta para realizar la lectura crítica de aquellos considerados elegibles para la revisión sistemática. Cada investigador realizó una evaluación independiente de los mismos, con el fin de determinar su relevancia y contribución a la revisión sistemática.

Se procedió a realizar lectura crítica de los artículos considerando las recomendaciones de herramientas para lectura crítica como las del Joanna Briggs Institute (74) y CASP (Critical Appraisal Skills Programme) (75).

Ante discrepancias entre los investigadores principales respecto a la inclusión de algún artículo, se recurrió a un tercer evaluador, cuya responsabilidad sería mediar y tomar la

decisión final sobre la inclusión o exclusión del artículo en cuestión. Este proceso garantiza la objetividad y la calidad en la selección de los estudios que forman parte de la revisión sistemática, asegurando así la solidez y la fiabilidad de los resultados obtenidos.

A través del diagrama de flujo de PRISMA (70) (Figura 1), se describieron los resultados de las búsquedas realizadas en las bases de datos descritas anteriormente y se detallaron los motivos de exclusión de artículos y el número final de estudios que se seleccionaron para la revisión sistemática.



**Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA (2020). Fuente: adaptado de Prisma (70).**

Una vez seleccionados los estudios, se descargaron en formato PDF y en Rayyan fueron leídos de manera completa a través de una lectura crítica por parte de la investigadora principal; posteriormente se extrajeron los datos de interés de cada estudio en una tabla de recolección de información. Los datos extraídos incluyeron características del estudio, población, tipo de prueba, comparador, medidas de precisión diagnóstica y hallazgos de utilidad clínica.

**Tabla 2.** Modelo de la Tabla de extracción de datos relevantes de los estudios incluidos.

<b>Ítem</b>	<b>Descripción</b>
<b>Identificador del estudio</b>	Autor, año
<b>País / Región</b>	Dónde se realizó el estudio
<b>Diseño del estudio</b>	Estudio transversal, cohorte, ensayo, etc.
<b>Tamaño de muestra</b>	Número total de participantes
<b>Edad de las participantes</b>	Rango o media de edad
<b>Tipo de prueba de tamizaje o diagnóstica evaluada</b>	Ej. PCR, prueba de ADN, auto-toma, citología, etc.
<b>Comparador / Estándar de referencia</b>	Ej. colposcopia, histología, citología convencional
<b>Sensibilidad (%)</b>	Según lo reportado en el estudio
<b>Especificidad (%)</b>	Según lo reportado en el estudio
<b>VPP / VPN (%)</b>	Valores predictivos positivo y negativo
<b>Utilidad clínica reportada</b>	Ej. detección temprana, aceptabilidad, implementación, impacto clínico
<b>Conclusión principal del estudio</b>	Resumen breve del hallazgo principal
<b>Calidad / riesgo de sesgo</b>	(Ej. bajo, moderado, alto, según herramienta como QUADAS-2 o juicio simple propio)

Se realizó una descripción de los estudios incluidos, mencionando la población y demás datos clínicos de interés como se observa en la anterior tabla.

Finalmente, con el propósito de realizar la síntesis de la información de interés se extrajeron los datos de los artículos seleccionados, se realizó inicialmente una síntesis de información con todas las características de los estudios (como se mencionó previamente) y posteriormente se realizó una síntesis narrativa de los hallazgos relevantes siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA.

#### **4.7. Tipos de variables**

Es importante aclarar la variable outcome o desenlace que se compone de dos:

- **Outcome primario: Precisión diagnóstica**

En esta revisión, se consideraron para este desenlace los indicadores de: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

- **Outcome secundario: Utilidad clínica**

En esta revisión, se entiende la utilidad clínica como la capacidad de una prueba diagnóstica para impactar positiva y concretamente en la toma de decisiones clínicas, incluyendo aspectos como:

- Detección temprana de lesiones cervicales de alto grado (CIN2+, CIN3+)
- Mejora en la cobertura poblacional y acceso
- Reducción de falsos negativos o colposcopias innecesarias
- Aceptabilidad de la prueba por parte de las pacientes
- Viabilidad de implementación en programas de salud

#### **4.8. Control de errores y sesgos**

Se promovió un enfoque riguroso para garantizar el enmascaramiento de los autores y los sitios que publicaron los estudios primarios. Esta medida tuvo como objetivo preservar la confidencialidad y la privacidad de los autores, al tiempo que reduce el sesgo del observador; puesto que al no conocer la identidad de los autores, se evita predisposición hacia determinadas investigaciones o resultados, impulsando una evaluación imparcial (76).

Asimismo, los investigadores realizaron una evaluación independiente de los resultados con el fin de evitar cualquier manipulación indebida de la información. Esta separación

de responsabilidades permitió preservar la objetividad en el análisis e interpretación de los datos, reduciendo así el riesgo de sesgos asociados a intereses propios.

Con respecto al sesgo de publicación, se procuró su control mediante la búsqueda en múltiples bases de datos reconocidas por su cobertura amplia y rigurosa, incluyendo PubMed, Ovid MEDLINE, Ovid Cochrane, SCOPUS, Science Direct y LILACS. Estas fuentes permitieron acceder a una variedad de estudios relevantes, aumentando la probabilidad de recuperar evidencia publicada en distintos contextos. Sin embargo, se reconoce que persiste el riesgo de sesgo de publicación, dado que los estudios con resultados negativos o no concluyentes tienden a publicarse con menor frecuencia. Ante esta limitación, la investigadora declara que actuó con transparencia y reconoce cualquier posible sesgo derivado de la falta de publicación de ciertos hallazgos, que se escapan de su alcance.

Respecto al sesgo de selección este se intentó controlar mediante la aplicación rigurosa de los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos por la investigadora principal; puesto que estos criterios fueron diseñados para asegurar la relevancia y uniformidad de los estudios incluidos, con el propósito de minimizar posibles sesgos durante el proceso de selección.

Además, se generó enmascaramiento de la autoría de los artículos incluidos como estrategia para controlar el sesgo del observador. Al desconocer la identidad de los autores, se disminuyó la posibilidad de otorgar un juicio favorable a investigadores reconocidos, lo que favoreció una evaluación más imparcial de los artículos.

Evaluar el sesgo de publicación en estudios de diagnóstico resulta una tarea compleja, pues los factores que podrían dar origen a este tipo de sesgo no están claramente definidos. A diferencia de los estudios de intervención, en los estudios diagnósticos no parece razonable suponer que la sensibilidad o especificidad estimadas, ni su significación estadística, influyan directamente en la probabilidad de que un estudio sea publicado. Por este motivo, herramientas como los gráficos de embudo (funnel plots) y otros métodos estadísticos basados en la detección de asimetrías (frecuentemente empleados en revi-

siones de estudios de tratamiento) son motivo de controversia cuando se aplican a revisiones de estudios diagnósticos (77,78), motivo por el cual no fue evaluado en esta revisión sistemática de la literatura.

#### **4.8.1. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

A todos los estudios incluidos en la revisión sistemática, la investigadora principal en compañía de su asesor de manera independientemente realizó una evaluación del riesgo de sesgo; es decir fueron dos revisores los que evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo (calidad metodológica) de los estudios seleccionados. Las discrepancias entre ellos fueron resueltas mediante consenso grupal (conciliación). Dado el enfoque de la pregunta PICO y la inclusión de estudios primarios de diferentes diseños, no se consideró apropiado aplicar una única herramienta de evaluación, por lo que se recurrió a una combinación de instrumentos validados, elegidos según el diseño metodológico de cada estudio. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, se empleó la herramienta RoB2 (79).

En el caso de los estudios que no tuviesen una asignación aleatoria de la intervención, es decir en estudios observacionales analíticos con intervención, no aleatorizados, se usaría la herramienta de ROBINS-I (80); pero dado que al final 5 de los 6 artículos que quedaron para la revisión sistemática eran estudios diferentes a ensayos clínicos, se consideró también que la elección de la herramienta de riesgo de sesgo no depende solo del diseño del estudio (cohorte, transversal, etc.), sino del objetivo del estudio y el tipo de desenlace evaluado; por ese motivo se consideró la herramienta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2) (81) es la herramienta específica y recomendada por Cochrane DTA (Diagnostic Test Accuracy) (82) para evaluar el riesgo de sesgo en estudios de pruebas diagnósticas, independientemente de si son transversales, de cohorte, prospectivos o retrospectivos. Aunque 5/6 estudios tienen diferentes diseños, no evalúan intervenciones clínicas ni efectos terapéuticos; todos evalúan pruebas diagnósticas para detectar infección por VPH o lesiones cervicales, y por lo tanto debían ser

evaluados con QUADAS-2, no con ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions).

Con QUADAS-2 se evaluó tanto la calidad metodológica como el riesgo de sesgo. La evaluación del riesgo de sesgo se realizó para identificar todos los posibles sesgos que pudieron presentar los estudios incluidos en la revisión sistemática y que por ende pudieron afectar en los resultados reportados.

QUADAS-3 se lanzó en una conferencia de Birmingham el 30 de abril de 2025, esta próximamente reemplazará a la herramienta QUADAS-2, pero hasta el momento de la realización de esta revisión sistemática no se había publicado aun en la página oficial de la Universidad de Bristol <https://www.bristol.ac.uk/>.

#### **4.8.2. Herramientas de evaluación crítica**

También como parte de un análisis adecuada de los artículos incluidos en la revisión sistemática, la investigadora principal tuvo en cuenta la lectura de herramientas de evaluación crítica para su uso en las revisiones sistemáticas del Joanna Briggs Institute (JBI) (74), con el propósito también de, al ser lectora, generarse una valoración crítica de la información publicada en los artículos seleccionados.

#### **4.9. Plan de divulgación de resultados**

La presente revisión sistemática quedará consignada en el repositorio institucional de la universidad y se buscará que se derive una publicación tipo artículo científico en una revista indexada nacional o internacional.

#### **4.10. Consideraciones éticas**

Al tratarse de una revisión sistemática de tipo retrospectiva documental, sin intervención, puesto que se construyó a partir de fuentes secundarios (estudios ya realizados y publicados), de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en su artículo 11, la presente investigación se clasifica como “sin riesgo” (83).

Esta revisión sistemática se ejecutó conforme a los principios éticos fundamentales de la investigación, incluyendo el respeto, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. Al tratarse de un estudio secundario basado en el análisis de investigaciones previamente publicadas, no se involucró la participación directa de seres humanos ni se recopilaron datos personales, lo que excluye la necesidad de consentimiento informado o aprobación por un comité de ética.

No obstante, se garantizó la integridad científica del proceso mediante la aplicación rigurosa de criterios de selección, una evaluación crítica objetiva de la evidencia, y el reconocimiento transparente de posibles limitaciones. Asimismo, se respetaron los derechos de autor y se citaron adecuadamente todas las fuentes consultadas.

Esta revisión sistemática ofrece una contribución valiosa al conocimiento científico al sintetizar de manera actualizada la evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica y la utilidad clínica de las pruebas de tamizaje y diagnósticas para VPH en mujeres adultas; puesto que al integrar hallazgos provenientes de múltiples estudios, proporciona una visión más completa y crítica del estado actual del conocimiento, identificándose potenciales vacíos en la literatura, y motivando a futuras investigaciones. Además, sus resultados pueden ser útiles para apoyar la actualización de evidencia científica en la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia.

