

PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO*.

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit	c4800 SMPL PREP	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235804190 P/N: 05235782190
cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit	c4800 HPV AMP/DET	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235898190 P/N: 05235880190
cobas® 4800 HPV Controls Kit	c4800 HPV CTL5	10 Sets	P/N: 05235855190
cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit	c4800 LIQ CYT	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235839190 P/N: 05235812190
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	c4800 WB	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235871190 P/N: 05235863190

AVISO: la adquisición de este producto permite al comprador su uso para la amplificación y detección de secuencias de ácidos nucleicos mediante procesos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otros procesos relacionados con el diagnóstico *in vitro* de muestras humanas. La compra no garantiza ninguna patente general ni ninguna otra licencia de ningún tipo a excepción de este derecho específico de uso.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO1

USO PREVISTO2

ADVERTENCIA3

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA3

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO3

 Preparación de las muestras3

 Amplificación mediante PCR3

 Selección del objetivo3

 Amplificación del fragmento objetivo3

 Detección en tiempo real automatizada3

 Amplificación selectiva3

REACTIVOS4

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES8

REQUISITOS DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN8

MATERIALES SUMINISTRADOS9

OBTENCIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS10

 Flujo de trabajo10

 Flujo de trabajo completo para HPV10

 Flujo de trabajo de recuperación para HPV11

 Muestras recogidas en solución PreservCyt®11

 Muestras recogidas en fluido conservante SurePath™11

 Flujos de trabajo11

 Ejecutar un flujo de trabajo completo:11

 Ejecutar un flujo de trabajo de recuperación:12

 Interpretación de los resultados13

LISTA DE AVISOS DE RESULTADOS14

CONTROL DE CALIDAD15

 Control positivo15

 Control negativo15

PRECAUCIONES DURANTE EL PROCEDIMIENTO15

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO15

 Resultados previstos para muestras recogidas en solución PreservCyt®16

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DEL ANÁLISIS DE MUESTRAS RECOGIDAS EN SOLUCIÓN PRESERVCYT®18

 Rendimiento clínico18

 Fase de referencia18

 Fase de seguimiento18

 Diseño del estudio para demostrar la sensibilidad y especificidad clínicas del cribado en pacientes con resultados citológicos ASCUS obtenidos con el procesador ThinPrep para determinar la necesidad de remisión a colposcopia18

 Diseño del estudio para demostrar el rendimiento clínico de la prueba cobas® HPV con muestras recogidas en solución PreservCyt® como complemento de la citología cervical en mujeres ≥ 30 años18

 Diseño del estudio para demostrar el rendimiento clínico de la prueba cobas® HPV con muestras recogidas en solución PreservCyt® como prueba de cribado primario de primera línea para el cribado del cáncer cervical18

 Características de rendimiento en la población con ASCUS en muestras recogidas en solución PreservCyt® (≥ 21 años)18

 Población con ASCUS (≥ 21 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt® – Cocientes de probabilidad y estimaciones de riesgo21

 Población con ASCUS (≥ 21 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt® – Estimaciones de riesgo absoluto y relativo21

 Población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt®23

El apartado de información de revisión del documento se halla al final del documento.

Población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt® – Evaluación del rendimiento	24
Población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt® – Estimaciones de riesgo absoluto y relativo.....	25
Riesgo presente y futuro de enfermedad en la población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt®	26
Concordancia con un comparador compuesto para la población con ASCUS ≥ 21 años y con NILM ≥ 30 en muestras recogidas en solución PreservCyt®	26
Comparación de los resultados de la prueba cobas® HPV entre los viales primarios y secundarios de las muestras clínicas recogidas en solución PreservCyt® 28	
CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DEL ANÁLISIS DE MUESTRAS RECOGIDAS EN FLUIDO CONSERVANTE SUREPATH™	37
Diseño del estudio para demostrar la sensibilidad y especificidad clínicas de la prueba cobas® HPV en el cribado de pacientes ≥ 21 años con resultados citológicos ASCUS de muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ para determinar la necesidad de remisión a colposcopia	37
Diseño del estudio para demostrar el rendimiento clínico de la prueba cobas® HPV en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ como complemento a la citología cervical en mujeres ≥ 30 años y como prueba de cribado primario de primera línea para el cribado del cáncer cervical	37
Población con ASCUS (≥ 21 años) no vacunada en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ – Cocientes de probabilidad y estimaciones de riesgo	42
Población con ASCUS (≥ 21 años) no vacunada en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ – Estimaciones de riesgo absoluto y relativo	43
Población con ASCUS (≥ 21 años) vacunada en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ – Cocientes de probabilidad y estimaciones de riesgo	44
Población con ASCUS (≥ 21 años) vacunada en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ – Estimaciones de riesgo absoluto y relativo	45
Características de rendimiento en la población con NILM en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ (≥ 30 años).....	46
Beneficios y riesgos para la población de cribado primario (≥ 25 años) por cada 100 procedimientos colposcópicos.....	52
Diseño del estudio para demostrar el rendimiento analítico de la prueba cobas® HPV en mujeres con ASCUS ≥ 21 años	53
Concordancia con un comparador compuesto en muestras recogidas en STM en comparación con muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ para la población con ASCUS ≥ 21 años.....	53
Diseño del estudio para demostrar el rendimiento analítico de la prueba cobas® HPV en mujeres ≥ 30 años con resultados citológicos NILM.....	54
Concordancia con un comparador compuesto en muestras recogidas en PreservCyt® en comparación con muestras recogidas en SurePath para la población con NILM ≥ 30 años.....	54
Concordancia entre las muestras pre y postcitológicas para la población con ASCUS (≥ 21 años) en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™	57
Concordancia entre las muestras pre y postcitológicas para las poblaciones con NILM (≥ 30 años) y cribado primario (≥ 25 años) en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™	58
RENDIMIENTO ANALÍTICO.....	59
Determinación del valor de corte clínico de la prueba cobas® HPV	59
Límite de detección del valor de corte clínico en la solución PreservCyt®	59
Límite de detección del valor de corte clínico en fluido conservante SurePath™	60
Verificación de la inclusividad en muestras recogidas en solución PreservCyt®	60
Verificación de la inclusividad en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™	60
Reproducibilidad en muestras recogidas en solución PreservCyt®	62
Reproducibilidad en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™	65
Precisión en muestras recogidas en solución PreservCyt®	67
Precisión en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™	70
Especificidad analítica en muestras recogidas en solución PreservCyt®	72
Especificidad analítica en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™	72
Sustancias interferentes.....	73
BIBLIOGRAFÍA.....	74

USO PREVISTO

La prueba **cobas**® HPV es una prueba cualitativa *in vitro* para la detección del virus del papiloma humano en muestras cervicales recogidas por personal médico mediante cepillo o espátula endocervical y conservadas en solución ThinPrep Pap Test PreservCyt® o mediante cepillo cervical y conservadas en fluido conservante SurePath™. La prueba utiliza la amplificación del fragmento de ADN objetivo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación de ácidos nucleicos para la detección de 14 genotipos del HPV de alto riesgo (AR) en un único análisis. La prueba identifica específicamente los genotipos HPV16 y HPV18, además de detectar simultáneamente el resto de los tipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en niveles de infección clínicamente relevantes.

La prueba **cobas**® HPV está indicada en los casos siguientes:

- Para el cribado de pacientes de más de 21 años con resultados ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) en la prueba de citología cervical, a fin de determinar si es necesario realizar una colposcopia.
- Para uso con pacientes de más de 21 años con resultados ASCUS en la citología cervical, con objeto de detectar los genotipos 16 y 18 del HPV de alto riesgo. Estos datos, más la valoración médica de la historia de cribado, otros factores de riesgo y las directrices profesionales, pueden utilizarse como ayuda en la gestión de los pacientes. Los resultados de la prueba no tienen como finalidad evitar que las mujeres se sometan a una colposcopia.
- En mujeres de más de 30 años, la prueba **cobas**® HPV puede utilizarse conjuntamente con la citología cervical para afinar el cribado con objeto de detectar tipos de HPV de alto riesgo. Estos datos, más la valoración médica de la historia de cribado, otros factores de riesgo y las directrices profesionales, pueden utilizarse como ayuda en la gestión de los pacientes.
- En mujeres de más de 30 años, la prueba **cobas**® HPV puede utilizarse para detectar los genotipos 16 y 18 del HPV. Estos datos, más la valoración médica de la historia de cribado, otros factores de riesgo y las directrices profesionales, pueden utilizarse como ayuda en la gestión de los pacientes.
- En mujeres de más de 25 años, la prueba **cobas**® HPV puede utilizarse como prueba primaria de primera línea para el cribado del cáncer cervical para detectar HPV de alto riesgo, incluidos los genotipos 16 y 18. A las mujeres que obtengan un resultado negativo para los genotipos de alto riesgo del HPV en la prueba **cobas**® HPV se les debe realizar un seguimiento de acuerdo con la valoración médica del historial de cribado y médico, otros factores de riesgo y las directrices profesionales aplicables. Las pacientes que obtengan un resultado positivo para los genotipos 16 y/o 18 del HPV en la prueba **cobas**® HPV deberán someterse a una colposcopia. Las mujeres que obtengan un resultado positivo para los genotipos de alto riesgo del HPV pero negativo para los genotipos 16/18 en la prueba **cobas**® HPV (positivo para otros 12 genotipos AR del HPV) deben evaluarse mediante citología cervical para determinar la necesidad de realizar una colposcopia.

ADVERTENCIA

La prueba **cobas**[®] HPV **NO** está diseñada:

- Para determinar la necesidad de un tratamiento (p. ej., tratamiento excisional o ablativo del cérvix) en ausencia de displasia cervical de alto grado. Es necesario supervisar detenidamente a los pacientes con resultados positivos para HPV16/18 a fin de observar si se produce desarrollo de displasia cervical de alto grado, según las directrices de prácticas actuales.
- Para mujeres que han sido sometidas a una histerectomía.
- Para su uso con muestras que no hayan sido recogidas por personal médico mediante cepillo o espátula endocervical y conservadas en solución ThinPrep Pap Test PreservCyt[®] o recogidas por personal médico mediante cepillo cervical y conservadas en fluido conservante SurePath[™].

En contadas ocasiones se observan casos de cáncer cervical negativos al HPV. Asimismo, ninguna prueba de cribado de cáncer presenta una sensibilidad del 100%. El uso de esta prueba para el cribado primario del cáncer cervical debe realizarse después de un estudio minucioso de las características de rendimiento incluidas en este documento y de acuerdo con las recomendaciones de las directrices profesionales.

No se ha evaluado el uso de esta prueba para la gestión de mujeres que se han sometido previamente a un tratamiento ablativo o excisional, a una histerectomía, que están embarazadas o que presentan otros factores de riesgo (p. ej., HIV+, inmunosupresión o historial de ITS).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Las infecciones persistentes por el virus del papiloma humano (HPV) son la principal causa de cáncer cervical y de su afección precursora, la neoplasia intraepitelial cervical (CIN)¹⁻³. La presencia del HPV está relacionada con más de un 99% de los casos de cáncer cervical en todo el mundo³. El HPV es un virus ADN bicatenario pequeño sin envuelta con un genoma de unos 8.000 nucleótidos. Existen más de 118 genotipos de HPV^{4,5} distintos y unos 40 genotipos de HPV que pueden infectar la mucosa anogenital humana^{6,7}. Sin embargo, solamente un subconjunto de aproximadamente 14 de estos genotipos es considerado de alto riesgo para el desarrollo del cáncer cervical y sus lesiones precursoras^{3,8-13}. En este documento, "HPV" significa "HPV de alto riesgo", salvo si se indica lo contrario.

Aunque las infecciones persistentes con HPV de alto riesgo (AR) son una causa necesaria del cáncer cervical y sus lesiones precursoras, un porcentaje muy pequeño de infecciones puede llegar a estos estadios de enfermedad. Las infecciones de transmisión sexual por HPV son muy comunes. Se estima que hasta un 75% de la población femenina está expuesta al virus del papiloma humano en algún momento de su vida¹⁴. No obstante, casi todas las mujeres infectadas son capaces de generar una respuesta inmune eficaz y erradicar la infección en un período de 2 años sin sufrir consecuencias a largo plazo para la salud¹⁵⁻²⁰. Una infección con cualquier tipo de HPV puede producir neoplasia intraepitelial cervical (CIN), si bien esta lesión suele resolverse una vez que desaparece la infección por HPV²¹.

En los países desarrollados en los que se aplican programas de detección de cáncer cervical se utiliza el examen de Pap desde mediados de los años 50 como herramienta principal para detectar síntomas precursores del cáncer cervical. A pesar de que se ha reducido drásticamente la tasa de mortalidad por cáncer cervical en estos países, los métodos de examen de Pap y la subsiguiente citología líquida requieren que la interpretación la efectúen citopatólogos con gran experiencia y presentan una elevada tasa de falsos negativos. Las anomalías citológicas se deben principalmente a la infección por el HPV; no obstante, algunas variaciones inflamatorias o de las muestras pueden dar lugar a falsos positivos en la citología. El cribado de un resultado citológico anómalo obliga a repetir la prueba, a realizar una colposcopia y una biopsia. Una lesión de grado alto confirmada por histología puede eliminarse o extirparse mediante cirugía para evitar el desarrollo de un cáncer cervical invasivo.

El virus del papiloma humano es muy difícil de cultivar *in vitro*, y no todos los pacientes infectados por el HPV presentan un título de anticuerpos demostrable. Las pruebas del ácido nucleico (ADN) mediante la PCR constituyen un método no invasivo para determinar la presencia de una infección cervical por HPV. La implementación adecuada de las pruebas de ácidos nucleicos para detectar HPV puede aumentar la sensibilidad de los programas de cribado de cáncer cervical gracias a la detección precoz de lesiones de alto riesgo en mujeres de más de 25 años y a la reducción de las pruebas de colposcopia y tratamientos innecesarios en pacientes de más de 21 años con resultados citológicos ASCUS.

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

Los procesos simultáneos de extracción, amplificación y detección de la β -globina en la prueba **cobas**[®] HPV supervisan el proceso completo.

El reactivo de mezcla maestra (Master Mix) de la prueba **cobas**[®] HPV contiene pares de cebadores y sondas específicos para el ADN de los 14 genotipos de HPV de alto riesgo y de la β -globina. La detección del ADN amplificado (amplicón) se lleva a cabo durante los ciclos térmicos con ayuda de sondas de oligonucleótidos con cuatro marcadores fluorescentes distintos. La señal amplificada de 12 genotipos de HPV de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se detecta con el mismo marcador fluorescente, mientras que las señales de los genotipos HPV16 y HPV18 y de la β -globina se detectan con marcadores fluorescentes específicos.

Preparación de las muestras

La preparación de muestras para la prueba **cobas**[®] HPV se realiza de forma automatizada con el **cobas x 480** instrument. Las muestras recogidas en fluido conservante SurePath[™] deben someterse primero al procedimiento analítico (adición del tampón de preparación de muestras **cobas**[®] con calentamiento). En el **cobas x 480** instrument, la digestión de las muestras previamente tratadas conservadas en SurePath[™] y PreservCyt[®] se realiza en condiciones de desnaturalización a temperaturas elevadas y luego se procede al lisado con un reactivo caotrópico. A continuación se purifican los ácidos nucleicos HPV liberados, junto con el ADN de la β -globina que actúa como control del proceso, mediante la absorción de las partículas magnéticas. Posteriormente se lavan y finalmente se separan de dichas partículas, con lo que quedan listos para la amplificación mediante PCR y la detección.

Amplificación mediante PCR

Selección del objetivo

La prueba **cobas**[®] HPV utiliza cebadores para definir una secuencia de aproximadamente 200 nucleótidos de la región polimórfica L1 del genoma del HPV. La mezcla maestra incluye un conjunto de cebadores para el HPV diseñados para amplificar el ADN del HPV de los 14 tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68)^{3,8-13,23}. Las sondas de oligonucleótidos fluorescentes se unen a las regiones polimórficas de la secuencia definida por dichos cebadores.

Un par de cebadores y una sonda adicionales son específicos para el gen humano de la β -globina (amplicón de 330 bp) y actúan como control del proceso.

Amplificación del fragmento objetivo

La ADN polimerasa EagleZ05²⁴, una versión químicamente modificada de la ADN polimerasa de *Thermus species* Z05²⁵, se utiliza para la amplificación "de inicio en caliente" de los fragmentos objetivos del HPV y el control de la β -globina. Primero se calienta la mezcla de reacción de la PCR para activar la ADN polimerasa EagleZ05 para desnaturalizar el ADN vírico y el ADN genómico y exponer las secuencias objetivo de los cebadores. A medida que se enfría la mezcla (tanto en sentido ascendente como descendente), los cebadores hibridan con las secuencias del ADN objetivo. La ADN polimerasa EagleZ05, en presencia de metal divalente y exceso de dNTP, prolonga los cebadores y genera la síntesis de la segunda cadena de ADN. Con ello se completa el primer ciclo de la PCR, que da lugar a una copia de ADN bicatenario del fragmento objetivo del genoma del HPV y del gen β -globina. La ADN polimerasa elonga los cebadores hibridados junto con las plantillas objetivo para producir una molécula de ADN bicatenario objetivo del HPV de aproximadamente 200 pares de base o una molécula de ADN de β -globina de 330 pares de base denominada amplicón. Este proceso se repite un número determinado de ciclos, en los cuales se dobla el volumen de ADN amplicón. La amplificación se produce solamente en la región del genoma de HPV y/o en el gen de la β -globina comprendidos entre el par de cebadores adecuado. No se amplifica el genoma completo.


Detección en tiempo real automatizada

La prueba **cobas**[®] HPV utiliza la tecnología de PCR en tiempo real^{27,28}. Cada sonda de oligonucleótido de la reacción posee un marcador fluorescente que actúa como emisor (reporter) y un enmascarador (quencher) que silencia las emisiones de fluorescencia del marcador de las sondas intactas. Conforme avanza la amplificación, las sondas complementarias del amplicón se unen a las secuencias de ADN bicatenario específicas y luego se escinden por la actividad de las nucleasas 5' a 3' de la ADN polimerasa EagleZ05. Una vez que el marcador emisor se separa del enmascarador por la actividad de la nucleasa, emite una señal de fluorescencia con una longitud de onda característica cuando se excita con el espectro lumínico adecuado. La longitud de onda característica de cada marcador permite medir de forma independiente el amplicón del HPV-16, el amplicón del HPV-18, otros amplicones de AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y el control de β -globina puesto que las sondas específicas para dichas secuencias poseen marcadores distintos.


Amplificación selectiva

La amplificación selectiva de los ácidos nucleicos objetivo de la muestra de paciente se logra en la prueba **cobas**[®] HPV mediante la enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) y el trifosfato de desoxiuridina (dUTP). La enzima AmpErase reconoce y cataliza la destrucción de las cadenas de ADN que contienen desoxiuridina²⁶, pero no las del ADN que contiene desoxitimidina. El ADN natural carece de desoxiuridina, que sin embargo está siempre presente en los amplicones debido al empleo de trifosfato de desoxiuridina en lugar de trifosfato de timidina como uno de los dNTP del reactivo de mezcla maestra; por lo tanto, solamente el amplicón contiene desoxiuridina. La desoxiuridina hace que la enzima AmpErase pueda destruir el amplicón contaminante antes de realizar la amplificación del ADN del fragmento objetivo. La enzima AmpErase, que se incluye en el reactivo de mezcla maestra, cataliza la escisión del ADN que contiene desoxiuridina en la posición de los residuos de desoxiuridina abriendo la cadena de desoxirribosa en la posición C1. Cuando se calienta en el primer paso del ciclo térmico, la cadena de ADN amplicón se rompe en la posición de la desoxiuridina, por lo que el ADN ya no puede amplificarse. La enzima AmpErase es inactiva a temperaturas superiores a los 55 °C, es decir, durante los pasos de la ciclación térmica y, por consiguiente, no destruye el amplicón objetivo. La enzima AmpErase de la prueba **cobas**[®] HPV es capaz de inactivar un mínimo de 10³ copias de amplicón del HPV que contiene desoxiuridina en cada ciclo de PCR.

REACTIVOS

Kit de preparación de muestras para el cobas® 4800 System (c4800 SMPL PREP) 240 pruebas (P/N: 05235782190)			
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia^a
MGP (Micropartículas magnéticas para el cobas® 4800 System)	Micropartículas magnéticas 93% de isopropanol ^b	10 x 4,5 ml	 <p>PELIGRO</p> <p>H225: Líquido y vapores muy inflamables. H319: Provoca irritación ocular grave. H336: Puede provocar somnolencia o vértigo.</p> <p>P210: Mantener alejado del calor, de superficies calientes, de chispas, de llamas abiertas y de cualquier otra fuente de ignición. No fumar. P233: Mantener el recipiente herméticamente cerrado. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P280: Llevar guantes/gafas/máscara de protección. P303 + P361 + P353: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua/ducharse. P370 + P378: En caso de incendio: Utilizar arena seca, polvo químico seco o espuma resistente al alcohol para apagarlo.</p>
EB (Tampón de elución para el cobas® 4800 System)	Tampón Tris 0,09% de azida sódica	10 x 18 ml	N/A



^a Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.
^b Sustancia peligrosa

Kit de preparación de muestras para el cobas® 4800 System (c4800 SMPL PREP) 960 pruebas (P/N: 05235804190)			
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia^a
MGP (Micropartículas magnéticas para el cobas® 4800 System)	Micropartículas magnéticas 93% de isopropanol ^b	10 x 13,5 ml	 <p>PELIGRO</p> <p>H225: Líquido y vapores muy inflamables. H319: Provoca irritación ocular grave. H336: Puede provocar somnolencia o vértigo.</p> <p>P210: Mantener alejado del calor, de superficies calientes, de chispas, de llamas abiertas y de cualquier otra fuente de ignición. No fumar. P233: Mantener el recipiente herméticamente cerrado. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P280: Llevar guantes/gafas/máscara de protección. P303 + P361 + P353: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua/ducharse. P370 + P378: En caso de incendio: Utilizar arena seca, polvo químico seco o espuma resistente al alcohol para apagarlo.</p>
EB (Tampón de elución para el cobas® 4800 System)	Tampón Tris 0,09% de azida sódica	10 x 18 ml	N/A

^a Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.
^b Sustancia peligrosa

Kit de tampón de lavado para el cobas® 4800 System (c4800 WB) 240 pruebas (P/N: 05235863190)			
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
WB (Tampón de lavado para el cobas® 4800 System)	Citrato de sodio dihidratado 0,05% de N-metilisotiazolona-HCl	10 x 55 ml	N/A



Kit de tampón de lavado para el cobas® 4800 System (c4800 WB) 960 pruebas (P/N: 05235871190)			
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
WB (Tampón de lavado para el cobas® 4800 System)	Citrato de sodio dihidratado 0,05% de N-metilisotiazolona-HCl	10 x 200 ml	N/A

Kit de preparación para citología líquida del cobas® 4800 System (c4800 LIQ CYT) 240 pruebas (P/N: 05235812190)			
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia ^a
PK (Proteinasa K para cobas® 4800)	Tampón Tris ^b < 0,05% EDTA Cloruro de calcio Acetato de calcio Glicerol < 2% de proteinasa K ^b	10 x 0,9 ml	 PELIGRO H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. H334: Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P280: Utilice guantes protectores. P284: Llevar equipo de protección respiratoria. P304 + P340: EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. P342 + P311: En caso de síntomas respiratorios: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.
SDS (Reactivo SDS para el cobas® 4800 System)	Tampón Tris 0,2% de SDS 0,09% de azida sódica	10 x 3 ml	N/A
LYS (Tampón de lisis para el cobas® 4800 System)	Tampón Tris 37% (p/p) de guanidina HCl ^b < 5% de polidocanol ^b	10 x 10 ml	 PELIGRO H302: Nocivo por ingestión. H315: Provoca irritación cutánea. H318: Provoca lesiones oculares graves. P264: Lavarse la piel concienzudamente tras la manipulación. P270: No comer, beber ni fumar durante su utilización. P280: Llevar guantes/gafas/máscara de protección. P301 + P312 + P330: EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar. Enjuagarse la boca. P305 + P351 + P338 + P310: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.