La investigadora declara no tener conflictos de interés y con el fin de cumplir con el compromiso de socializar y de difundir los resultados de la investigación, esta revisión será sometida a publicación científica en una revista científica indexada.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Selección de estudios y características

La búsqueda de literatura se concentró durante periodos del 2024, considerando artículos desde el año 2020 hasta enero 2025. Se incluyeron, como se mencionó en los criterios de inclusión, estudios que permitieran responder la pregunta PICO propuesta y la presentación de una síntesis de evidencia en torno a la precisión diagnóstica y utilidad clínica de las pruebas de tamizaje y diagnóstico para la detección del VPH en mujeres adultas. La búsqueda inicial en las 6 bases de datos arrojó 382 artículos (Pubmed=41, Ovid MEDLINE= 95, Science Direct= 67, OVID: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials= 45, SCOPUS= 133 y LILACS=1); dicha búsqueda se complementó al hacer una búsqueda manual (en buscador habitual) encontrándose inicialmente 3 potenciales artículos para un total de 385 artículos, de estos se identificaron a través de la plataforma Rayyan, 68 duplicados por lo que se pasó a la siguiente fase con 317 artículos. Posteriormente se realizó una revisión de títulos y resúmenes de los estudios incluidos, en esta fase se eliminaron 242 artículos, principalmente porque en 185 no se abordaba ninguno de los outcome o desenlaces de la pregunta PICO y porque 57 de ellos, no eran estudios que abordaran todos los tópicos para la revisión sistemática de la literatura (RSL).

En la siguiente fase de texto completo se excluyeron 14 artículos porque en los participantes no se medían los desenlaces de interés o porque no eran diseños de estudio de acuerdo con los criterios de inclusión definidos. Finalmente, de los 61 artículos después de realizar una lectura completa y más profunda, se excluyeron 55 artículos, esto debido a que: razón 1 (n = 13). No evaluaban realmente pruebas de tamizaje y/o diagnóstico para VPH; razón 2 (n = 5). No involucraban mujeres adultas; razón 3 (n = 20). No reportaban sensibilidad, especificidad, VPP o VPN; razón 4 (n = 6). No eran estudios primarios; razón 5 (n = 11). No se abordaba sobre la utilidad clínica.

Finalmente se incluyeron 6 artículos que cumplían con lo definido, para dar respuesta a la pregunta PICO, considerando los objetivos específicos definidos y por los criterios de

inclusión establecidos. Todos son estudios primarios (en este caso observacionales o ECA); incluyen a mujeres adultas ( $\geq 18$  años); evalúan pruebas de tamizaje y/o diagnóstico para VPH; reportan al menos una medida de precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN); comparan contra estándares de referencia clínicos (citología, colposcopia, histología) y/o evalúan utilidad clínica (detección de lesiones, decisiones médicas, impacto en seguimiento). Adicionalmente fueron publicados entre 2020 y 2025, en inglés.

Como se aborda más adelante, no se detectó riesgo de sesgo alto en los 6 artículos incluidos, por lo que no se realizaron más exclusiones y esta información es lo suficientemente robusta para medir la calidad metodológica según los criterios QUADAS,

La representatividad de la información de estos 6 estudios se justifica ante la necesidad de exponer la mejor evidencia disponible sobre nuestro tema de revisión, minimizando sesgos y aportando confiabilidad de los resultados.

Al evaluar la precisión de las pruebas de cribado, nos centramos en la sensibilidad y especificidad. Los valores predictivos están sujetos a la prevalencia de cada región geográfica de la cual se deriva el estudio, por lo que los resultados tienen un valor limitado.

A pesar de haber identificado solo 6 estudios primarios, se verifica la alta precisión de la información y con las herramientas aplicadas, estos cumplen con los criterios de inclusión para esta revisión sistemática, no fue posible realizar un metaanálisis debido a las siguientes razones metodológicas:

- a) Heterogeneidad clínica: los estudios incluidos evaluaron distintas pruebas diagnósticas (ejemplo: cobas 4800, HC2, citología, co-testing, auto toma, genotipificación), en diferentes contextos poblacionales (América Latina, China, India, Portugal, Bolivia), y con variabilidad en la edad, nivel de riesgo y estrategias de tamizaje utilizadas. Esta diversidad clínica impide que se realice una combinación válida de los resultados.
- b) Heterogeneidad metodológica; puesto que existen diferencias significativas en:

- El diseño de los estudios (ensayo clínico aleatorizado, cohortes prospectivas, estudios transversales).
- El estándar de referencia empleado (colposcopia con histología, citología, combinación de métodos).
- Los criterios para definir desenlaces (CIN2+, CIN3+, VPH positivo).
- Las estrategias de muestreo (auto toma vs toma clínica por parte de personal médico).

Estas diferencias limitan la posibilidad de combinar cuantitativamente las estimaciones de sensibilidad y especificidad

- c) Inconsistencia en la presentación de los datos; puesto que algunos estudios no reportan directamente todos los datos necesarios para calcular los estadísticos diagnósticos clave en forma homogénea (ejemplo: VPP/VPN, Intervalo de Confianza [IC95%] de sensibilidad/especificidad), o no utilizan definiciones uniformes para los desenlaces.
- d) Pequeño número de estudios por cada tipo de prueba: aunque se incluyeron 6 estudios, cada tipo específico de prueba diagnóstica fue evaluado por uno o dos estudios como máximo, lo que impide hacer una síntesis estadística válida por subgrupo.

Dado lo anterior, se optó por una síntesis narrativa de los hallazgos, la cual permite integrar de forma estructurada y cualitativa la evidencia disponible, respetando las diferencias metodológicas y clínicas entre los estudios incluidos.

## **5.2. Riesgo de sesgo dentro de los estudios seleccionados**

Se aplicaron las herramientas adecuadas según el tipo de estudio:

- QUADAS-2: Para estudios de precisión diagnóstica (todos excepto el ECA)
- ROB 2.0: Para el ensayo clínico aleatorizado (Chan et al., 2020)

**Tabla 3.** Herramientas para evaluar el riesgo de sesgo

<b>Estudio</b>	<b>Diseño</b>	<b>¿Qué herramienta usar?</b>
Ramírez et al., 2023	Cohorte prospectiva diagnóstica	QUADAS-2 Evalúa el riesgo de sesgo en estudios de pruebas diagnósticas, independientemente de si son transversales, de cohorte, prospectivos o retrospectivos.
Chan et al., 2020	Ensayo clínico	ROB 2.0
Song et al., 2020	Cohorte prospectiva diagnóstica	QUADAS-2 Aunque es un estudio prospectivo de cohorte, su desenlace es diagnóstico, por lo que NO se usa ROBINS-I.
Mongia et al., 2022	Estudio transversal comparativo	QUADAS-2 Evalúa el riesgo de sesgo en estudios de pruebas diagnósticas, independientemente de si son transversales, de cohorte, prospectivos o retrospectivos.
Salta et al., 2024	Estudio observacional implementado	QUADAS-2 Aunque se trata de un estudio de implementación poblacional, su foco es evaluar el rendimiento diagnóstico de una estrategia basada en genotipificación. NO hay intervención clínica directa ni comparación de tratamientos → NO corresponde aplicar ROBINS-I.
Allende et al., 2020	Estudio transversal de campo	QUADAS-2 Aunque es transversal, eso no cambia el hecho de que el objetivo es evaluar una prueba diagnóstica. La auto toma no es una intervención terapéutica, sino una forma alternativa de toma de muestra para un diagnóstico.

### **5.2.1. Estudio Ramírez et al., 2023**

#### **Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study (53)**

##### **1) Selección de pacientes – Riesgo Bajo**

- El estudio incluyó a más de 30,000 mujeres de 30 a 64 años en 11 centros de 9 países.
- No se utilizó un diseño de casos y controles.
- Las exclusiones fueron justificadas (citología insatisfactoria, falta de datos).
- Esto cumple con los criterios de bajo riesgo de sesgo en este dominio.

##### **2) Prueba índice (Citología y VPH) – Riesgo Bajo**

- Las pruebas de citología y VPH fueron realizadas e interpretadas de forma independiente.
- Se utilizaron umbrales predefinidos (ASC-US+ para citología).
- Se siguieron protocolos estandarizados y controles de calidad.
- Esto respalda una evaluación de bajo riesgo.

##### **3) Estándar de referencia (Histología) – Riesgo Bajo**

- Se utilizó histología como estándar de referencia, con revisión ciega por expertos.
- Se aplicó un protocolo riguroso y se menciona revisión externa (panel internacional).
- Esto es adecuado y consistente con bajo riesgo.

##### **4) Flujo y tiempo – Riesgo Alto**

- No todos los participantes recibieron el estándar de referencia (solo los positivos en tamizaje fueron referidos a colposcopia).
- Esto introduce un sesgo de verificación, aunque el estudio lo reconoce y lo mitiga parcialmente con seguimiento a 18 meses.
- Aun así, este dominio debe clasificarse como de riesgo alto.

### Valoración global del riesgo de sesgo: **BAJO\***

- Tres dominios con bajo riesgo y uno con alto riesgo (flujo y tiempo).
- Según las guías de QUADAS-2, esto se traduciría en un riesgo global moderado, pero si solo consideramos la clasificación (High, low, unclear) de la herramienta, sopesando todos los elementos se considera calificar como riesgo bajo global, por lo que no se justifica la exclusión del estudio.

**Tabla 4.** Riesgo de sesgo estudio Ramírez et al., 2023

<b>Dominio</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Comentario clave</b>
<b>Selección de pacientes</b>	Bajo	Muestra amplia, multicéntrica, sin diseño de casos y controles.
<b>Prueba índice (Citología y VPH)</b>	Bajo	Pruebas bien definidas, aplicadas e interpretadas de forma ciega.
<b>Estándar de referencia</b>	Bajo	Histología adecuada, con revisión ciega y panel de expertos.
<b>Flujo y tiempo</b>	Alto	No todos los pacientes recibieron el estándar de referencia (sesgo de verificación)
<b>Valoración global</b>	<b>BAJO</b>	

**\*NOTA:** Aunque tres dominios presentan bajo riesgo, el dominio de flujo y tiempo tiene un riesgo alto debido a que no se aplicó el estándar de referencia a todos los participantes. Este tipo de sesgo es común en estudios de tamizaje, pero debe considerarse al interpretar los resultados.

### 5.2.2. Estudio Allende et al., 2020

**Evaluation of the effectiveness of high-risk human papilloma self-sampling test for cervical cancer screening in Bolivia (84)**

**Valoración global del riesgo de sesgo: ALTO**

- Tres dominios con bajo riesgo y uno con alto riesgo (flujo y tiempo).
- Según las guías de QUADAS-2, al considerar la clasificación (High, low, unclear) de la herramienta sopesando todos los elementos se considera calificar como riesgo alto, pero se justifica la NO exclusión del estudio.

**Tabla 5.** Riesgo de sesgo estudio Allende et al., 2020

<b>Dominio</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Comentario clave</b>
<b>Selección de pacientes</b>	Bajo	Se incluyeron mujeres consecutivas en dos grupos bien definidos (tamizaje y referidas). Se evitó diseño de casos y controles, y las exclusiones fueron apropiadas.
<b>Prueba índice (HR-HPV)</b>	Bajo	Las pruebas se realizaron antes del estándar de referencia y de forma independiente. Se usaron umbrales predefinidos y protocolos estandarizados.
<b>Estándar de referencia (Colposcopia y Biopsia)</b>	No claro	No se realizó biopsia a todas las pacientes, pero la práctica fue sistemática y conforme a guías nacionales.
<b>Flujo y tiempo</b>	Alto	No todos los pacientes recibieron el estándar de referencia (solo los positivos en tamizaje). Esto introduce sesgo de verificación. Sin embargo, el intervalo entre pruebas fue adecuado. Pérdidas significativas de datos, verificación parcial, y no todas las pacientes fueron incluidas en el análisis.
<b>Valoración global</b>	<b>ALTO*</b>	

**\*NOTA:** Aunque tres dominios no presentan alto riesgo, el dominio 4 (flujo y cronograma) sí lo tiene, y este puede afectar la validez de las estimaciones de sensibilidad y especificidad. Además, el dominio 3 tiene riesgo incierto, lo que refuerza la necesidad de precaución al interpretar los resultados del estudio.

### **Justificación de que se haya incluido:**

- **Relevancia directa con pregunta PICO:**
  - ✓ Evalúa pruebas de tamizaje (autotoma de VPH, citología, VIA) en mujeres adultas.
  - ✓ Reporta sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para detección de lesiones CIN2+.
  - ✓ Compara métodos convencionales con alternativas más accesibles, lo cual es clave para tu análisis de utilidad clínica.
- **Calidad metodológica aceptable:**
  - ✓ Aunque presenta riesgo alto en el dominio de flujo y tiempo (por sesgo de verificación), esto es común en estudios de tamizaje.
  - ✓ Los otros tres dominios (selección de pacientes, prueba índice y estándar de referencia) tienen riesgo bajo, lo que respalda la validez de los resultados.
- **Valor añadido para contextos de bajos recursos:**
  - ✓ El estudio aporta evidencia sobre la efectividad de la autotoma de VPH, una estrategia clave para aumentar la cobertura en poblaciones con barreras de acceso.
  - ✓ Además, propone un enfoque de “ver y tratar” con VIA como triaje, lo cual es altamente relevante para países con sistemas de salud limitados.
- **Transparencia y control de calidad:**
  - ✓ Se realizó control externo de calidad de las biopsias en un laboratorio internacional.
  - ✓ Se reportan claramente las pérdidas de muestra y limitaciones, lo que permite una interpretación crítica.

**NOTA: Se decidió incluir, pero, se declara claramente su riesgo de sesgo alto en la tabla de características y en esta sección de calidad.**

Aunque el estudio de Allende et al. presenta un riesgo de sesgo global alto según la herramienta QUADAS-2 —principalmente por pérdidas de datos y verificación parcial en el flujo de pacientes— se decidió incluirlo en esta revisión sistemática debido a su alta relevancia contextual. El estudio aporta evidencia valiosa sobre la efectividad del auto toma para detección de VPH en un entorno de bajos recursos como Bolivia, donde existen barreras estructurales para el tamizaje convencional. Su inclusión permite enriquecer la comprensión de la aplicabilidad de estrategias alternativas de tamizaje en contextos similares, aunque sus resultados deben interpretarse con precaución.

### **5.2.3. Estudio Song et al., 2020**

**Evaluating the performance of three different cervical cancer screening modalities in a large prospective population-based cohort (85)**

**Valoración global del riesgo de sesgo: ALTO**

- Un dominio con bajo riesgo, dos inciertos y uno con alto riesgo (flujo y tiempo).
- Según las guías de QUADAS-2, al considerar la clasificación (High, low, unclear) de la herramienta sopesando todos los elementos se considera calificar como riesgo alto global, pero se justifica la NO exclusión del estudio.

Aunque el estudio presenta sesgo de verificación parcial (solo se realizó colposcopia a mujeres con resultados positivos), esto refleja la práctica clínica habitual y está alineado con las guías internacionales. Por tanto, aunque el riesgo de sesgo se clasifica como alto según QUADAS-2, la aplicabilidad clínica de los resultados sigue siendo válida.

**Tabla 6.** Riesgo de sesgo estudio Song et al., 2020

<b>Dominio</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Comentario clave</b>
<b>Selección de pacientes</b>	<b>Bajo</b>	<b>Se incluyó una cohorte consecutiva de mujeres dentro de un programa organizado de tamizaje, sin exclusiones inapropiadas.</b>
<b>Prueba índice</b>	<b>Incierto</b>	<b>No se especifica si la interpretación de las pruebas (HPV/citología) fue ciega respecto al estándar de referencia.</b>
<b>Estándar de referencia</b>	<b>Incierto</b>	<b>Aunque se utilizó histología como estándar válido, no se reporta cegamiento de los patólogos, lo que podría introducir sesgo de confirmación.</b>
<b>Flujo y tiempo</b>	<b>Alto</b>	
<b>Valoración global</b>	<b>ALTO*</b>	

**Justificación de que se haya incluido:**

- ✓ Relevancia directa: El estudio responde claramente a tu pregunta de revisión (compara estrategias de tamizaje para cáncer de cuello uterino).
- ✓ Diseño adecuado: Es un estudio prospectivo, con cohorte poblacional grande y seguimiento a 3 años.
- ✓ Aplicabilidad clínica alta: Refleja la práctica real en programas de tamizaje organizados.
- ✓ Limitaciones comunes pero justificadas: El sesgo de verificación parcial es habitual en estudios de tamizaje y está respaldado por guías clínicas.

**Aunque este estudio presenta un riesgo de sesgo alto debido a verificación parcial, fue incluido por su relevancia clínica y metodológica. Este tipo de diseño es común en estudios de tamizaje poblacional y está alineado con las recomendaciones de guías clínicas internacionales.**

#### 5.2.4. Estudio Mongia et al., 2021

**Hybrid capture 2 and cobasVR 4800: Comparison of performance of two clinically validated tests for human papillomavirus primary screening of cervical cancer (86)**

**Valoración global del riesgo de sesgo: BAJO\***

- Dos dominios con bajo riesgo y dos inciertos (prueba índice y estándar de referencia).
- Según las guías de QUADAS-2, al considerar la clasificación (High, low, unclear) de la herramienta sopesando todos los elementos se considera calificar como riesgo bajo global y se justifica no dejarlo como “no claro”.

**Tabla 7.** Riesgo de sesgo estudio Song et al., 2020

<b>Dominio</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Comentario clave</b>
<b>Selección de pacientes</b>	<b>Bajo</b>	Se utilizó una muestra consecutiva de mujeres del programa poblacional de tamizaje, sin exclusiones inapropiadas ni diseño de casos y controles.
<b>Prueba índice</b>	<b>Poco claro</b>	Aunque se siguieron protocolos estandarizados y umbrales preespecificados, no se reporta si la interpretación fue ciega respecto al estándar de referencia.
<b>Estándar de referencia</b>	<b>Poco claro</b>	Se utilizó colposcopia con histología, un estándar válido, pero no se menciona si los evaluadores estaban cegados a los resultados de la prueba índice.
<b>Flujo y tiempo</b>	<b>Bajo</b>	El flujo de pacientes fue claro, con intervalos apropiados y mínima pérdida de seguimiento. Todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia y fueron incluidos en el análisis.
<b>Valoración global</b>	<b>BAJO*</b>	

**NOTA\*:** Aunque hay limitaciones menores en el reporte metodológico, el diseño, la ejecución y la naturaleza objetiva de las pruebas permiten considerar que el estudio tiene bajo riesgo de sesgo global, siempre que se documente esta justificación en la revisión sistemática.

### **Justificación para calificar el riesgo global como BAJO**

Aunque en los dominios de la prueba índice y del estándar de referencia se identificó un riesgo poco claro debido a la falta de información sobre cegamiento, podemos argumentar lo siguiente:

#### **Diseño robusto y entorno real de tamizaje**

- ✓ El estudio se realizó en un contexto poblacional real, siguiendo protocolos nacionales y europeos.
- ✓ La implementación fue sistemática, con pruebas validadas y procedimientos estandarizados.

#### **Resultados objetivos y automatizados**

- ✓ Las pruebas índice (HC2 y Cobas) son automatizadas y cuantitativas, lo que reduce el riesgo de sesgo de interpretación, incluso si no hubo cegamiento formal.
- ✓ El estándar de referencia (colposcopia con histología) es un procedimiento clínico objetivo y bien establecido.

#### **Consistencia en los resultados**

- ✓ Los resultados fueron consistentes entre grupos, con tasas de detección y valores predictivos comparables.
- ✓ No se observaron diferencias sistemáticas que sugieran sesgo introducido por falta de cegamiento.

## Impacto limitado del sesgo potencial

- ✓ Aunque no se reporta cegamiento, no hay evidencia de que su ausencia haya influido en los resultados.
- ✓ Las decisiones clínicas y los análisis fueron guiados por protocolos predefinidos.

### 5.2.5. Estudio Salta et al., 2024

#### Preliminary outcomes of the Cervical Cancer Screening Program of Northern Portugal: A snapshot (87)

#### Valoración global del riesgo de sesgo: ALTO

- Un dominio con bajo riesgo, dos inciertos y uno con alto riesgo (flujo y tiempo).
- Según las guías de QUADAS-2, al considerar la clasificación (High, low, unclear) de la herramienta sopesando todos los elementos se considera calificar como riesgo alto global, pero se justifica la NO exclusión del estudio.

Tabla 8. Riesgo de sesgo estudio Salta et al., 2024

Dominio	Riesgo de sesgo	Comentario clave
Selección de pacientes	Bajo	Se utilizó una muestra consecutiva de mujeres tamizadas durante un mes específico. No hubo exclusiones inapropiadas y se evitó un diseño de casos y controles.
Prueba índice	Incierto	Aunque se describe claramente la prueba de HrHPV y su umbral fue preespecificado, no se reporta si la interpretación fue ciega respecto al estándar de referencia.
Estándar de referencia	Incierto	Se utilizó colposcopia con biopsia, un estándar válido.

Dominio	Riesgo de sesgo	Comentario clave
		Sin embargo, no se especifica si los patólogos estaban cegados a los resultados de la prueba índice.
Flujo y tiempo	Alto	No todas las pacientes HrHPV+ fueron evaluadas con el estándar de referencia. Hubo pérdidas al seguimiento (26.2%) y no se incluyó a todas las pacientes en el análisis final.
Valoración global	ALTO*	

**Justificación de que se haya incluido:**

- ✓ Relevancia clínica y contextual: El estudio evalúa un programa poblacional real de tamizaje con HrHPV, directamente alineado con tu pregunta de revisión.
- ✓ Representatividad: La muestra es grande, consecutiva y representativa de la población objetivo.
- ✓ Datos útiles: Aporta información valiosa sobre prevalencia, rendimiento diagnóstico y resultados clínicos a mediano plazo.

**\*NOTA: Este estudio fue incluido en la revisión sistemática debido a su relevancia clínica y contextual, a pesar de presentar un riesgo de sesgo global alto según la herramienta QUADAS-2. Las principales limitaciones se relacionan con pérdidas al seguimiento y aplicación parcial del estándar de referencia. No obstante, sus resultados aportan evidencia útil sobre la implementación y desempeño de estrategias de tamizaje basadas en VPH en contextos reales.**

**5.2.6. Estudio Chan et al., 2020**

**Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening—A prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population (88).**

Como parte del análisis de calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se aplicó la herramienta RoB 2 (Risk of Bias 2) al ensayo clínico aleatorizado titulado “Prueba primaria de VPH con citología versus citología sola en el cribado cervical” (Chan et al., 2020). Esta herramienta evalúa cinco dominios clave de sesgo en estudios aleatorizados. A continuación, se presentan los resultados:

✓ **Dominio 1: Sesgo por el proceso de aleatorización**

El estudio utilizó un algoritmo de aleatorización por bloques generado por computadora con tamaños de bloque aleatorios, lo que garantiza una asignación adecuada.

**Evaluación: Bajo riesgo.**

✓ **Dominio 2: Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas**

Las participantes no fueron informadas de su asignación, y el manejo clínico se realizó conforme a los protocolos establecidos.

**Evaluación: Bajo riesgo.**

✓ **Dominio 3: Sesgo por datos faltantes del resultado**

Las tasas de seguimiento y asistencia a colposcopia fueron altas y similares entre grupos, minimizando el impacto de los datos faltantes.

**Evaluación: Bajo riesgo.**

✓ **Dominio 4: Sesgo en la medición del resultado**

Los profesionales encargados de realizar las colposcopias estaban cegados a los resultados de las pruebas, y las biopsias fueron evaluadas centralmente por patólogos siguiendo criterios internacionales.

**Evaluación: Bajo riesgo.**

✓ **Dominio 5: Sesgo en la selección del resultado informado**

Los desenlaces primarios y secundarios fueron preespecificados y reportados conforme al protocolo registrado.

Evaluación: Bajo riesgo.

**Evaluación global del riesgo de sesgo: Bajo riesgo.**

Estos resultados indican que el estudio presenta una alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo en todos los dominios evaluados, lo que refuerza la validez interna de sus hallazgos.