^a Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

^b Sustancia peligrosa

Kit de preparación para citología líquida del cobas® 4800 System (c4800 LIQ CYT)
960 pruebas (P/N: 05235839190)

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia ^a
PK (Proteinasa K para cobas® 4800)	Tampón Tris ^b < 0,05% EDTA Cloruro de calcio Acetato de calcio Glicerol < 2% de proteinasa K ^b	20 x 1,2 ml	 PELIGRO H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. H334: Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P280: Utilice guantes protectores. P284: Llevar equipo de protección respiratoria. P304 + P340: EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. P342 + P311: En caso de síntomas respiratorios: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.
SDS (Reactivo SDS para el cobas® 4800 System)	Tampón Tris-HCl 0,2% de SDS 0,09% de azida sódica	10 x 9 ml	N/A
LYS (Tampón de lisis para el cobas® 4800 System)	Tampón Tris-HCl 37% (p/p) de guanidina HCl ^b < 5% de polidocanol ^b	10 x 36 ml	 PELIGRO H302: Nocivo por ingestión. H315: Provoca irritación cutánea. H318: Provoca lesiones oculares graves. P264: Lavarse la piel concienzudamente tras la manipulación. P270: No comer, beber ni fumar durante su utilización. P280: Llevar guantes/gafas/máscara de protección. P301 + P312 + P330: EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar. Enjuagarse la boca. P305 + P351 + P338 + P310: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.

^a Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

^b Sustancia peligrosa

Kit de amplificación/detección para cobas® 4800 HPV (c4800 HPV AMP/DET) 240 pruebas (P/N: 05235880190)			
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
HPV MMX (Mezcla maestra cobas® 4800 HPV)	Tampón tricina Acetato de potasio Hidróxido potásico Glicerol < 0,13% de dATP, dCTP, dGTP y dUTP < 0,01% de cebadores ascendente y descendente del HPV < 0,01% de cebadores ascendente y descendente de β-globina < 0,01% de sondas con marcador fluorescente para HPV < 0,01% de sondas con marcador fluorescente para β-globina < 0,10% de ADN polimerasa EagleZ05 (microbiana) < 0,10% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana) 0,09% de azida sódica	10 x 0,5 ml	N/A
HPV Mg/Mn (Solución Mg/Mn para cobas® 4800 HPV)	Acetato de magnesio Acetato de manganeso < 0,02% de ácido acético glacial 0,09% de azida sódica	10 x 1,0 ml	N/A

Kit de amplificación/detección para cobas® 4800 HPV (c4800 HPV AMP/DET) 960 pruebas (P/N: 05235898190)			
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
HPV MMX (Mezcla maestra cobas® 4800 HPV)	Tampón tricina Acetato de potasio Hidróxido potásico Glicerol < 0,13% de dATP, dCTP, dGTP y dUTP < 0,01% de cebadores ascendente y descendente del HPV < 0,01% de cebadores ascendente y descendente de β-globina < 0,01% de sondas con marcador fluorescente para HPV < 0,01% de sondas con marcador fluorescente para β-globina < 0,10% de ADN polimerasa EagleZ05 (microbiana) < 0,10% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana) 0,09% de azida sódica	20 x 1,0 ml	N/A
HPV Mg/Mn (Solución Mg/Mn para cobas® 4800 HPV)	Acetato de magnesio Acetato de manganeso < 0,02% de ácido acético glacial 0,09% de azida sódica	10 x 1,0 ml	N/A

Kit de controladores cobas® 4800 HPV (c4800 HPV CTLs) 10 juegos (P/N: 05235855190)			
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
HPV (+) C (Control positivo para cobas® 4800 HPV)	Tampón Tris EDTA 0,05% de azida sódica < 0,00001% de ARN poli Ar (sintético) < 0,00001% de ADN plasmídico no infeccioso (microbiano) con secuencias de HPV 16, 18 y 39 < 0,00001% de ADN plasmídico no infeccioso (microbiano) con secuencias de β-globina	10 x 0,5 ml	N/A
(-) C (Control negativo para el cobas® 4800 System)	Tampón Tris EDTA 0,05% de azida sódica < 0,00001% de ARN poli Ar (sintético)	10 x 0,5 ml	N/A

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- A. **PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO.**
- B. No pipetee con la boca.
- C. No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo del laboratorio. Utilice guantes desechables, batas de laboratorio y protección ocular para manipular las muestras o los reactivos del kit. Lávese muy bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos de las pruebas.
- D. Evite la contaminación microbiana y del ADN de los reactivos.
- E. Deseche los reactivos no utilizados y los residuos según la reglamentación nacional, federal, estatal y local.
- F. No utilice los reactivos después de la fecha de caducidad.
- G. No haga pooles con los reactivos.
- H. Puede solicitar Hojas de Datos de Seguridad (Safety Data Sheets, SDS) en las oficinas locales de Roche.
- I. Es preciso el uso de guantes durante la manipulación de las muestras y los reactivos **cobas® 4800**, así como cambiarse los guantes entre un proceso y otro, para evitar la contaminación.
- J. Las muestras deben tratarse como material infeccioso, utilizando procedimientos de seguridad de laboratorio como los descritos en la publicación *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*²³ y en el documento M29-A3 del CLSI³⁰.
- K. **LYS** contiene hidrocloreuro de guanidina. **Evite el contacto directo entre hidrocloreuro de guanidina y el hipoclorito de sodio (lejía) u otros reactivos altamente reactivos como ácidos o bases. Tales mezclas pueden producir gases nocivos.** Si se derrama líquido que contenga hidrocloreuro de guanidina, límpielo con un detergente apto para laboratorio y agua. Si el líquido vertido contiene agentes potencialmente infecciosos, limpie **PRIMERO** el área afectada con detergente para laboratorio y agua y, a continuación, con una solución de hipoclorito de sodio al 0,5%.
- L. **MGP** contiene isopropanol y es altamente inflamable. Mantenga el producto lejos de las llamas y lugares donde puedan producirse chispas.
- M. **EB, SDS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, (-)C y HPV (+)C** contienen azida sódica. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo o cobre y formar azidas metálicas muy explosivas. Cuando elimine soluciones que contengan azida sódica vertiéndolas en fregaderos de laboratorio, deje correr abundante agua fría para evitar la formación de depósitos de azida.
- N. Utilice guantes desechables, batas de laboratorio y protección ocular cuando manipule los reactivos. Evite el contacto de estos materiales con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua. Pueden producirse quemaduras si no se actúa adecuadamente. Si se producen derrames, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- O. Los elementos desechables son de un solo uso. No deben reutilizarse.
- P. No utilice soluciones de hipoclorito de sodio (lejía) para limpiar el **cobas x 480** instrument o el **cobas z 480** analyzer. Limpie el **cobas x 480** instrument o el **cobas z 480** analyzer según los procedimientos descritos en la Asistencia al usuario del **cobas® 4800 System**.
- Q. Si desea conocer las advertencias, precauciones y procedimientos adicionales para reducir el riesgo de contaminación del **cobas x 480** instrument o el **cobas z 480** analyzer, consulte la Asistencia al usuario del **cobas® 4800 System**.
- R. Las muestras cervicales recogidas en fluido conservante SurePath™ deben someterse al procedimiento preanalítico antes de realizar la prueba HPV o corren el riesgo de obtener resultados negativos falsos.

REQUISITOS DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- A. No congele los reactivos.
- B. Almacene el kit de preparación de muestras (**MGP, EB**), el kit de preparación para citología líquida (**PK, SDS, LYS**), el kit de amplificación/detección para el HPV (**HPV MMX, HPV Mg/Mn**) y el kit de controles para el HPV (**HPV (+) C y (-) C**) a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Estos reactivos se conservan estables hasta la fecha de caducidad indicada.
- C. Almacene el kit de tampón de lavado (**WB**) y el kit de tampón de preparación de muestras **cobas® (CSPB)** entre 15 y 25 °C. Estos reactivos permanecen estables hasta la fecha de caducidad indicada.

MATERIALES SUMINISTRADOS

<p>A. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit Kit de preparación de muestras para el cobas® 4800 System (P/N: 05235782190)</p> <p>MGP (Micropartículas magnéticas para el cobas® 4800 System)</p> <p>EB (Tampón de elución para el cobas® 4800 System)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 SMPL PREP</div>	<p>240 pruebas</p>
<p>B. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit Kit de preparación de muestras para el cobas® 4800 System (P/N: 05235804190)</p> <p>MGP (Micropartículas magnéticas para el cobas® 4800 System)</p> <p>EB (Tampón de elución para el cobas® 4800 System)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 SMPL PREP</div>	<p>960 pruebas</p>
<p>C. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Kit de tampón de lavado para el cobas® 4800 System (P/N: 05235863190)</p> <p>WB (Tampón de lavado para el cobas® 4800 System)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 WB</div>	<p>240 pruebas</p>
<p>D. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Kit de tampón de lavado para el cobas® 4800 System (P/N: 05235871190)</p> <p>WB (Tampón de lavado para el cobas® 4800 System)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 WB</div>	<p>960 pruebas</p>
<p>E. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Kit de preparación para citología líquida del cobas® 4800 System (P/N: 05235812190)</p> <p>PK (Proteínasa K para cobas® 4800)</p> <p>SDS (Reactivo SDS para el cobas® 4800 System)</p> <p>LYS (Tampón de lisis para el cobas® 4800 System)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 LIQ CYT</div>	<p>240 pruebas</p>
<p>F. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Kit de preparación para citología líquida del cobas® 4800 System (P/N: 05235839190)</p> <p>PK (Proteínasa K para cobas® 4800)</p> <p>SDS (Reactivo SDS para el cobas® 4800 System)</p> <p>LYS (Tampón de lisis para el cobas® 4800 System)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 LIQ CYT</div>	<p>960 pruebas</p>
<p>G. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit Kit de amplificación/detección cobas® 4800 HPV (P/N: 05235880190)</p> <p>HPV MMX (Mezcla maestra cobas® 4800 HPV)</p> <p>HPV Mg/Mn (Solución Mg/Mn para cobas® 4800 HPV)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 HPV AMP/DET</div>	<p>240 pruebas</p>
<p>H. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit Kit de amplificación/detección cobas® 4800 HPV (P/N: 05235898190)</p> <p>HPV MMX (Mezcla maestra cobas® 4800 HPV)</p> <p>HPV Mg/Mn (Solución Mg/Mn para cobas® 4800 HPV)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 HPV AMP/DET</div>	<p>960 pruebas</p>
<p>I. cobas® 4800 HPV Controls Kit Kit de controles cobas® 4800 HPV (P/N: 05235855190)</p> <p>HPV (+) C (Control positivo para cobas® 4800 HPV)</p> <p>(-) C (Control negativo para el cobas® 4800 System)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">c4800 HPV CTLS</div>	<p>10 juegos</p>

MATERIALES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

Manipulación de muestras y reactivos

- Tampón de preparación de muestras **cobas**[®] (CSPB) (Roche P/N 06526985190; tampón con detergente)*
- Puntas CORE, 1.000 µl, bandeja de 96 (P/N: 04639642001 o Hamilton P/N: 235905)
- Contenedor de reactivos de 50 ml (P/N: 05232732001)
- Contenedor de reactivos de 200 ml (P/N: 05232759001)
- Para HPV ASAP v2.0.1, utilice la placa de extracción (pocillos profundos) para el **cobas**[®] 4800 System de 1,6 ml (P/N: 05232716001)
- Placa de amplificación y detección (de PCR) y plástico de sellado para el **cobas**[®] 4800 System (P/N: 05232724001)
- Transportador de bandejas de muestras, SMP-CAR-12-D35, PreservCyt[®] (P/N: 05329973001)
- Bolsa para residuos (P/N: 05530873001 [pequeña] o P/N: 04691989001 [grande])
- Salida de plástico Hamilton STAR (P/N: 04639669001)
- Tubos de 13 ml de base redonda (Roche P/N 07958048190) para uso como tubos de muestras secundarios
- Tapones de color neutral (Roche P/N 07958056190) para volver a tapar las muestras ya procesadas en tubos de 13 ml de base redonda
- Agitador vórtex
- Guantes desechables, sin polvo
- Pipetas: con capacidad para 1.000 µl
- Puntas exentas de DNasa con filtro para aerosol: con capacidad para 1000 µl

* Una botella abierta del tampón de preparación de muestras **cobas**[®] (CSPB) puede almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) para hasta 4 usos en el tratamiento preanalítico de las muestras SurePath[™] durante un período de hasta 21 días.

Instrumentos y programa

- **cobas x** 480 instrument
- **cobas z** 480 analyzer
- Unidad de control del **cobas**[®] 4800 System con programa versión 2.2 o posterior
- **cobas**[®] 4800 System con programa PA **cobas**[®] HPV versión 2.0.1 o posterior
- Centrifuga equipada con un rotor para placas basculante con una FCR mínima de 1.500 (opcional, para el flujo de trabajo solo-PCR)
- Placa magnética independiente (P/N: 05440777001, opcional, para el flujo de trabajo solo-PCR)
- Etiquetas de código de barras resistentes al calor (RACO Industries, n.º de catálogo RAC-225075-9501, o equivalentes)
- Termómetro -20/150 °C (VWR, n.º de catálogo 89095-600) o equivalente
- Bloque de calefacción digital de 120 V (VWR, n.º de catálogo 75838-294) o equivalente
- Módulo de bloque de calor de 12 orificios de 16 mm (VWR, n.º de catálogo 13259-162) o equivalente

OBTENCIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS

PRECAUCIÓN: *manipule todas las muestras como si pudieran transmitir agentes infecciosos.*

A. Obtención de muestras

Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt[®] mediante un cepillo o espátula o recogidas en fluido conservante SurePath[™] mediante un cepillo cervical se han validado para su uso con la prueba **cobas**[®] HPV. Siga las instrucciones del fabricante para obtener las muestras cervicales.

B. Transporte de las muestras

Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt[®] o fluido conservante SurePath[™] pueden transportarse a una temperatura comprendida entre 2 y 30 °C. El transporte de las muestras de HPV debe cumplir la reglamentación nacional, federal, estatal local y nacional para el transporte de agentes etiológicos³¹.

C. Almacenamiento de las muestras

Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt[®] se pueden almacenar a una temperatura comprendida entre 2 y 30 °C durante un máximo de 6 meses tras la fecha de obtención antes de realizar la prueba **cobas**[®] HPV. Consulte la etiqueta de la solución PreservCyt[®] para conocer los requisitos de almacenamiento antes de iniciar el procesamiento citológico. Las muestras cervicales recogidas en fluido conservante SurePath[™] pueden almacenarse a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C durante un máximo de 6 meses o entre 15 y 30 °C hasta 4 semanas después de la fecha de recogida siempre que se revierta la reticulación producida por la matriz en el fluido conservante SurePath[™] mediante el tratamiento con tampón de preparación de muestras **cobas**[®] antes de realizar las pruebas de HPV. No congele las muestras recogidas en PreservCyt[®] y SurePath[™].

Las muestras recogidas en SurePath[™] que han sido sometidas al procedimiento preanalítico pueden almacenarse a una temperatura comprendida entre 2 y 30 °C hasta 4 semanas antes de realizar las pruebas de HPV en el cobas[®] 4800 System.

INSTRUCCIONES DE USO

NOTA: *todos los reactivos, excepto HPV MMX y HPV Mg/Mn, deben estar a temperatura ambiente antes de introducirlos en el cobas x 480 instrument. Los reactivos HPV MMX y HPV Mg/Mn pueden obtenerse directamente del almacenamiento a 2-8 °C, puesto que alcanzarán la temperatura ambiente para cuando vayan a ser utilizados después de cargarse en el cobas x 480 instrument.*

NOTA: *las muestras recogidas en solución PreservCyt[®] y fluido conservante SurePath[™] deben estar a temperatura ambiente antes de introducirlos en el cobas x 480 instrument.*

NOTA: *consulte la Asistencia al usuario del cobas[®] 4800 System para obtener información detallada sobre el funcionamiento.*

Tamaño de la serie

El **cobas**[®] 4800 System se ha diseñado para poder utilizar la prueba **cobas**[®] HPV con tamaños de serie de 1 a 94 muestras más los controles (hasta 96 pruebas por serie). Todos los kits de preparación de muestras para el **cobas**[®] 4800 System, los kits de preparación para citología líquida del **cobas**[®] 4800 System y el tampón de lavado para el **cobas**[®] 4800 System contienen reactivos suficientes para 10 series de 24 pruebas (240 pruebas por kit) o de 96 pruebas (960 pruebas por kit). Todos los kits de amplificación/detección de HPV para **cobas**[®] 4800 contienen reactivos suficientes para 10 series de 24 pruebas (240 pruebas por kit) o de 96 pruebas (960 pruebas por kit); pueden utilizarse varios viales de **HPV MMX** para optimizar el uso de los reactivos para 48 o 72 pruebas. El kit de controles **cobas**[®] 4800 HPV contiene reactivos suficientes para un total de 10 series (10 juegos por kit). El tamaño de serie mínimo para el **cobas**[®] 4800 System es de 1 muestra más los controles. Para realizar cada serie de pruebas se requiere una réplica del control negativo para el **cobas**[®] 4800 System [(-) C] y una réplica del control positivo **cobas**[®] 4800 HPV [HPV (+) C] (consulte el apartado "Control de calidad").

Flujo de trabajo

NOTA: *aunque no suponga un uso óptimo de los reactivos, pueden utilizarse un kit de preparación de muestras para el sistema con 960 pruebas para una serie de 24 muestras y un kit de amplificación/detección de HPV con 960 pruebas para una serie de 24, 48 o 72 muestras.*

La prueba **cobas**[®] HPV puede realizarse con cualquiera de los dos flujos de trabajo existentes, denominados "Full workflow" (flujo de trabajo completo) o "Recovery" (de recuperación), con el programa **cobas**[®] 4800.

Flujo de trabajo completo para HPV

El flujo de trabajo completo para HPV contempla la preparación de las muestras en el **cobas x** 480 instrument y la posterior fase de amplificación/detección en el **cobas z** 480 analyzer. Consulte el apartado "Ejecutar un flujo de trabajo completo" que figura a continuación y la Asistencia al usuario del **cobas**[®] 4800 System para conocer más detalles.

Flujo de trabajo de recuperación para HPV

El "Flujo de trabajo de recuperación para HPV" comprende una configuración de placa para PCR manual mediante una elución obtenida de la placa de plasmotecas procesada seguida de la amplificación/detección en el **cobas z 480 analyzer**. Consulte el apartado "Ejecutar un flujo de trabajo de recuperación" que figura a continuación y la Asistencia al usuario del **cobas® 4800 System** para conocer más detalles.

Muestras recogidas en solución PreservCyt®

NOTA: *los contenedores primarios ThinPrep de 20 ml no deben colocarse directamente en el cobas® 4800 System para su procesamiento antes de realizar la citología del contenedor.*

El **cobas x 480 instrument** puede procesar muestras precitológicas recogidas en solución PreservCyt® con partes alícuotas transferidas a tubos secundarios con base circular de 13 ml con código de barras válido. Las muestras recogidas en solución PreservCyt® también se pueden analizar después de realizar la citología en el procesador ThinPrep T2000 o T3000 directamente en el contenedor primario de 20 ml con un código de barras válido o en un tubo secundario con base circular de 13 ml con código de barras válido en el **cobas x 480 instrument**. Consulte la Asistencia al usuario del **cobas® 4800 System** para conocer los procedimientos adecuados referentes a los códigos de barras y la lista de códigos de barras compatibles con el **cobas® 4800 System**. Los contenedores primarios PreservCyt® de las bandejas PreservCyt® y las muestras recogidas en solución PreservCyt® con partes alícuotas transferidas a tubos secundarios con códigos de barras pueden procesarse de forma conjunta en la misma serie. Las muestras residuales recogidas en solución PreservCyt® de procesadores ThinPrep que no sean el T2000 o el T3000 no se han evaluado y no deben utilizarse.

NOTA: *para recoger muestras cervicales para la prueba cobas® HPV, utilice únicamente solución PreservCyt® y un cepillo o espátula endocervical. La prueba cobas® HPV no se ha validado con otros dispositivos o medios de recogida (que no sea el fluido conservante SurePath™). El uso de la prueba cobas® HPV con otros dispositivos de recogida y/o tipos de medios puede generar resultados falsos negativos, falsos positivos y/o no válidos.*

NOTA: *los contenedores primarios ThinPrep de 20 ml pueden colocarse directamente en el cobas® 4800 System tras el procesamiento citológico; no se ha validado el rendimiento de la prueba cobas® HPV para los contenedores colocados directamente en el sistema antes del procesamiento citológico.*

NOTA: *extreme la atención cuando transfiera las muestras de los contenedores primarios a los tubos secundarios de 13 ml de base redonda. Agite las muestras primarias antes de transferirlas. Cambie las puntas de pipeteo para cada muestra. Consulte la etiqueta de ThinPrep para obtener instrucciones detalladas sobre cómo eliminar partes alícuotas.*

NOTA: *el volumen mínimo necesario para el contenedor primario de solución PreservCyt® es de 3,0 ml. Si se utilizan tubos secundarios de base circular de 13 ml para las muestras conservadas en PreservCyt®, debe utilizarse un volumen mínimo de 1,0 ml y un volumen máximo de 4,0 ml.*

Muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

Las muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ deben transferirse a un tubo secundario de base redonda de 13 ml con un código de barras adecuado y tratarse para revertir la reticulación inducida por la matriz antes de procesarlas en el **cobas x 480 instrument**. Consulte la Asistencia al usuario del **cobas® 4800 System** para conocer los procedimientos adecuados referentes a los códigos de barras y la lista de códigos de barras compatibles con el **cobas® 4800 System**. Las muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ también se pueden analizar después de realizar la citología en el procesador de portaobjetos BD PrepStain™ mediante la extracción de una alícuota del vial primario para el proceso preanalítico, tal como se describe más abajo en el apartado *Tratamiento para las muestras recogidas en SurePath™ con tampón de preparación de muestras cobas® para revertir la reticulación inducida por la matriz*.

NOTA: *es necesario crear partes alícuotas de las muestras conservadas en solución SurePath™ en tubos secundarios de base redonda de 13 ml a fin de procesarlas en el cobas x 480 instrument. Utilice pipeteadores con puntas con filtro para aerosol o desplazamiento positivo para manipular las muestras. Para evitar la contaminación cruzada, utilice tapones adicionales para los tubos (de un color distinto al neutral) para volver a tapar las muestras una vez que se han procesado. Consulte la etiqueta de SurePath™ para obtener instrucciones detalladas sobre cómo eliminar partes alícuotas.*

NOTA: *para recoger muestras cervicales para la prueba cobas® HPV, utilice únicamente fluido conservante SurePath™ y un cepillo cervical. La prueba cobas® HPV no se ha validado con otros dispositivos o medios de recogida (que no sea la solución PreservCyt®). El uso de la prueba cobas® HPV con otros dispositivos de recogida y/o tipos de medios puede generar resultados falsos negativos, falsos positivos y/o no válidos.*

NOTA: *cuando se analizan muestras conservadas en SurePath™ tratadas para revertir la reticulación inducida por la matriz, el volumen de entrada del tubo secundario es 1,0 ml (0,5 ml de tampón de preparación de muestras cobas® y 0,5 ml de conservante SurePath™).*

NOTA: *se recomienda realizar todos los pasos de manipulación de las muestras en una cabina de seguridad biológica para reducir el riesgo de contaminación cruzada.*

NOTA: *se requieren códigos de barra resistentes al calor para los tubos utilizados para revertir la reticulación inducida por la matriz (consulte el apartado "Instrumentos y software").*

Tratamiento para las muestras recogidas en SurePath™ con tampón de preparación de muestras cobas® para revertir la reticulación inducida por la matriz

- Prepare un tubo de 13 ml de base redonda con código de barras con 0,5 ml de tampón de preparación de muestras **cobas®** para cada muestra SurePath™ que se vaya a analizar. Una botella abierta del tampón de preparación de muestras **cobas®** (CSPB) puede almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) para hasta 4 usos distintos para el tratamiento preanalítico de las muestras SurePath™ durante un periodo de hasta 21 días.
- Agite las muestras recogidas en SurePath™ durante 10 segundos antes de transferirlas. Transfiera 0,5 ml de cada muestra recogida en SurePath™ a un tubo de 13 ml de base redonda preparado en el paso A. Vuelva a cerrar cada tubo antes de pasar al siguiente. Cambie siempre las puntas de pipeta para cada muestra.
- Agite el contenido de cada tubo durante 1 segundo.
- Transfiera los tubos a la unidad de calentamiento ajustada a 120 °C (consulte el apartado Equipo y materiales opcionales). Pueden procesarse hasta 48 tubos por lote.
- Caliente durante 20 minutos.
- Después del proceso de calentamiento, retire los tubos y deposítelos en una bandeja de recogida. Déjelos enfriar a temperatura ambiente durante 10 minutos.
- Agite el contenido de cada tubo durante 5 segundos.
- Transfiera los tubos a las bandejas de muestras de 24 posiciones del **cobas® 4800 System**, retire los tapones y procéselos en el **cobas® 4800 System** para las pruebas de HPV.