**Tabla 8.** Riesgo de sesgo estudio Chan et al., 2020

<b>Dominio</b>	<b>Evaluación</b>
D1: Sesgo por el proceso de aleatorización	Bajo riesgo
D2: Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas	Bajo riesgo
D3: Sesgo por datos faltantes del resultado	Bajo riesgo
D4: Sesgo en la medición del resultado	Bajo riesgo
D5: Sesgo en la selección del resultado informado	Bajo riesgo

### **5.3. Respuesta al objetivo específico 1**

**En respuesta al objetivo específico 1: Identificar las pruebas de tamizaje y diagnóstico disponibles para la detección del VPH en mujeres adultas.**

Con base en los 6 estudios incluidos en esta revisión sistemática, se identificaron diversas pruebas de tamizaje y diagnóstico actualmente disponibles para la detección del Vi-

rus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres adultas ( $\geq 18$  años). Estas pruebas se agrupan en función de su tecnología diagnóstica, método de recolección y aplicación clínica en la tabla de recolección y compilación de la información de los estudios incluidos (ver archivo anexo 1)

Los estudios incluidos permiten analizar que actualmente existe una diversidad de pruebas disponibles para la detección del VPH en mujeres adultas, entre las cuales destacan las pruebas moleculares de ADN del VPH (como Cobas 4800, HC2 y genotipificación 16/18) como las más sensibles y cada vez más utilizadas como estrategia de tamizaje primario. El co-testing representa una opción diagnóstica con alta sensibilidad, aunque con mayor complejidad operativa; por su parte la citología o prueba de Papanicolau sigue siendo ampliamente utilizada, pero con menor sensibilidad. La auto-toma para pruebas moleculares emerge como una alternativa efectiva y aceptada para mejorar la cobertura en contextos rurales o de difícil acceso.

**Tabla 9.** Síntesis en respuesta a objetivo específico 1

Pruebas moleculares de ADN del VPH (detección directa del virus)	Co-testing: combinación de prueba molecular y citología	Citología convencional como tamizaje primario	Pruebas en auto toma (auto recolección de muestra)
<p><b>Cobas 4800 Test para VPH</b>            -Evaluado por Mongia et al. (2022)            -Detecta ADN del VPH de alto riesgo (incluye genotipificación para VPH 16/18)            -Utiliza muestra cervical tomada clínicamente</p>	<p><b>Prueba de VPH de alto riesgo + citología simultánea</b>            -Evaluada en Chan et al. (2020) y Song et al. (2020)            -Consiste en realizar ambas pruebas con una misma muestra            -Incrementa la sensibilidad diagnóstica, pero puede aumentar</p>	<p>-Utilizada como comparador principal en Ramírez et al. (2023), Chan et al. (2020) y Song et al. (2020)            -Basada en la observación microscópica de células cervicales            -Sensibilidad variable y menor que las pruebas moleculares</p>	<p><b>Prueba molecular de VPH en auto toma vaginal</b>            -Estudiada por Allende et al. (2020) en mujeres bolivianas            -Uso de kits de auto recolección para realizar PCR de VPH            -Demostraron alta aceptabilidad y desempeño diagnóstico similar al muestreo clínico</p>
<p><b>Captura Híbrida 2 (HC2)</b>            -Comparado con Cobas 4800 en el estudio de Mongia et al. (2022)            -Prueba de captura híbrida de ADN para VPH oncogénicos            -Uso clínico extendido como referencia en varios países.</p>			

Pruebas moleculares de ADN del VPH (detección directa del virus)	Co-testing: combinación de prueba molecular y citología	Citología convencional como tamizaje primario	Pruebas en auto toma (auto recolección de muestra)
<b>Genotipificación del VPH de alto riesgo (16/18)</b> -Evaluada por Salta et al. (2024) -Implementada dentro del programa de tamizaje nacional de Portugal -Permite identificar tipos específicos con mayor riesgo de progresión a cáncer cervical	derivaciones innecesarias a colposcopia		

#### 5.4. Respuesta al objetivo específico 2

**En respuesta al objetivo específico 2: Explorar la evidencia científica disponible sobre la precisión diagnóstica de las pruebas para la detección de VPH y comparlas con las pruebas para la detección de lesiones cervicales asociadas al VPH.**

#### ***Respecto a la precisión diagnóstica de las pruebas para detección de VPH***

Los estudios incluidos evaluaron el rendimiento diagnóstico de distintas pruebas en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, principalmente frente a lesiones de alto grado (CIN2+, CIN3+) confirmadas por histología.

- a) Sensibilidad:** Las pruebas moleculares para detección de ADN del VPH (Cobas 4800, HC2, genotipificación, auto toma, co-testing) demostraron sensibilidades altas, consistentes y superiores a las pruebas citológicas:

**Tabla 10.** Sensibilidad y tipo prueba por estudio

Artículo – Estudio	Tipo de prueba	Sensibilidad (%)
Ramírez et al. (2023)	VPH: 92,1% vs Citología: 49,7%	VPH claramente superior
Chan et al. (2020)	Co-testing: 95,2% vs Citología: 66,7%	Mayor sensibilidad con VPH
Song et al. (2020)	HPV: 90,6%, Co-testing:	Alta sensibilidad general

	95,5%	
Mongia et al. (2022)	Cobas: 90,1%, HC2: 84,2%	Ambas válidas, Cobas superior
Salta et al. (2024)	Genotipificación: 93,6%	Elevada
Allende et al. (2020)	Auto toma VPH: 87,5%	Alta y comparable a muestra clínica

**b) Especificidad:** en contraste, la citología convencional mostró especificidad más alta en algunos estudios. Sin embargo, las pruebas moleculares ofrecieron una especificidad adecuada para tamizaje, especialmente en contextos de baja prevalencia:

**Tabla 11.** Especificidad por estudio

Artículo – Estudio	Especificidad (%)
Ramírez et al. (2023)	VPH: 52,4%, Citología: 95,6%
Chan et al. (2020)	Co-testing: 90,3%, Citología: 96,5%
Song et al. (2020)	HPV: 85,9%, Citología: 94,5%
Mongia et al. (2022)	Cobas: 88,4%, HC2: 85,9%
Salta et al. (2024)	Genotipificación: 88,4%
Allende et al. (2020)	Auto toma VPH: 81,2%

**c) Valores Predictivos (VPP/VPN):** todos los estudios reportaron Valor Predictivo Negativo (VPN) muy elevados ( $\geq 99\%$ ), lo que implica que un resultado negativo permite descartar con alta certeza la presencia de lesiones cervicales relevantes. El Valor Predictivo positivo (VPP) fue bajo en general (entre 11-19%), lo cual es esperable en poblaciones de tamizaje con baja prevalencia de Neoplasia Intraepitelial Cervical de grado 2 o mayor (CIN2+).

**Tabla 12.** Valores predictivos por estudio

<b>Estudio</b>	<b>Prueba evaluada</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>	<b>Observación</b>
Ramírez et al. (2023)	HPV (ADN)	11,2	99,4	Baja prevalencia de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o mayor (CIN3+); alta confiabilidad para descartar enfermedad
Chan et al. (2020)	HPV + citología (co-testing)	No se reporta	99,8	VPN elevado; VPP no evidenciado en el artículo
Song et al. (2020)	Co-testing	12,5	99,8	Valores reportados para Neoplasia Intraepitelial Cervical de grado 2 o mayor (CIN2+)
Mongia et al. (2022)	Cobas 4800 / HC2	No se reporta	No se reporta	No reportados explícitamente; solo sensibilidad y especificidad
Salta et al. (2024)	Genotipificación HPV 16/18	15,2	99,7	Valores estimados a partir de confirmación histológica
Allende et al. (2020)	Auto toma para VPH	18,6	99,2	Datos basados en confirmación con colposcopia/histología

***Respecto a la comparación entre pruebas para detección de VPH vs. pruebas para detección de lesiones cervicales (citología)***

- En los estudios comparativos (Ramírez, Chan, Song), la citología tuvo menor sensibilidad, pero mayor especificidad.
- Las pruebas de VPH (ya sean moleculares, auto toma o co-testing) tuvieron mejor capacidad para detectar lesiones de alto grado (CIN2+/CIN3+), a costa de mayor tasa de falsos positivos y mayor número de colposcopias.
- El co-testing presentó la mejor sensibilidad global (95-96%), pero no siempre mejora la especificidad y puede generar sobreuso de recursos clínicos.

### 5.5. Respuesta al objetivo específico 3

**En respuesta al objetivo específico 3: Analizar la evidencia científica sobre la utilidad clínica de las pruebas de tamizaje y diagnóstico disponibles para la detección del VPH en mujeres adultas.**

**Tabla 13.** Síntesis en respuesta a objetivo específico 3

Artículo- Estudio	Tipo de prueba	Utilidad clínica observada	Aplicación / contexto	Conclusión sobre la utilidad clínica
Ramírez et al. (2023)	VPH por ADN vs Citología	Mayor detección de CIN3+ con VPH; reduce falsos negativos	Tamizaje primario en América Latina	VPH más efectivo que citología para detectar lesiones avanzadas
Chan et al. (2020)	Co-testing (VPH + Citología) vs Citología sola	Mejor sensibilidad diagnóstica; más lesiones detectadas	Ensayo clínico en población general	Co-testing mejora detección; útil para reducir retrasos diagnósticos
Song et al. (2020)	Co-testing vs VPH vs Citología	Co-testing detecta más lesiones, pero genera más colposcopias	Seguimiento a 3 años en China	VPH como tamizaje primario es más balanceado que co-testing
Mongia et al. (2022)	Cobas 4800 vs HC2	Cobas mostró mejor rendimiento diagnóstico	Comparación de plataformas moleculares	Cobas, preferible como herramienta diagnóstica primaria
Salta et al. (2024)	Genotipificación VPH 16/18	Alta integración en programa nacional; buena aceptabilidad	Tamizaje nacional en Portugal	Viable y efectiva como estrategia nacional de tamizaje
Allende et al. (2020)	Auto toma para VPH por PCR	Alta aceptabilidad; viable en zonas rurales	Tamizaje comunitario en Bolivia	Auto toma efectiva para ampliar cobertura y acceso

## 6. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática, se evaluaron las pruebas actualmente disponibles para el tamizaje y diagnóstico del Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres adultas, con énfasis en su precisión diagnóstica y utilidad clínica para la detección de lesiones cervicales asociadas al VPH. Uno de los estudios más relevantes incluidos fue el análisis del estudio multicéntrico ESTAMPA (53), que evaluó el desempeño de la citología convencional y la prueba de VPH como estrategias de tamizaje primario en más de 30,000 mujeres de 30 a 64 años en América Latina.

Se identificaron 6 estudios , con descripción de pruebas de cribado, que cumplían con los criterios de inclusión, es así como el resultado más propicio sería el efecto de las pruebas en la incidencia y mortalidad , tasas de detección de la enfermedad en fase preinvasiva, además de resultados como la morbilidad económica en relación al estadio serológico del VPH.

Los hallazgos del estudio ESTAMPA aportan evidencia robusta sobre la superioridad de la prueba de VPH en comparación con la citología. La sensibilidad de la prueba de VPH para detectar lesiones de alto grado (CIN3+) fue del 98.1%, mientras que la citología alcanzó solo un 48.5%. Aunque la citología mostró una mayor especificidad (96.5% vs. 88.7%), la alta sensibilidad de la prueba de VPH la posiciona como una herramienta más eficaz para la detección temprana de lesiones precancerosas, especialmente en contextos donde el seguimiento puede ser limitado.

El estudio evidenció una notable variabilidad, en el desempeño de la citología entre centros, con sensibilidades que oscilaron entre 32.1% y 87.5%, lo que refleja su dependencia de factores como la calidad del muestreo, la experiencia del personal y los sistemas de control de calidad. En contraste, la prueba de VPH mostró resultados consistentes entre los diferentes países participantes, lo que refuerza su reproducibilidad y aplicabilidad en contextos diversos.