Las muestras recogidas en SurePath™ tratadas con el tampón de preparación de muestras cobas® pueden almacenarse para futuras pruebas de HPV si, por ejemplo, debe realizarse una citología en primer lugar. En este caso, debe seguirse el procedimiento que figura a continuación:

- Siga el procedimiento de tratamiento anterior hasta el paso G.
- Almacene los tubos con muestra recogidas en SurePath™ tratadas con tampón de preparación de muestras **cobas®** a una temperatura de entre 2 y 30 °C hasta 4 semanas antes de realizar las pruebas de HPV en el **cobas® 4800 System**.

NOTA: *no procese muestras conservadas en PreservCyt® o SurePath™ con aspecto sangriento o de color marrón oscuro.*

En cada serie se pueden combinar muestras (solución PreservCyt® y/o fluido conservante SurePath™) y cada muestra se puede analizar con cualquiera de las subpruebas de genotipado "HPV High Risk" o "HPV High Risk Plus".

Flujos de trabajo

Ejecutar un flujo de trabajo completo:

- La prueba **cobas® HPV** puede utilizarse con series que contengan de 1 a 94 muestras más un control negativo para el **cobas® 4800 System** y un control positivo de HPV para **cobas® 4800**.
- Inicie el sistema y lleve a cabo los procedimientos de mantenimiento con ayuda de las instrucciones que aparecen en la Asistencia al usuario del **cobas® 4800 System**.
- Inicie una serie nueva haciendo clic en el botón "New run".
- En la ventana "Select test", seleccione el tipo de flujo de trabajo "Full" y, a continuación, seleccione la prueba "HPV".
- Introduzca un nombre para la serie o deje el nombre predeterminado. Haga clic en "OK" para continuar.
- Siga las instrucciones del asistente del programa para cargar las muestras.

NOTA: *las muestras pueden cargarse en contenedores primarios (únicamente muestras conservadas en PreservCyt®) o tubos secundarios con código de barras en cualquier orden.*

NOTA: *si utiliza contenedores primarios para procesar las muestras recogidas en solución PreservCyt®, agite bien cada muestra antes de cargarla para que las células vuelvan a quedar suspendidas inmediatamente.*

G. Seleccione un tipo de muestra para cada muestra.

- Elija "PC" para crear una petición de muestra conservada en solución PreservCyt®.
- Elija "SP" para crear una petición de muestra conservada en SurePath™ previamente tratada.

H. Seleccione el resultado solicitado para cada muestra.

- Seleccione el subtipo de prueba "HPV High Risk Panel" para comunicar los resultados de la prueba para el HPV de alto riesgo sin utilizar un informe distinto al de los resultados para HPV16 y HPV18.
- Seleccione el subtipo "HPV High Risk Panel Plus Genotyping" para comunicar los resultados de la prueba para el HPV de alto riesgo y los resultados para HPV16 y HPV18 por separado.

I. Siga las instrucciones del asistente del programa para cargar todos los consumibles.

J. Siga las instrucciones del asistente del programa para cargar todos los reactivos.

NOTA: *los controles [HPV (+) C y (-) C] no se cargan junto con las muestras. Se cargan en la bandeja de reactivos durante la carga de los reactivos. En cada placa de plasmoteca y placa de PCR se reservan dos posiciones (A1 y B1) para los controles HPV (+) y (-), respectivamente.*

NOTA: *el cobas® 4800 System posee un reloj interno que supervisa el tiempo que llevan cargados los reactivos. Tras leer el WB, se concede 1 hora para completar el proceso de carga y hacer clic en el botón "Start". En la pestaña "Workplace" aparece un cronómetro de cuenta atrás. El sistema no permite iniciar la serie si se ha superado el tiempo de carga permitido.*

NOTA: *para garantizar una transferencia precisa de MGP, agite contundentemente el vial de MGP antes de verterlo en el depósito de reactivo.*

K. Cargue los reactivos para la preparación de muestras (WB, MGP, EB, SDS y LYS) en los contenedores para reactivos con código de barras mediante el método de doble identificación y llenado:

- Leer el código de barras de la botella de reactivo
- Leer el código de barras del depósito de reactivo
- Verter el reactivo en el depósito
- Colocar el depósito lleno de reactivo en la posición indicada de la bandeja de reactivos

L. Los depósitos de reactivos están disponibles en dos tamaños: 200 ml y 50 ml. Siga las instrucciones del asistente del programa para seleccionar el tamaño adecuado de los depósitos de reactivos. Los códigos de barras de los depósitos de reactivos deben estar colocados frente al lateral derecho de la bandeja.

NOTA: *los reactivos de amplificación/detección (HPV MMX y HPV Mg/Mn), los controles [HPV (+) C y (-) C] y PK se cargan directamente en la bandeja de reactivos y el cobas x 480 instrument los escanea de manera automática.*

NOTA: *todos los reactivos y los depósitos de reactivos tienen códigos de barras y están diseñados para un solo uso. El programa cobas® 4800 realiza un seguimiento del uso de los reactivos y de los depósitos de reactivos y rechaza los reactivos o depósitos de reactivos usados previamente. El programa también verifica que en el equipo se hayan cargado suficientes reactivos.*

NOTA: *el programa cobas® 4800 controla la fecha de caducidad de todos los reactivos. El cobas® 4800 System no acepta reactivos caducados.*

M. Haga clic en "Start Run" para iniciar la preparación de las muestras.

N. Después de completar correctamente la preparación de las muestras, haga clic en "Unload" para descargar el transportador de placas.

NOTA: *en este punto puede revisarse el estado de la preparación de las muestras, antes de hacer clic en "Unload". Consulte la Asistencia al usuario del cobas® 4800 System para conocer más detalles.*

O. Siga las instrucciones indicadas en la Asistencia al usuario del cobas® 4800 System para sellar la microplaca, transportar la placa al cobas z 480 analyzer y empezar la serie de amplificación y detección.

NOTA: *el cobas® 4800 System posee un reloj interno que supervisa el tiempo transcurrido tras añadir las muestras preparadas a la mezcla maestra (Master Mix) de trabajo. La amplificación y la detección se deben iniciar tan pronto como sea posible, nunca después de los 90 minutos posteriores a la finalización de la serie del cobas x 480 instrument. En la pestaña "Workplace" aparece un cronómetro de cuenta atrás. El sistema cancela la serie si el cronómetro agota el tiempo.*

P. Cuando termine la serie de amplificación y detección, descargue la placa de micropocillos del cobas z 480 analyzer.

Q. Siga las instrucciones de la Asistencia al usuario del cobas® 4800 System para revisar y aceptar los resultados.

Ejecutar un flujo de trabajo de recuperación:

NOTA: *la serie de recuperación está disponible como opción de recuperación en caso de que no se pueda completar el flujo de trabajo completo debido a circunstancias ajenas al control del usuario (p. ej., un fallo de alimentación durante la serie de amplificación/detección).*

NOTA: *solamente las muestras procesadas correctamente en el cobas x 480 instrument pueden someterse a un proceso de amplificación/detección con las series de recuperación. El control que efectúa el sistema de los reactivos y los consumibles se ve limitado durante las series de recuperación. El flujo de trabajo de recuperación no incluye el seguimiento de la posición de las muestras. Es el usuario final quien se encarga de comprobar que la posición de una muestra en la placa de PCR se corresponda con la indicada en el informe de distribución de la placa de recuperación. Preste mucha atención al preparar la placa de PCR para asegurar una correcta configuración de la PCR y evitar la contaminación.*

NOTA: *las muestras procesadas en el cobas x 480 instrument tienen una estabilidad limitada. Deben someterse al proceso de amplificación/detección con una serie de recuperación durante las 24 horas siguientes si se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 °C y 30 °C.*

A. Inicie una serie de recuperación haciendo clic en el botón "New run".

B. En la ventana "Selection test", seleccione el tipo de flujo de trabajo "Recovery" y, a continuación, seleccione la prueba "HPV".

C. Introduzca un nombre para la serie o deje el nombre predeterminado. Haga clic en "OK" para continuar.

D. Seleccione la serie que desea recuperar.

E. Introduzca el ID de la nueva placa de PCR.

F. Introduzca los ID de la mezcla maestra y de los iones metálicos para todos los viales de reactivos de amplificación/detección del kit.

G. Prepare la mezcla maestra de trabajo de la prueba cobas® 4800 HPV:

1. Para un kit de 240 pruebas, añada 240 µl de HPV Mg/Mn a un vial de HPV MMX (vial de 0,5 ml del kit de 240 pruebas).
2. Para un kit de 960 pruebas, añada 450 µl de HPV Mg/Mn a cada uno de los dos viales de HPV MMX (viales de 1,0 ml del kit de 960 pruebas).

NOTA: *la serie de recuperación debe iniciarse durante los 90 minutos posteriores a la adición de HPV Mg/Mn a HPV MMX. El sistema no controla el tiempo transcurrido después de añadir las muestras preparadas a la mezcla maestra de trabajo en el flujo de trabajo de recuperación. Es el usuario final quien debe comprobar que la amplificación y detección comienzan en el tiempo asignado.*

H. Mezcle bien la mezcla maestra de trabajo invirtiendo los viales con cuidado. No agite la mezcla maestra de trabajo.

I. Transfiera 25 µl de mezcla maestra de trabajo a cada uno de los pocillos correspondientes de la placa de PCR.

J. Coloque la placa de plasmoteca de la serie que debe repetirse en la placa magnética independientemente.

K. Transfiera manualmente 25 µl de solución de elución desde los pocillos de la placa de plasmoteca a los pocillos correspondientes de la placa de PCR. Asegúrese de que no se alteren las posiciones de los pocillos (p. ej., la solución de elución del pocillo A1 de la placa de plasmoteca debería transferirse a la posición A1 de la placa de PCR). Compruebe que no se transfiera MGP a la placa de PCR.

- L. Siga las instrucciones de la Asistencia al usuario del **cobas**[®] 4800 System para obtener información sobre el sellado de la microplaca.
- M. Centrifugue la placa de PCR con la centrifuga para placas basculante durante 5 segundos como mínimo a 1.500 FCR.
- N. Transporte la placa al **cobas z** 480 analyzer e inicie la serie de amplificación y detección.
- O. Cuando termine la serie de amplificación y detección, descargue la placa de PCR del **cobas z** 480 analyzer.
- P. Siga las instrucciones de la Asistencia al usuario del **cobas**[®] 4800 System para revisar y aceptar los resultados.

Interpretación de los resultados

NOTA: *la validación de los ensayos y las series la lleva a cabo el programa cobas[®] 4800.*

NOTA: *una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como no válidos.*

En las series consideradas válidas, los resultados de las muestras se interpretan como se indica en las tablas 1 y 2:

Tabla 1
Interpretación de los resultados de la prueba cobas[®] HPV con relación a la presencia de ADN de HPV

Prueba cobas [®] HPV	Notificación e interpretación de los resultados
Resultado solicitado "HPV High Risk Panel":	
POS HR HPV	Positivo para HPV de alto riesgo La muestra es positiva para el ADN de cualquiera de los siguientes tipos de HPV de alto riesgo, o una combinación de los mismos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG HR HPV	Negativo* para HPV de alto riesgo No se ha podido detectar el ADN de HPV para los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 o el volumen es inferior al umbral definido.
Invalid	No válido para HPV de alto riesgo Los resultados no son válidos. Para las muestras conservadas en PreservCyt [®] , la muestra original debe volverse a analizar, no más de dos veces, para obtener resultados válidos. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva. Para las muestras conservadas en SurePath [™] , la muestra original se debe volver a analizar si hay volumen de postalícuota suficiente. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva.
Failed	Muestra sin resultados Consulte la Asistencia al usuario del cobas [®] 4800 System para obtener instrucciones sobre la revisión de los avisos de la serie y las acciones recomendadas. Se ha tenido que volver a analizar la muestra original para obtener un resultado válido.
Resultado solicitado "HPV High Risk Panel Plus Genotyping":	
POS Other HR HPV	Positivo para otros genotipos del HPV de alto riesgo La muestra es positiva para el ADN de cualquiera de los siguientes tipos de HPV de alto riesgo, o una combinación de los mismos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG Other HR HPV	Negativo* para otros genotipos del HPV de alto riesgo No se ha podido detectar el ADN de HPV para los genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 o el volumen es inferior al umbral definido.
Invalid Other HR HPV	Otros genotipos de alto riesgo del HPV no válidos El resultado para otros genotipos de alto riesgo del HPV no es válido. Para las muestras conservadas en PreservCyt [®] , la muestra original debe volverse a analizar, no más de dos veces, para obtener resultados válidos. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva. Para las muestras conservadas en SurePath [™] , la muestra original se debe volver a analizar si hay volumen de postalícuota suficiente. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva.
POS HPV16	Positivo para HPV16 Muestra positiva para el ADN del genotipo 16 de HPV.
NEG HPV16	Negativo* para HPV16 No se ha podido detectar el ADN del genotipo 16 de HPV o el volumen era inferior al umbral definido.
Invalid HPV16	No válido para HPV16 El resultado para HPV16 no es válido. Para las muestras conservadas en PreservCyt [®] , la muestra original debe volverse a analizar, no más de dos veces, para obtener resultados válidos. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva. Para las muestras conservadas en SurePath [™] , la muestra original se debe volver a analizar si hay volumen de postalícuota suficiente. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva.
POS HPV18	Positivo para HPV18 Muestra positiva para el ADN del genotipo 18 de HPV.
NEG HPV18	Negativo* para HPV18 No se ha podido detectar el ADN del genotipo 18 de HPV o el volumen era inferior al umbral definido.
Invalid HPV18	No válida para HPV18 El resultado para HPV18 no es válido. Para las muestras conservadas en PreservCyt [®] , la muestra original debe volverse a analizar, no más de dos veces, para obtener resultados válidos. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva. Para las muestras conservadas en SurePath [™] , la muestra original se debe volver a analizar si hay volumen de postalícuota suficiente. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva.
Failed	Muestra sin resultados Consulte la Asistencia al usuario del cobas [®] 4800 System para obtener instrucciones sobre la revisión de los avisos de la serie y las acciones recomendadas. Se ha tenido que volver a analizar la muestra original para obtener resultados válidos.
* Los resultados negativos no implican la presencia de una infección por HPV porque los resultados dependen de una obtención adecuada de las muestras, de la ausencia de inhibidores y de que haya una cantidad suficiente de ADN para detectar.	

Tabla 2A
Interpretación de los resultados de la prueba cobas® HPV*

Resultados	Interpretación para pacientes con resultados citológicos ASCUS ≥ 21 años	Interpretación para pacientes con resultados citológicos NILM ≥ 30 años
NEG Other HR HPV**, NEG HPV16, NEG HPV18	Probabilidad muy baja de ≥ CIN2 subyacente.	La menor probabilidad de ≥ CIN2 subyacente.
POS Other HR HPV**, NEG HPV16, NEG HPV18	Probabilidad aumentada de detectar nivel ≥ CIN2 subyacente en la colposcopia.	Probabilidad baja de ≥ CIN2 subyacente.
POS HPV16 y/o POS HPV18	La mayor probabilidad de detectar ≥ CIN2 subyacente en la colposcopia ^{32,33} .	Probabilidad aumentada de ≥ CIN2 subyacente.

*Según las directrices consensuadas de 2006, las pruebas para detectar HPV no se deben realizar en mujeres menores de 21 años. Asimismo, las mujeres de más de 21 años con resultados citológicos más graves que ASCUS (como ASCH, LSIL o superior) deben realizarse una colposcopia independientemente de los resultados de la prueba para el HPV.
**Otros ADN de HPV-AR incluyen los siguientes genotipos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

NOTA: los resultados negativos en la prueba del HPV no pretenden evitar que las mujeres se sometan a una colposcopia.

NOTA: los resultados negativos indican que no se ha podido detectar el ADN de HPV o que el volumen era inferior al umbral definido.

NOTA: los resultados positivos indican la presencia de uno o más tipos de alto riesgo. Sin embargo, puesto que las pacientes pueden estar infectadas también con tipos de bajo riesgo, no se puede descartar la presencia de tipos de bajo riesgo en pacientes con infecciones mixtas.

NOTA: los resultados de esta prueba deberían interpretarse exclusivamente junto con la información disponible de la evaluación clínica del paciente y su historial.

NOTA: además de los resultados que se muestran en las tablas, también es posible obtener resultados no válidos para una o más combinaciones. Dichos resultados se indican específicamente para cada canal.

El impacto de un resultado de HPV no válido en el tratamiento de un paciente dependerá del algoritmo de cribado que se utilice. Para el uso previsto del cribado de ASCUS, un resultado positivo en cualquier canal remitirá a las mujeres ≥ 25 años a una colposcopia, independientemente de la obtención de un resultado no válido en cualquier otro canal; para las mujeres entre 21 y 24 años con resultados citológicos de ASCUS y cualquier resultado positivo para HPV-AR, el tratamiento preferente según las directrices de 2012 sería repetir la citología a los 12 meses. Para las mujeres ≥ 30 años con un resultado citológico NILM ("negative for intraepithelial lesions or malignancy"), un resultado no válido para HPV16 o HPV18 y un resultado negativo para el genotipo restante se consideraría no válido para tomar decisiones de tratamiento basadas en el algoritmo de genotipado que remite inmediatamente a las mujeres con resultados positivos para HPV16 o HPV18 a una colposcopia. Sin embargo, bajo estas mismas circunstancias, los resultados positivos para otros HPV-AR serían válidos para la estrategia de tratamiento alternativa de aplazamiento de pacientes con resultados citológicos NILM y cualquier resultado positivo para HPV-AR, en la que se realiza un seguimiento a los 12 meses. Los resultados no válidos obtenidos mediante la prueba cobas® HPV para el cribado primario deben interpretarse tal como se indica a continuación para la toma de decisiones sobre el tratamiento:

Tabla 2B
Impacto de resultados de HPV no válidos

Resultado de la prueba cobas® HPV			Resultado para la determinación del tratamiento
POS, NEG o Invalid Other HR HPV	POS HPV16	NEG o Invalid HPV18	Válido
POS, NEG o Invalid Other HR HPV	POS HPV18	NEG o Invalid HPV16	Válido
POS o NEG Other HR HPV	Invalid HPV16	NEG HPV18	No válido
POS o NEG Other HR HPV	Invalid HPV18	NEG HPV16	No válido

LISTA DE AVISOS DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se indican avisos comunes para la prueba cobas® 4800 HPV que son relevantes para la interpretación de los resultados. Consulte la Asistencia al usuario del cobas® 4800 System para obtener una lista completa de los avisos.

Tabla 3
Lista de avisos para la prueba cobas® 4800 HPV

Código del aviso	Descripción	Acción recomendada
R20	El control positivo no es válido.	Los valores del control positivo no son válidos. 1. Repita toda la serie con reactivos nuevos. 2. Si el problema persiste, póngase en contacto con el servicio técnico de Roche.
R21	El control negativo no es válido.	Los valores del control negativo no son válidos. Para evitar la contaminación por arrastre, siga las buenas prácticas de laboratorio. 1. Repita toda la serie con reactivos nuevos. 2. Si el problema persiste, póngase en contacto con el servicio técnico de Roche.
X3	Error: se ha detectado un coágulo. No se ha procesado la muestra.	Asegúrese de que las muestras se hayan manipulado según la descripción del flujo de trabajo. 1. Compruebe que no haya coágulos en la muestra. 2. Vuelva a analizar la muestra.
X4	Error: se ha producido un error de pipeteo. No se ha procesado la muestra.	Lo más probable es que el volumen de muestra sea insuficiente o se haya producido un error mecánico durante el pipeteo. 1. Asegúrese de que haya volumen de muestra suficiente. 2. Compruebe que la placa de expulsión de puntas esté bien colocada. 3. Vuelva a analizar la muestra.

CONTROL DE CALIDAD

En cada serie se incluye un juego de controles positivos y negativos para la prueba **cobas**[®] HPV. Para todas las series, es necesario haber obtenido resultados válidos tanto para el control positivo como para el control negativo para que el programa **cobas**[®] 4800 muestre los resultados notificables de la prueba **cobas**[®] HPV de dicha serie.

Control positivo

El resultado del control HPV (+) debe tener el valor "Valid". Si los resultados obtenidos para el control HPV (+) son repetidamente no válidos, póngase en contacto con su oficina local de Roche para recibir asistencia técnica.

Control negativo

El control (-) debe tener el valor "Valid". Si los resultados obtenidos para el control (-) no son válidos de forma recurrente, póngase en contacto con su oficina local de Roche para recibir asistencia técnica.

PRECAUCIONES DURANTE EL PROCEDIMIENTO

1. Los contenedores primarios ThinPrep de 20 ml no deben colocarse directamente en el **cobas**[®] 4800 System para su procesamiento antes de realizar la citología desde el contenedor.
2. Como sucede con cualquier procedimiento analítico, resulta esencial aplicar una técnica adecuada de laboratorio para obtener un rendimiento correcto del ensayo. Debido a la elevada sensibilidad analítica de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos y las mezclas de amplificación.
3. manipule todas las muestras como si pudieran transmitir agentes infecciosos.
4. Para reducir el riesgo de obtener resultados negativos falsos, todas las muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ deben someterse a un tratamiento previo antes de realizar la prueba **cobas**[®] HPV.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