Desde una perspectiva de utilidad clínica, la prueba de VPH permite ampliar los intervalos de tamizaje debido a su alto valor predictivo negativo (VPN: 99.97%), lo que reduce la carga sobre los sistemas de salud y mejora la adherencia de las pacientes. En cambio, la citología requiere repeticiones frecuentes para mantener su efectividad, lo que puede ser inviable en entornos con recursos limitados. En cuanto a la implementación, el estudio también destaca la necesidad de estrategias complementarias para el manejo de los resultados positivos de VPH, como pruebas de triaje (por ejemplo, citología reflex o genotipificación), para evitar sobretamientos innecesarios.

En general, los resultados del estudio ESTAMPA respaldan las recomendaciones actuales de la OMS que promueven la transición hacia el tamizaje primario con prueba de VPH. Esta evidencia es especialmente relevante para países de ingresos bajos y medios, donde la citología ha demostrado limitaciones estructurales y operativas.

Por otro lado, tenemos el estudio de Allende et al. (2020) (84) que aporta evidencia relevante sobre la utilidad clínica de la auto toma para detección de VPH de alto riesgo (HR-HPV) en un entorno de bajos recursos como Bolivia.

Este estudio evaluó tres pruebas de tamizaje aplicadas de forma consecutiva: auto toma para HR-HPV, citología convencional (Papanicolaou) y la inspección visual con ácido acético (VIA). En términos de precisión diagnóstica, los resultados mostraron que la VIA tuvo la mayor sensibilidad (100%) para detectar lesiones CIN2+ o cáncer, seguida por la prueba de HR-HPV (76%) y la citología (44%). En cuanto a la especificidad, la citología presentó el valor más alto (93%), seguida por la VIA (86%) y la prueba de HR-HPV (78%). Estos hallazgos son consistentes con la literatura que señala que las pruebas basadas en detección de ADN del VPH tienden a tener mayor sensibilidad que la citología, aunque con menor especificidad, lo que puede requerir estrategias de triaje complementarias.

Desde la perspectiva de la utilidad clínica, el estudio destaca que la auto toma para HR-HPV representa una alternativa prometedora para aumentar la cobertura de tamizaje, especialmente en mujeres que enfrentan barreras geográficas, culturales o estructurales para acceder a servicios ginecológicos. Además, la posibilidad de combinar la auto toma

con VIA en una estrategia de “ver y tratar” podría ser particularmente útil en contextos donde el seguimiento clínico es limitado.

Sin embargo, la evaluación metodológica mediante la herramienta QUADAS-2 identificó un riesgo de sesgo global alto, principalmente debido a pérdidas de datos (hasta 48% en citología en el grupo referido) y a la verificación parcial del estándar de referencia (biopsia solo en casos con colposcopia sospechosa). Aunque esta práctica fue sistemática y conforme a las guías nacionales, introduce incertidumbre sobre la clasificación de los casos negativos. A pesar de estas limitaciones, el estudio fue incluido en esta revisión por su alta relevancia contextual y por aportar datos valiosos sobre la implementación de estrategias de tamizaje adaptadas a entornos de bajos recursos.

En conjunto, los hallazgos de Allende et al. refuerzan la evidencia de que la auto toma para HR-HPV es una herramienta útil y viable para el tamizaje del VPH en mujeres adultas, con un perfil de sensibilidad superior al de la citología convencional y con potencial para mejorar la cobertura en poblaciones desatendidas. No obstante, sus resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas identificadas.

En esta revisión sistemática como se ha mencionado a lo largo de este documento, se identificaron diversas estrategias de tamizaje y diagnóstico para la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) y lesiones cervicales asociadas, incluyendo citología convencional, pruebas de ADN del VPH de alto riesgo (hrHPV), genotipificación para HPV16/18 y co-testing. Uno de los estudios incluidos, realizado por Song et al. (2020) (85), evaluó comparativamente seis algoritmos clínicos en una cohorte poblacional de más de 10,000 mujeres en China, con seguimiento histológico a tres años.

Este estudio aportó evidencia relevante sobre la precisión diagnóstica de las pruebas disponibles. La prueba de VPH mostró una sensibilidad significativamente mayor que la citología para detectar lesiones CIN2+ (96.4% vs. 68.8%) y CIN3+ (94.1% vs. 86.3%), aunque con menor especificidad (94.2% vs. 98.0%). Además, el co-testing con genotipificación para HPV16/18 y citología como prueba de triage alcanzó la mayor sensibilidad (98.2%) para CIN2+, aunque con un ligero sacrificio en especificidad.

A pesar de que el estudio presenta un riesgo de sesgo alto debido a verificación parcial (solo se realizó colposcopia a mujeres con resultados positivos), esta limitación es común en estudios de tamizaje poblacional y está alineada con las recomendaciones de guías clínicas internacionales. Por tanto, sus hallazgos siguen siendo clínicamente relevantes y aplicables.

Dado lo anterior los resultados respaldan el uso de la prueba de VPH como estrategia primaria de tamizaje, especialmente cuando se combina con genotipificación y citología como triage, por su alta sensibilidad y utilidad clínica en la detección temprana de lesiones cervicales asociadas al VPH. Estos hallazgos son consistentes con la transición observada en múltiples países hacia programas de tamizaje basados en VPH, desplazando progresivamente a la citología como método único.

Dentro contexto del tamizaje y diagnóstico del Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres adultas, en el estudio de Mongia et al. (2021) (86) ofrece una comparación directa entre dos pruebas clínicamente validadas: Hybrid Capture 2 (HC2) y cobas® 4800. Esta comparación es particularmente relevante para evaluar la precisión diagnóstica y la utilidad clínica de las pruebas moleculares frente a métodos convencionales como la citología.

Los resultados del estudio evidencian diferencias significativas en la especificidad y valor predictivo positivo (VPP) entre ambas pruebas. HC2 mostró una mayor tasa de positividad para VPH (9.8%) en comparación con cobas® 4800 (7.4%), lo que sugiere una menor especificidad analítica, posiblemente atribuida a la conocida capacidad de HC2 para detectar tipos de VPH no oncogénicos debido a la reactividad cruzada. Esta menor especificidad se tradujo en un VPP para lesiones CIN2+ significativamente inferior (23.8% vs. 34.0%,  $p < 0.001$ ), lo que implica un mayor número de colposcopias innecesarias en el grupo evaluado con HC2.

Por otro lado, cobas® 4800 demostró una mayor especificidad diagnóstica, confirmada por el hecho de que aproximadamente el 80% de las muestras discordantes (positivas

por HC2 y negativas por cobas®) fueron negativas para VPH de alto riesgo tras genotipificación adicional. Sin embargo, esta mayor especificidad tuvo como consecuencia la no detección de dos lesiones CIN3, lo que plantea un dilema clínico entre sensibilidad y especificidad en el contexto del tamizaje poblacional.

En términos de utilidad clínica, ambos métodos mostraron tasas de detección (DR) de CIN2+ similares (6.3‰ para HC2 y 6.8‰ para cobas®), lo que sugiere que, a pesar de las diferencias en especificidad, la capacidad de identificar lesiones clínicamente relevantes fue comparable. No obstante, la mayor especificidad de cobas® podría traducirse en una reducción de intervenciones innecesarias, lo cual es un aspecto clave en programas de tamizaje organizados.

Estos hallazgos respaldan las recomendaciones actuales de utilizar pruebas de VPH clínicamente validadas como primera línea de tamizaje en mujeres mayores de 30 años, priorizando aquellas con mayor especificidad analítica y capacidad de genotipificación parcial, como cobas® 4800, para optimizar la relación beneficio-riesgo del tamizaje.

Uno de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, realizado en el marco del Programa Regional de Detección del Cáncer de Cuello Uterino del norte de Portugal (RCCSP), proporciona evidencia relevante sobre la implementación del genotipado de VPH de alto riesgo (HrHPV) como prueba de tamizaje primaria (87). Este estudio retrospectivo, basado en una cohorte representativa de 7278 mujeres, evaluó los resultados clínicos a corto y mediano plazo tras la adopción del HrHPV como prueba inicial, seguido de citología en base líquida (LBC) como prueba de triage.

Los hallazgos del estudio respaldan la alta sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) del HrHPV como prueba primaria, con una prevalencia de positividad del 15.2%. Sin embargo, también se evidenció una especificidad limitada, reflejada en una tasa elevada de derivación a colposcopia (48.9% de las mujeres HrHPV positivas), lo que plantea preocupaciones sobre la sostenibilidad del programa debido a la sobrecarga de las unidades de patología cervical.

En términos de precisión diagnóstica, el estudio reportó que la probabilidad de detectar lesiones de alto grado (HSIL+) fue del 10.5% entre todas las mujeres HrHPV positivas, aumentando al 37.3% en aquellas con infección por HPV16/18, y hasta un 56.2% cuando esta infección se acompañaba de citología anormal. Estos datos subrayan el alto valor predictivo positivo (VPP) del genotipado parcial (HPV16/18), especialmente cuando se combina con citología, lo que refuerza su utilidad clínica como herramienta de estratificación de riesgo.

No obstante, el estudio también destaca limitaciones importantes, como la elevada proporción de mujeres con citología negativa (NILM) entre las HrHPV positivas (71.6%), muchas de las cuales fueron derivadas a seguimiento o colposcopia, con una tasa de detección de HSIL+ relativamente baja (alrededor del 5%). Esto pone de manifiesto la necesidad de mejorar las estrategias de triage, especialmente en mujeres jóvenes y en aquellas con infecciones por genotipos no 16/18, para evitar sobrediagnóstico y sobretratamiento.

En comparación con las pruebas convencionales basadas exclusivamente en citología, el enfoque adoptado por el RCCSP muestra una mayor capacidad de detección de lesiones precancerosas, pero a costa de una menor especificidad y mayor carga asistencial. La incorporación de biomarcadores moleculares, como la metilación del ADN, se propone como una alternativa prometedora para optimizar el triage y mejorar la eficiencia del programa.

Sobre el único ensayo clínico que se incluyó en la presente revisión sistemática: Chan et al. (2020) (88), en esta discusión, se resalta su objetivo, el cual fue comparar la efectividad del tamizaje primario con prueba de VPH de alto riesgo combinada con citología líquida (co-test) frente a la citología sola en una población femenina de Hong Kong. Los resultados mostraron que el co-test permitió una detección significativamente mayor de lesiones cervicales de alto grado (CIN2+ y CIN3+) en la primera ronda de tamizaje, con una reducción significativa en la detección de nuevas lesiones en la segunda ronda, lo que sugiere un beneficio clínico en términos de detección temprana y prevención secundaria.

En términos de precisión diagnóstica, el estudio reportó valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) diferenciados por tipo de prueba y resultado citológico. Por ejemplo, el VPP para CIN2+ en mujeres con citología ASCUS y VPH positivo fue del 30% en el grupo de intervención, mientras que en el grupo control fue del 22%. El VPN fue alto en ambos grupos, lo que respalda la seguridad del tamizaje negativo. Estos hallazgos son consistentes con la literatura previa, que ha demostrado que la prueba de VPH tiene mayor sensibilidad que la citología para detectar lesiones precancerosas, aunque con menor especificidad.

Desde el punto de vista clínico, el uso de la prueba de VPH como herramienta primaria de tamizaje permitió una detección más temprana de lesiones relevantes, lo que se tradujo en una menor incidencia de lesiones en rondas posteriores. Sin embargo, también se observó un aumento significativo en las derivaciones a colposcopia (10.6% en el grupo de intervención vs. 2.4% en el grupo control), lo que plantea desafíos en términos de carga asistencial y posibles efectos adversos de procedimientos innecesarios.

Los resultados de este estudio son coherentes con los hallazgos de ensayos europeos como ARTISTIC, POBASCAM y NTCC, que también han demostrado que el tamizaje basado en VPH reduce la incidencia de lesiones de alto grado en rondas subsiguientes. No obstante, el estudio de Chan et al. es particularmente relevante por haberse realizado en una población asiática, donde la evidencia era limitada, y por utilizar citología líquida como estándar comparativo, lo que mejora la aplicabilidad a contextos con infraestructura avanzada.