1. La prueba **cobas**[®] HPV detecta ADN de los genotipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Esta prueba no detecta ADN de genotipos del HPV de bajo riesgo (p. ej., 6, 11, 42, 43 o 44), ya que el análisis de dichos genotipos carece de utilidad clínica²⁴.
2. La prueba **cobas**[®] HPV para la detección de los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 del virus del papiloma humano no se recomienda para la determinación de presuntos abusos sexuales.
3. El rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV para el cribado primario (muestras recogidas en solución PreservCyt[®] y en fluido conservante SurePath™) se ha establecido únicamente cuando las mujeres que han obtenido resultados positivos para otros 12 HPV-AR presentan resultados citológicos extraídos del mismo vial citológico utilizado para realizar la prueba **cobas**[®] HPV.
4. No se ha establecido de forma adecuada el rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV con solución ThinPrep Pap Test PreservCyt[®] para personas vacunadas contra el HPV³⁵. El rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV con el fluido conservante SurePath™ se ha establecido para mujeres vacunadas ≥ 21 años como cribado para resultados citológicos ASCUS y ≥ 25 años para el cribado primario.
5. Analice solo el tipo de muestra indicado. La prueba **cobas**[®] HPV solamente se ha validado para su uso con muestras cervicales recogidas por personal médico mediante cepillo o espátula endocervical y conservadas en solución ThinPrep Pap Test PreservCyt[®] o mediante cepillo cervical y conservadas en fluido conservante SurePath™. El cepillo y la espátula endocervicales utilizados en los estudios de rendimiento fueron una espátula de plástico Pap Perfect[®] y un cepillo Cytobrush[®] Plus GT Gentle Touch. El cepillo cervical utilizado en los estudios de rendimiento clínico fue un cepillo Rovers[®] Cervex-Brush (Rovers Medical Devices BV).
5. No se pueden utilizar los sedimentos de las cubetas obtenidos tras el procesamiento en el procesador de portaobjetos BD PrepStain™ para la prueba **cobas**[®] HPV.
7. La detección de HPV de alto riesgo depende del número de copias presentes en la muestra, que puede verse afectado por el método de obtención de la muestra, los factores propios del paciente, la fase de infección y la presencia de sustancias interferentes.
8. La prevalencia de la infección por HPV en una población puede alterar el resultado. Los valores de predicción positivos disminuyen cuando las pruebas se realizan en poblaciones con una prevalencia baja o en pacientes sin riesgo de infección.
9. La infección por HPV no es indicativa de HSIL en la citología ni de CIN de alto grado subyacente, así como tampoco de un posible desarrollo de CIN2, CIN3 o cáncer. La mayoría de las mujeres infectadas por uno o más tipos de alto riesgo del HPV no llegan a desarrollar CIN2, CIN3 ni cáncer.
10. Un resultado negativo para HPV de alto riesgo no excluye la posibilidad de futuros resultados citológicos HSIL ni de lesiones CIN2, CIN3 o cáncer subyacentes, pero indica una baja probabilidad de CIN2, CIN3 o cáncer.
11. La amplificación y detección de la β -globina se incluye en la prueba **cobas**[®] HPV con objeto de diferenciar las muestras negativas para HPV de las que no presentan señal para HPV debido a un volumen de células insuficiente en la muestra. Todas las muestras negativas para HPV deben generar una señal para β -globina válida comprendida en un rango predefinido a fin de que el **cobas**[®] 4800 System las pueda identificar como muestras negativas válidas. El control de la β -globina no diferencia entre tipos celulares nucleados objetivo (cervicales) y no objetivo.
12. La obtención de resultados fiables depende de que la obtención, el transporte, el almacenamiento y el procesamiento de las muestras sean adecuados. Siga los procedimientos del boletín técnico y de la Asistencia al usuario del **cobas**[®] 4800 System.
13. La incorporación de la enzima AmpErase a la mezcla maestra **cobas**[®] 4800 HPV permite realizar una amplificación selectiva del ADN objetivo; no obstante, es imprescindible utilizar buenas prácticas de laboratorio y cumplir estrictamente los procedimientos especificados en este boletín técnico para evitar la contaminación de los reactivos.
14. El uso de este producto debe limitarse al personal con experiencia en el empleo de técnicas de PCR y la utilización del **cobas**[®] 4800 System.
15. El **cobas**[®] 4800 System incluye el **cobas x** 480 instrument y el **cobas z** 480 analyzer, además de la unidad de control. Esta es la única configuración que se ha validado para su uso con este producto. No debería utilizarse ningún otro equipo de preparación de muestras ni sistema de PCR con este producto.
16. Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra.
17. Tampoco se han evaluado los efectos de otras variables potenciales como la descarga vaginal, el uso de tampones, la ducha, etc., y las variables que afectan a la obtención de las muestras.
18. Aunque es poco probable, las mutaciones en las regiones muy conservadas del ADN genómico del virus del papiloma humano cubiertas por los cebadores y/o las sondas de la prueba **cobas**[®] HPV pueden causar errores en la detección del ADN vírico.
19. La presencia de inhibidores de la PCR puede dar lugar a resultados de falsos negativos o resultados no válidos.
20. Las muestras cervicales suelen mostrar niveles visiblemente detectables de sangre total en forma de coloración rosa o marrón claro. Estas muestras se procesan normalmente en el **cobas**[®] 4800 System. Si las concentraciones de sangre total superan el 1,5% (coloración rojo oscuro o marrón) en la solución PreservCyt[®] o el 2% en el fluido conservante SurePath™ antes del tratamiento con tampón de preparación de muestras **cobas**[®], existe la posibilidad de obtener un resultado negativo falso. El rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV no se ha validado con muestras tratadas con ácido acético glacial para la eliminación de glóbulos rojos. Si se aplica este proceso a las muestras antes de realizar la prueba para el HPV, los resultados de la prueba **cobas**[®] HPV quedarían invalidados.
21. La contaminación cruzada entre muestras puede causar resultados de falsos positivos. Según un estudio no clínico, la tasa de contaminación cruzada entre muestras de la prueba **cobas**[®] HPV en el **cobas**[®] 4800 System es del 0,71% tras analizar muestras positivas muy altas y negativas alternantes en varias series utilizando la solución PreservCyt[®] y el fluido conservante SurePath™. El estudio de contaminación cruzada realizado con fluido conservante SurePath™ también generó 11 muestras negativas con señal por encima del valor de corte clínico (7,7%; IC al 95%: del 3,9% al 13,4%) y todos estos resultados siguieron siendo negativos. En un estudio analítico realizado a partir de viales primarios de PreservCyt[®] postcitológicos, el porcentaje de muestras clínicas negativas con valores de Ct aumentó un 16,7% (IC al 95%: del 4,7% al 29,8%) cuando se procesaron después de las muestras clínicas recogidas en PreservCyt[®] positivas de moderadas a altas en el procesador ThinPrep T3000. Todos estos valores de Ct permanecieron por encima del valor de corte del ensayo y los resultados siguieron siendo negativos.
En el procesador T2000 no se observó ningún tipo de contaminación cruzada con las muestras recogidas en PreservCyt[®]. Se observó una tasa de contaminación cruzada del 1,4% con las muestras recogidas en SurePath™ en el sistema BD PrepMate.
22. El uso del humectante vaginal Replens[®] se ha relacionado con resultados falsos negativos.
23. El uso de productos de higiene vaginal RepHresh[®] se ha relacionado con resultados falsos negativos.

Resultados previstos para muestras recogidas en solución PreservCyt®

En el estudio participaron un total de 47.208 mujeres procedentes de 61 centros de obtención; las muestras cervicales se analizaron en 5 centros de análisis de EE.UU. De todas ellas, 46.887 (99,3%) cumplían las características para participar en el estudio. Las mujeres elegibles eran mujeres ≥ 21 años que habían firmado el consentimiento informado, satisfacían los criterios de inclusión/exclusión del estudio y no retiraron la autorización antes de someterse a alguno de los procedimientos del estudio.

La media de edad de las mujeres elegibles era de 39 años; de ellas, ~25% en el grupo de edad de 21 a 29, ~27% en el grupo de edad de 30 a 39 años y ~48% en el grupo de edad ≥ 40 años. En total, el 90,0% de las mujeres presentaba resultados citológicos NILM, mientras que el 4,1% presentaba resultados citológicos ASCUS.

Un total de 1.918 mujeres (población con ASCUS ≥ 21 años) fueron evaluables, es decir, mujeres con un resultado citológico ASCUS y resultados válidos para la prueba HPV-AR para uso exclusivo en investigación (IUO), la prueba IUO de genotipado del HPV y la prueba **cobas**® HPV.

Un total de 32.260 mujeres (población con NILM ≥ 30 años) fueron evaluables, es decir, mujeres ≥ 30 años con un resultado citológico NILM y también resultados válidos para la prueba HPV-AR para uso exclusivo en investigación (IUO), la prueba IUO de genotipado del HPV y la prueba **cobas**® HPV.

Un total de 40.944 mujeres (población de cribado primario ≥ 25 años) fueron evaluables, es decir, mujeres con un resultado válido para la citología y la prueba **cobas**® HPV.

La tabla 4 muestra la prevalencia del HPV de la prueba **cobas**® HPV por centros de análisis y poblaciones del estudio. La prevalencia general del HPV fue del 12,6% en todas las mujeres elegibles (≥ 21 años), del 31,9% en la población con ASCUS (≥ 21 años), del 6,7% en la población con NILM (≥ 30 años) y del 10,5% en la población de cribado primario (≥ 25 años).

Tabla 4
Resumen de la prevalencia del HPV de la prueba cobas® HPV por centros de análisis y poblaciones del estudio – Solución PreservCyt®

Centro de análisis	Prueba cobas® HPV: prevalencia del HPV			
	Todas las mujeres elegibles (≥ 21 años)	Población con ASCUS (≥ 21 años)	Población con NILM (≥ 30 años)	Población de cribado primario (≥ 25 años)
1	12,2% (1.578/12.966)	32,8% (165/503)	6,4% (572/8.925)	10,3% (1.163/11.332)
2	12,0% (1.020/8.500)	35,5% (99/279)	6,5% (395/6.041)	9,9% (753/7.570)
3	12,9% (834/6.456)	36,5% (74/203)	7,1% (309/4.370)	10,8% (600/5.560)
4	13,4% (1.084/8.115)	34,6% (106/306)	7,0% (387/5.539)	11,1% (783/7.082)
5	12,6% (1.336/10.564)	26,8% (168/627)	6,9% (507/7.385)	10,5% (984/9.400)
Global	12,6% (5.854/46.601)	31,9% (612/1.918)	6,7% (2.170/32.260)	10,5% (4.283/40.944)

La tabla 5 muestra la prevalencia del HPV según los resultados de la prueba **cobas**® HPV clasificados por edades y poblaciones del estudio. La prevalencia del HPV disminuyó con la edad en todas las poblaciones del estudio. En la población con ASCUS, la prevalencia del HPV se redujo de un 58,2% de los 21 a los 24 años a un 29,7% de los 30 a los 39, y se mantuvo relativamente constante en un 15-20% después de los 40 años de edad. En la población con NILM, la prevalencia del HPV fue de un 9,0% de los 30 a los 39 años y se mantuvo en ~5% en los casos de edades ≥ 40 años. En la población de cribado primario ≥ 25 años, la prevalencia del HPV se redujo de un 21,1% de los 25 a los 29 años a un 11,6% de los 30 a los 39, y se mantuvo relativamente constante en un 5-7% después de los 40 años de edad.

Tabla 5
Resumen de la prevalencia del HPV según los resultados de la prueba cobas® HPV clasificados por edades y poblaciones del estudio – Solución PreservCyt®

Grupo de edad (años)	Población con ASCUS (≥ 21 años)	Población con NILM (≥ 30 años)	Población de cribado primario (≥ 25 años)
	Positivo	Positivo	Positivo
21-24	58,2% (167/287)	N/A	N/A
25-29	49,6% (168/339)	N/A	21,1% (1.406/6.654)
30-39	29,7% (151/508)	9,0% (1.029/11.398)	11,6% (1.421/12.260)
40-49	15,0% (76/508)	5,7% (627/10.944)	7,1% (831/11.695)
50-59	19,3% (40/207)	5,3% (378/7.106)	6,3% (472/7.435)
60-69	17,3% (9/52)	4,9% (111/2.287)	5,3% (125/2.354)
≥ 70	5,9% (1/17)	4,8% (25/525)	5,1% (28/546)

Los resultados de la prueba **cobas**® HPV clasificados en cuatro grupos de edad se muestran en la tabla 6 para la población con ASCUS (≥ 21 años), en la tabla 7 para la población con NILM (≥ 30 años) y en la tabla 8 para la población de cribado primario (≥ 25 años). En todas las poblaciones, los resultados positivos para otros 12 HPV-AR fueron más frecuentes que los resultados positivos para HPV16 y HPV18, tanto de forma global como en cada uno de los grupos de edad. La prevalencia del HPV para cada categoría disminuyó con la edad en las tres poblaciones.