Una fortaleza clave del estudio es su diseño aleatorizado, el cegamiento de los evaluadores de resultados y el seguimiento a dos rondas de tamizaje. Sin embargo, presenta limitaciones como la falta de triage para mujeres VPH positivas, lo que incrementó las derivaciones a colposcopia, y la exclusión de mujeres no adherentes al seguimiento, lo que podría limitar la generalización de los resultados.

Los hallazgos respaldan la incorporación de la prueba de VPH como estrategia primaria de tamizaje en programas de salud pública, especialmente en contextos con alta cobertura y capacidad diagnóstica. Asimismo, resaltan la necesidad de implementar estrategias de triage (como genotipificación parcial o biomarcadores moleculares) para optimizar la especificidad y reducir intervenciones innecesarias.

Por consiguiente, considerando todos los estudios incluidos en la presente revisión sistemática, se considera que futuros estudios deberían evaluar la rentabilidad de estas estrategias, su impacto en poblaciones no adherentes al tamizaje y su integración con programas de vacunación contra el VPH, debido a que estos también son temas importantes que abordar.

### **6.1. Limitaciones**

A continuación, se enlistan las limitaciones de la presente revisión sistemática

- × No se realizó metaanálisis: Debido a heterogeneidad clínica y metodológica.
- × Número limitado de estudios incluidos (n=6): Lo que restringe la generalización de los hallazgos.
- × Presencia de estudios con riesgo de sesgo alto: Especialmente en los dominios de flujo y tiempo.
- × Inconsistencia en el reporte de medidas estadísticas: Algunos estudios no reportaron VPP/VPN o IC95%.
- × Falta de evaluación formal del sesgo de publicación: Aunque se justifica, limita la transparencia.
- × Enfoque limitado a mujeres adultas: No incluye adolescentes, embarazadas o inmunosuprimidas.
- × No se incluyeron estudios en otros idiomas distintos al inglés o español: Posible sesgo de idioma.

Aunque se aplicó la herramienta QUADAS-2 para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, se decidió mantener en la revisión sistemática algunos estudios con riesgo de sesgo global alto, debido a su relevancia contextual y aporte informativo.

Un ejemplo es el estudio de Salta et al. (2024) (87), que evaluó los resultados preliminares de un programa poblacional de tamizaje de cáncer de cuello uterino en Portugal. Dicho estudio presentó limitaciones metodológicas importantes, especialmente en el dominio de flujo y tiempo, debido a pérdidas al seguimiento y a que no todas las pacientes HrHPV positivas fueron evaluadas con el estándar de referencia (colposcopia y biopsia). Además, no se reportó cegamiento entre la prueba índice y el estándar de referencia, lo que introduce incertidumbre en la interpretación de los resultados.

No obstante, se consideró pertinente su inclusión en la revisión por tratarse de un estudio representativo de la práctica clínica real, con una muestra poblacional amplia y un protocolo de tamizaje alineado con las guías internacionales. Su exclusión habría limitado la comprensión del desempeño de las estrategias de tamizaje en contextos reales de implementación

El estudio de Allende y colaboradores (84), presenta un riesgo de sesgo global alto, principalmente debido a las limitaciones en el flujo de pacientes y la verificación parcial. Estas limitaciones pueden afectar la validez de las estimaciones de sensibilidad y especificidad, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

Aunque el estudio de Song y colaboradores (85), presenta un riesgo de sesgo alto debido a verificación parcial, fue incluido por su relevancia clínica y metodológica. Este tipo de diseño es común en estudios de tamizaje poblacional y está alineado con las recomendaciones de guías clínicas internacionales.

La revisión sistemática se justifica, ya que no hay datos cuantitativos suficientes y los estudios no son lo bastante homogéneos para un análisis estadístico combinado.

## 6.2. Fortalezas

A continuación, se enlistan las principales fortalezas de la presente revisión sistemática:

- ✓ Rigurosidad metodológica: Aplicación de PRISMA 2020, QUADAS-2 y RoB 2.0.
- ✓ Cobertura amplia de bases de datos: Incluye literatura internacional y latinoamericana.
- ✓ Pregunta PICO claramente definida: Enfocada en población adulta y desenlaces clínicos relevantes.
- ✓ Evaluación crítica independiente: Participación de dos revisores y uso de herramientas validadas.
- ✓ Relevancia clínica y contextual: Inclusión de estudios en contextos de bajos recursos y auto toma.
- ✓ Síntesis narrativa detallada: Justificada ante la heterogeneidad de los estudios.
- ✓ Énfasis en utilidad clínica: Más allá de la precisión diagnóstica, se analiza impacto en decisiones clínicas y cobertura.

## 7. CONCLUSIONES

- ✓ Las pruebas moleculares de VPH superan consistentemente a la citología en términos de sensibilidad para la detección de lesiones cervicales asociadas al VPH (CIN2+, CIN3+).
- ✓ Aunque la citología presenta mayor especificidad, su menor sensibilidad la hace menos eficaz como estrategia de tamizaje único.
- ✓ El alto valor predictivo negativo (VPN  $\geq 99\%$ ) de las pruebas de VPH respalda su utilidad como herramienta segura para descartar enfermedad.
- ✓ Co-testing y genotipificación ofrecen una combinación poderosa de sensibilidad y aplicabilidad clínica.
- ✓ La auto toma de muestra para prueba molecular también mostró precisión diagnóstica aceptable y comparabilidad con métodos clínicos, ampliando opciones para poblaciones con baja cobertura.
- ✓ Los estudios incluidos confirman que las pruebas moleculares para detección del VPH de alto riesgo (incluyendo ADN VPH, genotipificación y auto toma) tienen una utilidad clínica superior a la citología tradicional.
- ✓ Una mayor capacidad para detectar lesiones precancerosas, seguridad diagnóstica elevada, potencial de implementación en contextos rurales y programas públicos, alta aceptabilidad por parte de las pacientes y la posibilidad de adaptarse a sistemas de salud diversos, convierten a las pruebas de VPH en herramientas eficaces y viables para mejorar los resultados clínicos y la equidad en la prevención del cáncer de cuello uterino.
- ✓ La prueba de detección del VPH de alto riesgo (hrHPV), especialmente cuando se combina con genotipificación para HPV16/18, muestra una mayor sensibilidad diagnóstica que la citología convencional para la detección de lesiones cervicales de alto grado (CIN2+ y CIN3+), lo que la posiciona como una estrategia más efectiva para el tamizaje primario.

- ✓ La citología convencional, aunque presenta una mayor especificidad, tiene una sensibilidad más baja, lo que puede traducirse en una menor capacidad para detectar lesiones precancerosas en etapas tempranas.
- ✓ El co-testing (citología + HPV) ofrece una sensibilidad diagnóstica muy alta, pero a costa de una mayor carga de pruebas y derivaciones a colposcopia. Su utilidad clínica puede ser más adecuada en contextos con recursos suficientes y sistemas de salud organizados.
- ✓ La utilidad clínica de las pruebas basadas en VPH se ve reforzada por su capacidad para estratificar el riesgo y permitir algoritmos de manejo más eficientes, como el uso de citología como prueba de triage en mujeres HPV-positivas.
- ✓ Aunque algunos estudios incluidos presentan riesgo de sesgo alto (por ejemplo, verificación parcial), sus diseños reflejan la práctica clínica habitual y están alineados con las recomendaciones de guías internacionales, por lo que sus hallazgos siguen siendo clínicamente relevantes.
- ✓ En conjunto, la evidencia respalda una transición progresiva hacia estrategias de tamizaje basadas en VPH, especialmente en mujeres mayores de 30 años, como una alternativa más sensible y segura frente a la citología tradicional.
- ✓ Hybrid Capture 2 (HC2) y cobas® 4800, están clínicamente validadas para el tamizaje primario del VPH, pero presentan diferencias importantes en su rendimiento analítico y clínico.
- ✓ En conjunto, los hallazgos respaldan el uso de pruebas moleculares con alta especificidad, como cobas® 4800, como herramienta preferente en programas de tamizaje organizados para mujeres mayores de 30 años, complementadas con estrategias de seguimiento adecuadas para minimizar el riesgo de lesiones no detectadas.
- ✓ Los hallazgos sustentan la incorporación de la prueba de VPH como estrategia primaria de tamizaje en programas de salud pública, especialmente en contextos con alta cobertura y capacidad diagnóstica. Asimismo, resaltan la necesidad de

implementar estrategias de triage (como genotipificación parcial o biomarcadores moleculares) para optimizar la especificidad y reducir intervenciones innecesarias.

### **7.1. Conclusión general**

La presente revisión sistemática demuestra que, en mujeres adultas ( $\geq 18$  años), las pruebas moleculares para la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH), como la detección de ADN, la genotipificación y la auto toma, presentan una mayor sensibilidad diagnóstica y un valor predictivo negativo superior en comparación con la citología convencional. Estas pruebas permiten una detección más temprana y precisa de lesiones cervicales de alto grado (CIN2+ y CIN3+), lo que las posiciona como herramientas clave para el tamizaje primario del cáncer de cuello uterino. Además, su utilidad clínica se ve reforzada por su aceptabilidad, aplicabilidad en contextos de difícil acceso y potencial para mejorar la cobertura poblacional. La evidencia respalda una transición progresiva hacia estrategias de tamizaje basadas en VPH como método primario, con implicaciones relevantes para la salud pública, especialmente en países de ingresos bajos y medios.

## 8. RECOMENDACIONES

### 8.1. Para la práctica clínica y salud pública

- Adoptar pruebas moleculares de VPH como tamizaje primario, especialmente en mujeres mayores de 30 años, en lugar de la citología convencional.
- Implementar estrategias de auto toma de muestras para ampliar la cobertura en zonas rurales o con barreras de acceso al sistema de salud.
- Utilizar genotipificación parcial (VPH 16/18) como prueba de triage en mujeres VPH-positivas, para mejorar la estratificación del riesgo y reducir colposcopias innecesarias.
- Actualizar guías clínicas nacionales para incorporar estas tecnologías como parte de los programas de prevención del cáncer cervical.

### 8.2. Para la investigación futura

- Realizar estudios de costo-efectividad que comparen las distintas estrategias de tamizaje en contextos locales.
- Evaluar la implementación de biomarcadores moleculares adicionales (como metilación del ADN) para mejorar la especificidad en mujeres VPH-positivas.
- Desarrollar investigaciones en poblaciones subrepresentadas, como mujeres inmunosuprimidas o indígenas, para adaptar las estrategias de tamizaje a sus necesidades específicas.
- Promover ensayos clínicos en América Latina que evalúen la efectividad de la auto toma y la genotipificación en programas de salud pública.

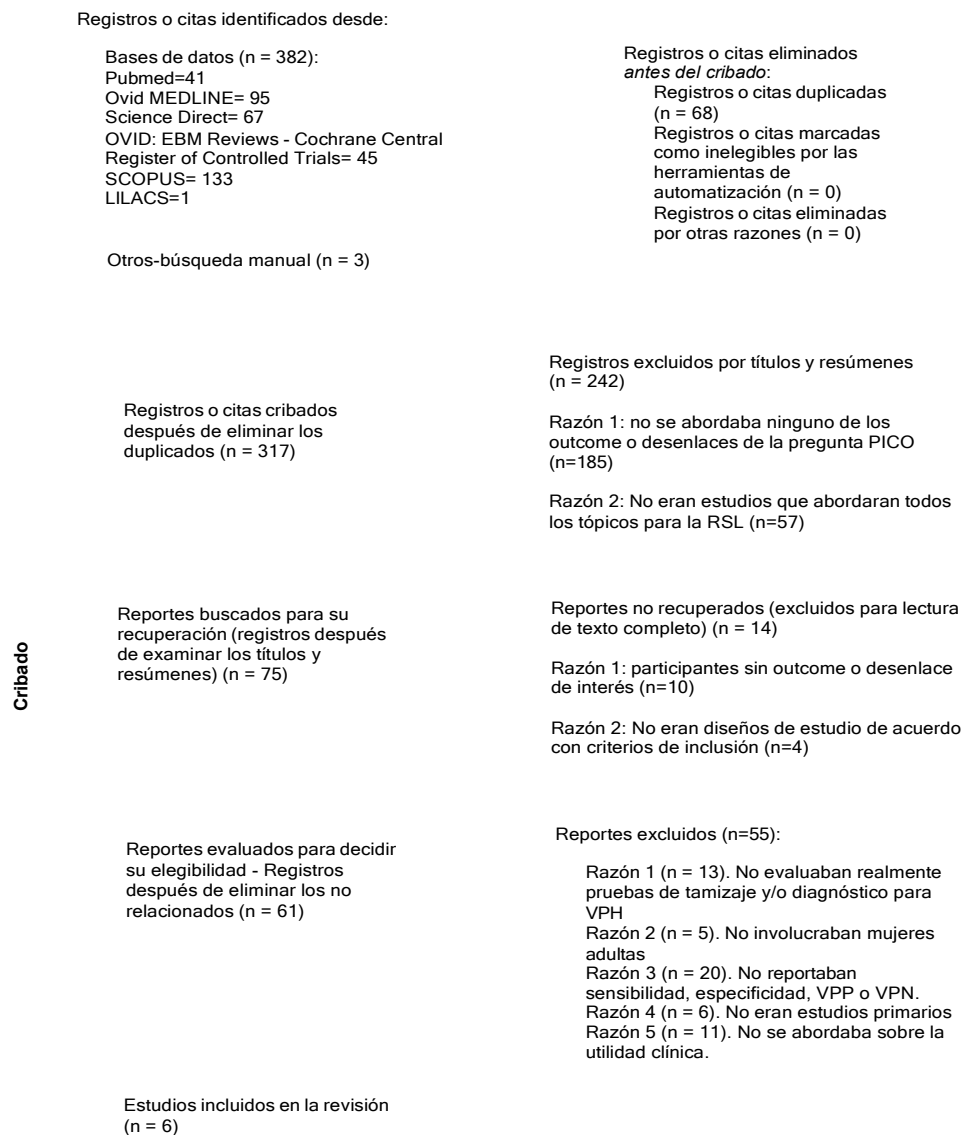
## 9. ANEXOS

### Anexo 1. Tabla extracción de estudios RSL

Identificador del estudio	Autor, año	País / Región	Diseño del estudio	Objetivo	Tamaño de muestra	Edad de las participantes	Tipo de prueba de tamizaje o diagnóstica evaluada	Comparador / Estándar de referencia	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP / VPN (%)	Utilidad clínica reportada	Conclusión principal del estudio	Calidad / riesgo de sesgo
Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ES-TAMPA study	Ramírez A.T. et al., 2023	América Latina (multi-país)	Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico	Evaluar la eficacia de las pruebas de ADN del VPH como estrategia de tamizaje primario, en comparación con la citología convencional, para la detección de lesiones cervicales de alto grado (CIN3+) en mujeres latinoamericanas.	42.502 mujeres	30-64 años	Citología vs prueba de ADN del VPH	Histología (biopsia dirigida por colposcopia)	VPH: 92.1%; Citología: 49.7%	VPH: 52.4%; Citología: 95.6%	VPP (VPH): 11.2%; VPN (VPH): 99.4%	Mayor detección de lesiones CIN3+ con VPH, mejor cobertura (más amplia)	La prueba de HPV es más sensible que la citología convencional para detectar lesiones cervicales avanzadas.	BAJO (QUADAS-2)
Hybrid capture 2 and cobasVR 4800: Comparison of performance of two clinically validated tests for human papillomavirus primary screening of cervical cancer	Mongia A. et al., 2021	India	Estudio transversal comparativo	Evaluar el desempeño clínico del test Cobas 4800 en comparación con la prueba Hybrid Capture 2 (HC2) para la detección de infección por VPH de alto riesgo en mujeres asintomáticas.	37.775 mujeres	34-64 años	HC2 vs cobas 4800 (ADN VPH)	Colposcopia con evaluación histológica (biopsia)	HC2: 84.2%; Cobas: 90.1%	HC2: 85.9%; Cobas: 88.4%	No reportado claramente	Validación de cobas 4800 para tamizaje primario	Cobas 4800 mostró mejor desempeño general frente a HC2 para detectar lesiones asociadas a VPH.	BAJO (QUADAS-2)
Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening—A prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population	Chan K.K.L. et al., 2020	Hong Kong, China	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Comparar la efectividad del co-testing (prueba de ADN VPH + citología) frente a la citología sola para detectar lesiones cervicales en mujeres adultas como estrategia de tamizaje.	15.955 mujeres	30-60 años	VPH + citología (co-testing) vs citología sola	Histología (biopsia dirigida por colposcopia)	VPH+Citología: 95.2%; Citología sola: 66.7%	VPH+Citología: 90.3%; Citología sola: 96.5%	VPN (VPH+Citología): 99.8%	Mayor detección de lesiones de alto grado y reducción de falsos negativos	El tamizaje basado en VPH es más eficaz que la citología sola en mujeres adultas. Mayor sensibilidad, reducción de falsos negativos	BAJO (ROB 2.0)
Evaluating the performance of three different cervical cancer screening modalities in a large prospective population-based cohort	Song F. et al., 2020	China	Cohorte prospectiva con seguimiento a 3 años	Comparar la sensibilidad y especificidad de diferentes estrategias de tamizaje (citología, prueba de VPH, y co-testing) para la detección de lesiones cervicales durante un seguimiento a 3 años	10.334 mujeres	21-70 años	Citología, prueba de VPH, co-testing	Colposcopia e histología	VPH: 90.6%; Citología: 68.3%; Co-testing: 95.5%	VPH: 85.9%; Citología: 94.5%; Co-testing: 80.3%	VPP co-testing: 12.5%; VPN: 99.8%	Co-testing maximizó detección, pero con más colposcopias innecesarias	Co-testing tuvo la mejor sensibilidad, aunque con menor especificidad; VPH como tamizaje primario es viable.	ALTO* (QUADAS-2)
Preliminary outcomes of the Cervical Can-	Salta S. et al., 2024	Portugal	Estudio observacional de implementación real	Describir e implementar la estrategia nacio-	7.278 mujeres	edad media: 44 (rango: 25-65) años	Genotipificación de alto riesgo (VPH 16/18)	Colposcopia seguida de biopsia cervical	93.6%	88.4%	VPP: 15.2%; VPN: 99.7%	Buena aceptabilidad, integración con	La genotipificación del VPH se muestra como	ALTO* (QUADAS-2)

Identificador del estudio	Autor, año	País / Región	Diseño del estudio	Objetivo	Tamaño de muestra	Edad de las participantes	Tipo de prueba de tamizaje o diagnóstica evaluada	Comparador / Estándar de referencia	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP / VPN (%)	Utilidad clínica reportada	Conclusión principal del estudio	Calidad / riesgo de sesgo
er Screening Program of Northern Portugal: A snapshot				nal portuguesa de tamizaje con base en genotipificación del VPH 16/18 y evaluar su utilidad diagnóstica y aceptabilidad.				cuando fue indicada.				programa nacional de tamizaje	una estrategia efectiva y aplicable en contextos reales.	
Evaluation of the effectiveness of high-risk human papilloma self-sampling test for cervical cancer screening in Bolivia	Allende G. et al., 2020	Bolivia	Estudio transversal de campo	Evaluar el desempeño y la aceptabilidad de la auto-toma vaginal para detección de VPH mediante PCR en comparación con la toma clínica convencional en mujeres en áreas rurales de Bolivia.	469 mujeres	25-64 años	Auto-toma para prueba de VPH (PCR)	Citología, colposcopia, histología	87.5%	81.2%	VPP: 18.6%; VPN: 99.2%	Alta aceptabilidad, viable en áreas rurales	La auto-toma para detección de VPH es efectiva, práctica y aceptable para ampliar cobertura en contextos con pocos recursos.	ALTO* (QUADAS-2)

## Anexo 2. Flujograma Prisma



## 10. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

1. Murillo Zavala AM, Morales Pinargote MM, Quimiz Lino MB. Virus del papiloma humano: una actualización al diagnóstico y la prevención. Dominio Las Cienc [Internet]. 2022 [citado 12 de mayo de 2025];8(2):9. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8383431>
2. Organización Mundial de la Salud. Papilomavirus humano y cáncer [Internet]. 2024 [citado 12 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
3. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 12 de mayo de 2025];37(5):324-34. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-genitales-por-el-virus-S0213005X19301223>
4. Llamas Pombo LA, Martínez Consuegra FM. Virus del Papiloma Humano en Latinoamérica: La pandemia de la que poco se habla [Internet]. [Barranquilla]: Universidad del Norte; 2021. Disponible en: <https://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/handle/10584/10222/1044938350.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. Rev Médica Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 15 de mayo de 2015 [citado 12 de mayo de 2025];53(S2):154-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62982>
6. López DPA, Ramos LMC, Monterrubio GED, Ledezma JCR, Ascencio SYC, Pérez CTS, et al. Virus del Papiloma Humano: Conocimiento en alumnas de Secundaria en Pachuca, Hidalgo y su impacto en la prevención. J Negat No Posit Results [Internet]. 21 de agosto de 2020 [citado 12 de mayo de 2025];5(10):1134-44. Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/3762>
7. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. julio de 2004;191(1):105-13.

8. Prado-Peláez JG, Hernández-Pacheco I, Ruvalcaba-Ledezma JC, Ceruelos-Hernández M del CA, Prado-Peláez JG, Hernández-Pacheco I, et al. VPH: generalidades, prevención y vacunación. J Negat No Posit Results [Internet]. 2021 [citado 12 de mayo de 2025];6(2):283-92. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2529-850X2021000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2529-850X2021000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. mayo de 2021;71(3):209-49.
10. Almonacid IC, Garcia YC, Pinzón EF, Cifuentes CE, Almonacid CC. Identificación del virus del papiloma humano (VPH) en diferentes muestras de pacientes con diagnóstico de lesiones de alto grado en cuello uterino. Estudio piloto en una población colombiana. Rev NOVA [Internet]. 1 de mayo de 2023 [citado 12 de mayo de 2025];21(40):181-94. Disponible en: <https://revistas.unicolmayor.edu.co/index.php/nova/article/view/2150>
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Día mundial del cáncer de cérvix 2022 - Cuenta de Alto Costo [Internet]. 2022 [citado 12 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/cancer/dia-mundial-del-cancer-de-cervix-2022/>
12. Sánchez Pedraza R, Soto De Leon SC, Camargo Pinzón S. Virus del papiloma humano en cinco regiones de Colombia : una realidad latente. 2011 [citado 16 de mayo de 2025]; Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/3449>
13. Organización Panamericana de la Salud. Pruebas de VPH para el Tamizaje del Cáncer Cervicouterino [Internet]. 2023 [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-cervicouterino/pruebas-vph-para-tamizaje-cancer-cervicouterino>
14. Rincón R DF, Morales L LA, Rincón-Orozco B, Rincón R DF, Morales L LA, Rincón-Orozco B. Modernas metodologías diagnosticas para la detección del Virus del Papiloma Humano y prevención del cáncer de cuello uterino. Rev Univ Ind Santander Salud [Internet]. septiembre de 2017 [citado 16 de mayo de 2025];49(3):478-88. Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0121-08072017000300478&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-08072017000300478&lng=en&nrm=iso&tlng=es)

15. Lucksom PG, Sherpa ML, Pradhan A, Lal S, Gupta C. Advances in HPV Screening Tests for Cervical Cancer—A Review. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. febrero de 2022 [citado 16 de mayo de 2025];72(1):13-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8804131/>
16. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer [Internet]. 2019 [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
17. Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses* [Internet]. 26 de abril de 2024 [citado 14 de mayo de 2025];16(5):680. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11125882/>
18. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* [Internet]. 1 de octubre de 2013 [citado 14 de mayo de 2025];445(1):2-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213002456>
19. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. enero de 2003 [citado 14 de mayo de 2025];16(1):1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/>
20. Lehoux M, D'Abramo CM, Archambault J. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis. *Public Health Genomics* [Internet]. 2009 [citado 14 de mayo de 2025];12(5-6):268-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4654617/>
21. Petca A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 14 de mayo de 2025];20(6):186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7579832/>
22. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*

[Internet]. noviembre de 2014 [citado 14 de mayo de 2025];41(11):660-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745688/>

23. Peeters E, Cornet K, Devroey D, Arbyn M. Efficacy of strategies to increase participation in cervical cancer screening: GPs offering self-sampling kits for HPV testing versus recommendations to have a pap smear taken - A randomised controlled trial. *Papillomavirus Res* [Internet]. 14 de marzo de 2020 [citado 14 de mayo de 2025];9:100194. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090330/>

24. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med* [Internet]. 15 de noviembre de 2020 [citado 14 de mayo de 2025];17(4):864-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7721094/>

25. American Cancer Society. Types of HPV | American Cancer Society [Internet]. 2024 [citado 14 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/hpv/types-of-hpv.html>

26. HPV the New Zealand Project. Strains of Human Papillomavirus (HPV) [Internet]. 2025 [citado 14 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.hpv.org.nz/about-hpv/hpv-strains>

27. Fouéré S, Biver-Dalle C, Prétet JL, Mouglin C, Aubin F. Lesiones cutáneas y mucosas asociadas al virus del papiloma humano. *EMC - Dermatol* [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 14 de mayo de 2025];50(1):1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289616763333>

28. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Definición de virus del papiloma humano cutáneos - Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. 2011 [citado 14 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/virus-del-papiloma-humano-cutaneos>

29. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect* [Internet]. 1 de marzo de 2013 [citado 14 de mayo de 2025];66(3):207-17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445312003106>

30. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. febrero de 2006;15(2):326-33.
31. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 1 de febrero de 2003;157(3):218-26.
32. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome [Internet]*. 1 de noviembre de 2016 [citado 14 de mayo de 2025];4:58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088670/>
33. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health [Internet]*. 16 de noviembre de 2020 [citado 14 de mayo de 2025];9(2):e161-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7815633/>
34. Zhu J, Sun L, Zhang L, Wang H, Fan A, Yang B, et al. Prevalence and Influencing Factors of Anxiety and Depression Symptoms in the First-Line Medical Staff Fighting Against COVID-19 in Gansu. *Front Psychiatry [Internet]*. 29 de abril de 2020 [citado 9 de mayo de 2022];11:386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202136/>
35. Yang M, Li L, Jiang C, Qin X, Zhou M, Mao X, et al. Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive female: a large population-based study. *BMC Infect Dis*. 1 de septiembre de 2020;20(1):642.
36. Ji Y, Ma XX, Li Z, Peppelenbosch MP, Ma Z, Pan Q. The Burden of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis Coinfection in Women: A Large Cohort Study in Inner Mongolia, China. *J Infect Dis*. 7 de enero de 2019;219(2):206-14.

37. Liu ZC, Liu WD, Liu YH, Ye XH, Chen SD. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(9):3893-900.
38. Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 1 de marzo de 2003 [citado 14 de mayo de 2025];57(2):67-77. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332203001963>
39. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, Markozannes G, Athanasiou A, Grout-Smith H, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Med* [Internet]. 27 de julio de 2023 [citado 14 de mayo de 2025];21(1):274. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02965-w>
40. Rubina S, Krishna CM. Raman spectroscopy in cervical cancers: an update. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):10-7.
41. Fashedemi O, C. Ozoemena O, Peteni S, B. Haruna A, J. Shai L, Chen A, et al. Advances in human papillomavirus detection for cervical cancer screening and diagnosis: challenges of conventional methods and opportunities for emergent tools. *Anal Methods* [Internet]. 2025 [citado 14 de mayo de 2025];17(7):1428-50. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/ay/d4ay01921k>
42. Arbyn M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. septiembre de 2015;21(9):817-26.
43. 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.
44. World Health Organization. Cervical Cancer Screening [Internet]. 2022 [citado 14 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/larc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervical-Cancer-Screening-2022>

45. Organización Panamericana de la Salud. Manual VPH - Comunicación - OPS/OMS [Internet]. 2016 [citado 14 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/manual-vph-comunicacion>
46. Andes CU de los. Uandes. 2024 [citado 14 de mayo de 2025]. Examen PCR para detección de virus papiloma humano | Clínica UANDES. Disponible en: <https://www.clinicauandes.cl/noticia/ventajas-del-examen-pcr-para-deteccion-de-virus-papiloma-humano>
47. American Cancer Society. HPV Testing | Diagnosing HPV [Internet]. 2025 [citado 14 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/hpv/hpv-and-hpv-testing.html>
48. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Seme K. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* marzo de 2016;76 Suppl 1:S3-13.
49. 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.
50. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* septiembre de 2011;12(9):880-90.
51. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap PS, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol.* abril de 2015;137(1):47-54.
52. Uzcátegui YB, Tovar MC, Lorenzo CJ, González M. Patología vaginal: utilidad de la citología y la colposcopia como métodos diagnósticos. *Rev Obstet Ginecol Venezuela [Internet].* septiembre de 2012 [citado 14 de mayo de 2025];72(3):161-70. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0048-77322012000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0048-77322012000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

53. Ramírez AT, Valls J, Baena A, Rojas FD, Ramírez K, Álvarez R, et al. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study. *Lancet Reg Health - Am* [Internet]. 20 de septiembre de 2023 [citado 14 de mayo de 2025];26:100593. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10520426/>
54. Larrain GA, Salinas JC, Dick PS, Ferrufino AT, Amaya TS, Leon AF, et al. Evaluación de la citología, colposcopia e histología para detectar neoplasia cervical intraepitelial de alto grado en el Hospital Materno Infantil German Urquidi. *Gac Médica Boliv* [Internet]. 17 de mayo de 2024 [citado 14 de mayo de 2025];47(1):7-13. Disponible en: <https://www.gacetamedicaboliviana.com/index.php/gmb/article/view/757>
55. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 3 de abril de 1999;318(7188):904-8.
56. Murillo R, Wiesner C, Cendales R, Piñeros M, Tovar S. Comprehensive evaluation of cervical cancer screening programs: the case of Colombia. *Salud Publica Mex*. 2011;53(6):469-77.
57. Hanco Gomez MA, Condori Cari LW, Huanca Frías RE. Ventajas del Análisis Histo-Cito-Colposcopico en el Diagnostico de Lesiones Pre Malignas en Cervix en Pacientes que Acuden a Consulta Ginecológica en la Ciudad de Puno 2018 - 2020. *Polo Conoc Rev Científico - Prof* [Internet]. 2021 [citado 14 de mayo de 2025];6(8):278-96. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8042608>
58. 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.
59. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. 2021 [citado 14 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
60. Cohen PA, Oaknin A, Jhingran A, Denny L. Cáncer de cuello uterino - The Lancet. *The Lancet* [Internet]. 12 de enero de 2019 [citado 14 de mayo de 2025];393(10167):169-

82. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32470-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32470-X/abstract)
61. Chacón ANY, Campos NPV, González SAC. Cáncer de cérvix y su asociación con el virus del papiloma humano. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 1 de agosto de 2023 [citado 16 de mayo de 2025];8(8):e1083-e1083. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/1083>
62. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl*. 8 de septiembre de 2007;370(9590):890-907.
63. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* [Internet]. 21 de agosto de 2006 [citado 14 de mayo de 2025];24:S1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X06005913>
64. Khamjan NA, Beigh S, Algaissi A, Megha K, Lohani M, Darraj M, et al. Natural and synthetic drugs and formulations for intravaginal HPV clearance. *J Infect Public Health* [Internet]. 1 de septiembre de 2023 [citado 14 de mayo de 2025];16(9):1471-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187603412300223X>
65. Sancho-Insenser JJ, González-Castillo AM. Diagnostic tests. How to describe its validity? *Cir Esp Engl Ed* [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 14 de mayo de 2025];100(9):590-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S217350772200196X>
66. Bravo-Grau S, Cruz Q JP. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. *Rev chil radiol* [Internet]. 2015 [citado 14 de mayo de 2025];21(4). Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-93082015000400007](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082015000400007)
67. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* [Internet]. 11 de junio de 1994 [citado 14 de mayo de 2025];308(6943):1552. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2540489/>
68. Ochoa Sangrador C, Molina Arias M. Evaluación de la precisión de las pruebas diagnósticas (1). *Variables discretas - Evidencias en pediatría*. 31 de mayo de 2017

- [citado 14 de mayo de 2025];13(2). Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/7099/evaluacion-de-la-precision-de-las-pruebas-diagnosticas-1-variables-discretas>
69. Badrick T, Bowling F. Clinical utility – Information about the usefulness of tests. Clin Biochem [Internet]. 1 de noviembre de 2023 [citado 14 de mayo de 2025];121 - 122:110656. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912023001844>
70. PRISMA. PRISMA statement. 2025 [citado 11 de mayo de 2025]. PRISMA 2020 statement. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020>
71. Cochrane Iberoamérica. Revisiones Cochrane [Internet]. 2024 [citado 11 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://es.cochrane.org/es/revisiones-cochrane>
72. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 29 de marzo de 2021;372:n71.
73. McInnes M, Moher D, Thoms B, McGrath T, Bossuyt P, PRISMA-DTA Group. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies The PRISMA-DTA Statement. JAMA [Internet]. 2018 [citado 15 de mayo de 2025];319(4):388-96. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2670259>
74. Joanna Briggs Institute. Herramientas de evaluación crítica del JBI [Internet]. 2022 [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
75. CASP. CASP - Critical Appraisal Skills Programme. 2023 [citado 16 de mayo de 2025]. CASP Checklists - Critical Appraisal Skills Programme. Disponible en: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
76. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud Pública México [Internet]. 9 de septiembre de 2000 [citado 11 de mayo de 2025];42(5):438-46. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6262>

77. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*. septiembre de 2005;58(9):882-93.
78. Plana Farrás M<sup>a</sup> N, Zamora Romero J. Lectura crítica de revisiones sistemáticas de pruebas diagnósticas [Internet]. Elsevier; 2022. Disponible en: <https://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2022/06/Lectura-complementaira-4.-Lectura-critica-de-revisiones-sistematicas-de-pruebas-diagnosticas.pdf>
79. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898.
80. Cochrane Methods Bias. Risk of bias tools - ROBINS-I tool [Internet]. 2024 [citado 12 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home>
81. 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.
82. Cochrane. Diagnostic test accuracy (DTA) reviews [Internet]. 2022 [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/diagnostic-test-accuracy-dta-reviews>
83. Ministerio de Salud y Protección Social. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 [Internet]. 1993 [citado 11 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
84. Allende G, Surriabre P, Ovando N, Calle P, Torrico A, Villarroel J, et al. Evaluation of the effectiveness of high-risk human papilloma self-sampling test for cervical cancer screening in Bolivia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 3 de abril de 2020 [citado 16 de mayo de 2025];20:259. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7119273/>
85. Song F, Du H, Xiao A, Wang C, Huang X, Liu Z, et al. Evaluating the performance of three different cervical cancer screening modalities in a large prospective population-based cohort. *J Infect Public Health*. noviembre de 2020;13(11):1780-6.

86. Mongia A, Pompeo G, Sani C, Burroni E, Fantacci G, Bisanzi S, et al. Hybrid capture 2 and cobas® 4800: Comparison of performance of two clinically validated tests for human papillomavirus primary screening of cervical cancer. *J Med Screen*. diciembre de 2021;28(4):472-9.
87. Salta S, Sequeira JP, Lobo J, Sousa A, Sousa H, Baldaque I, et al. Preliminary outcomes of the Cervical Cancer Screening Program of Northern Portugal: A snapshot. *J Infect Public Health*. junio de 2024;17(6):1057-64.
88. Chan KKL, Liu SS, Wei N, Ngu SF, Chu MMY, Tse KY, et al. Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening-A prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population. *Int J Cancer*. 15 de agosto de 2020;147(4):1152-62.