Tabla 6
Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV de cuatro categorías clasificados por grupos de edades de mujeres con ASCUS evaluables (≥ 21 años) – Solución PreservCyt®

Grupo de edad (años)	Resultado de la prueba cobas® HPV				Total
	HPV16 Positive	HPV18 Positive	Other 12 HPV HR Positive	Negative	
21-24	18,1% (52/287)	4,9% (14/287)	35,2% (101/287)	41,8% (120/287)	287
25-29	13,3% (45/339)	6,2% (21/339)	30,1% (102/339)	50,4% (171/339)	339
30-39	6,1% (31/508)	2,2% (11/508)	21,5% (109/508)	70,3% (357/508)	508
40-49	3,5% (18/508)	0,6% (3/508)	10,8% (55/508)	85,0% (432/508)	508
50-59	1,4% (3/207)	2,9% (6/207)	15,0% (31/207)	80,7% (167/207)	207
60-69	0,0% (0/52)	1,9% (1/52)	15,4% (8/52)	82,7% (43/52)	52
≥ 70	0,0% (0/17)	0,0% (0/17)	5,9% (1/17)	94,1% (16/17)	17

Nota: un resultado positivo para HPV16 implica un resultado positivo para HPV16, un resultado positivo o negativo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV-AR.

Un resultado positivo para HPV18 implica un resultado negativo para HPV16, un resultado positivo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV-AR.

Un resultado positivo para otros 12 HPV-AR implica un resultado negativo para HPV16, un resultado negativo para HPV18 y un resultado positivo para otros 12 HPV-AR.

Tabla 7
Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV de cuatro categorías clasificados por grupos de edades de mujeres con NILM evaluables (≥ 30 años) – Solución PreservCyt®

Grupo de edad (años)	Resultado de la prueba cobas® HPV				Total
	HPV16 Positive	HPV18 Positive	Other 12 HPV HR Positive	Negative	
30-39	1,6% (183/11.398)	0,7% (84/11.398)	6,7% (762/11.398)	91,0% (10.369/11.398)	11.398
40-49	0,7% (80/10.944)	0,4% (41/10.944)	4,6% (506/10.944)	94,3% (10.317/10.944)	10.944
50-59	0,6% (41/7.106)	0,4% (27/7.106)	4,4% (310/7.106)	94,7% (67,28/7.106)	7.106
60-69	0,7% (16/2.287)	0,2% (4/2.287)	4,0% (91/2.287)	95,1% (2.176/2.287)	2.287
≥ 70	0,8% (4/525)	0,2% (1/525)	3,8% (20/525)	95,2% (500/525)	525

Nota: un resultado positivo para HPV16 implica un resultado positivo para HPV16, un resultado positivo o negativo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV-AR.

Un resultado positivo para HPV18 implica un resultado negativo para HPV16, un resultado positivo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV-AR.

Un resultado positivo para otros 12 HPV-AR implica un resultado negativo para HPV16, un resultado negativo para HPV18 y un resultado positivo para otros 12 HPV-AR.

Tabla 8
Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV de cuatro categorías clasificados por grupos de edades de mujeres evaluables (≥ 25 años) – Solución PreservCyt®

Grupo de edad (años)	Resultado de la prueba cobas® HPV				Total
	HPV16 Positive	HPV18 Positive	Other 12 HPV HR Positive	Negative	
25-29	5,3% (355/6.654)	1,6% (109/6.654)	14,2% (942/6.654)	78,9% (5.248/6.654)	6654
30-39	2,3% (282/12.260)	1% (120/12.260)	8,3% (1019/12.260)	88,4% (10839/12.260)	12.260
40-49	1,1% (126/11.695)	0,5% (56/11.695)	5,5% (649/11.695)	92,9% (10.864/11.695)	11.695
50-59	0,8% (56/7.435)	0,5% (37/7.435)	5,1% (379/7.435)	93,7% (6.963/7.435)	7.435
60-69	0,8% (18/2.354)	0,2% (5/2.354)	4,3% (102/2.354)	94,7% (2.229/2.354)	2.354
≥ 70	0,7% (4/546)	0,4% (2/546)	4% (22/546)	94,9% (518/546)	546

Nota: un resultado positivo para HPV16 implica un resultado positivo para HPV16, un resultado positivo o negativo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV-AR.

Un resultado positivo para HPV18 implica un resultado negativo para HPV16, un resultado positivo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV-AR.

Un resultado positivo para otros 12 HPV-AR implica un resultado negativo para HPV16, un resultado negativo para HPV18 y un resultado positivo para otros 12 HPV-AR.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DEL ANÁLISIS DE MUESTRAS RECOGIDAS EN SOLUCIÓN PRESERVCYT®

Rendimiento clínico

Fase de referencia

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico (Estudio ATHENA) para evaluar el rendimiento de la prueba **cobas**® HPV como prueba de cribado para proceder a la clasificación de las mujeres con un resultado citológico ASCUS para la colposcopia, además de como prueba complementaria de la citología cervical como guía para las decisiones de gestión y también como un método de cribado primario de primera línea para la detección de cáncer cervical. El estudio comprende una primera fase de referencia y una fase de seguimiento de 3 años. Durante la fase de referencia, se solicitó la participación en el estudio a las mujeres ≥ 21 años que se sometían a un cribado rutinario de cáncer cervical. Se inscribieron un total de 47.208 mujeres desde mayo de 2008 hasta agosto de 2009 en 61 centros clínicos durante la fase de referencia. Después del consentimiento informado, se procedió a obtener la información demográfica y la historia ginecológica. Se obtuvieron dos muestras cervicales para la prueba del HPV y la citología líquida ThinPrep (LBC). La prueba del HPV se realizó con muestras alícuotadas previamente en viales secundarios antes de realizar el procesamiento citológico en cinco laboratorios diferentes. La prueba LBC se llevó a cabo en cuatro de los cinco laboratorios. Las muestras citológicas se clasificaron según los criterios del Sistema Bethesda de 2001. Se analizó una muestra cervical de cada participante en el estudio mediante la prueba **cobas**® HPV, la prueba para uso exclusivo en investigación (IUO) de HPV-AR y la prueba IUO de genotipado del HPV. Para el análisis con la prueba **cobas**® HPV, se almacenaron las primeras ~29.000 muestras obtenidas y se garantizó que estuvieran dentro del período ventana de estabilidad de la muestra en el momento del análisis. Las ~18.000 muestras restantes se analizaron prospectivamente (es decir, "en tiempo real") en los centros de análisis en el momento de la obtención de la muestra cervical. La segunda muestra obtenida de todas las participantes con resultados citológicos ASCUS se analizó con una prueba aprobada por la FDA según las instrucciones del fabricante³⁶.

Se recomendó a las mujeres ≥ 21 años de edad con un resultado citológico \geq ASCUS que se sometieran a una colposcopia. También se recomendó la colposcopia a todas las mujeres ≥ 25 años de edad con un resultado positivo para la prueba del ADN del HPV-AR (positivo con la prueba IUO del HPV-AR y/o la prueba IUO de genotipado del HPV), así como a un subconjunto de mujeres seleccionadas aleatoriamente (aproximadamente 1:35) con citología NILM (resultados negativos para lesiones intraepiteliales o malignidades)/resultados negativos para ADN del HPV-AR (tanto con la prueba IUO del HPV-AR como con la prueba IUO de genotipado del HPV). Para evitar el sesgo, se aplicó un procedimiento ciego tanto a las participantes en el estudio como a los especialistas en colposcopia a la hora de realizar todas las pruebas del HPV y de comunicar los resultados citológicos hasta después de la colposcopia. La colposcopia se realizó según el protocolo estándar que determina la realización de biopsias de todas las lesiones visibles; todas las pacientes para las que no se pudo visualizar una unión escamosa fueron sometidas a un legrado endocervical y se realizó una biopsia cervical aleatoria en caso de no observarse lesiones. Se evaluaron todas las biopsias según un panel de revisión de patologías centralizado (Central Pathology Review Panel, CPRP) formado por tres patólogos expertos; los resultados discordantes se asignaron de acuerdo con un protocolo predefinido. Para todos los análisis, el rendimiento clínico de la prueba **cobas**® HPV se determinó según los resultados histológicos del panel CPRP. Se realizaron los análisis para las mujeres con una histología \geq CIN2 y \geq CIN3 según el panel CPRP. Se descartaron del estudio las mujeres con un diagnóstico \geq CIN2 según el panel CPRP. Todas las mujeres a las que se les practicó una colposcopia y una biopsia, sin tener un diagnóstico \geq CIN2 según el panel CPRP, continuaron en la fase de seguimiento del estudio.

Fase de seguimiento

Todas las mujeres sin un diagnóstico histológico \geq CIN2 según el panel CPRP recibieron la oportunidad de participar en un estudio longitudinal de 3 años. Aproximadamente unas 8.000 mujeres elegibles decidieron participar en el estudio de seguimiento. Para ello, las mujeres realizaron visitas anuales en las que se les extrajo una muestra cervical para su examen mediante citología y la prueba de ADN del HPV (mediante la prueba **cobas**® HPV). A las mujeres que obtuvieron un resultado ASCUS se les recomendó someterse a una colposcopia. Las colposcopias y biopsias se realizaron según el estándar descrito más arriba. Todas las biopsias cervicales fueron examinadas por el panel CPRP. Las mujeres con un resultado \geq CIN2 según el panel CPRP tuvieron que abandonar el estudio, mientras que las mujeres con un resultado $<$ CIN2 según el panel CPRP pudieron continuar en el estudio con la visita anual de seguimiento. Para maximizar la detección de la enfermedad, se ofreció la realización de una colposcopia y un legrado endocervical (LEC) final a todas las mujeres en el tercer año.

Diseño del estudio para demostrar la sensibilidad y especificidad clínicas del cribado en pacientes con resultados citológicos ASCUS obtenidos con el procesador ThinPrep para determinar la necesidad de remisión a colposcopia

Se recomendó a las mujeres ≥ 21 años de edad con diagnóstico citológico \geq ASCUS que se sometieran a una colposcopia, independientemente de los resultados para la prueba del HPV. Se aplicó un procedimiento ciego tanto a las participantes en el estudio como a los especialistas en colposcopia a la hora de realizar todas las pruebas del HPV y de comunicar los resultados citológicos hasta después de la colposcopia. La colposcopia se llevó a cabo según el protocolo estándar y todas las biopsias fueron examinadas por el panel CPRP, tal como se describe más arriba. El rendimiento clínico de la prueba **cobas**® HPV se determinó a partir de los resultados histológicos de \geq CIN2 y \geq CIN3 según el panel CPRP.

Diseño del estudio para demostrar el rendimiento clínico de la prueba **cobas**® HPV con muestras recogidas en solución PreservCyt® como complemento de la citología cervical en mujeres ≥ 30 años

Se recomendó la realización de una colposcopia a todas las mujeres ≥ 30 años de edad con citología NILM (negativo para lesión intraepitelial o malignidad) y un resultado positivo para la prueba del ADN del HPV-AR (positivo para la prueba IUO del HPV-AR y/o la prueba IUO de genotipado del HPV), así como a un subconjunto de mujeres seleccionadas aleatoriamente (aproximadamente 1:35) con citología NILM/resultados negativos para la prueba del ADN del HPV-AR (tanto con la prueba IUO del HPV-AR como con la prueba IUO de genotipado del HPV). Los análisis se realizaron para las mujeres con un resultado histológico \geq CIN2 y \geq CIN3 según el panel CPRP.

Todas las mujeres ≥ 30 años de edad a las que se recomendó realizarse una colposcopia y que no obtuvieron resultados histológicos \geq CIN2 según el panel CPRP se consideraron aptas para la participación en el estudio longitudinal de 3 años sobre la prueba **cobas**® HPV. Se recomendó a todas las mujeres con una citología de seguimiento \geq ASCUS que se realizaran una colposcopia; tanto la colposcopia como las biopsias se llevaron a cabo según el estándar descrito más arriba. Se examinaron todas las biopsias cervicales según el panel CPRP y se descartaron del estudio las mujeres con resultados \geq CIN2. Todas las mujeres recibieron la opción de realizarse una colposcopia y un LEC al abandonar el estudio. Los objetivos de la fase de seguimiento del estudio consistían en determinar el riesgo a 3 años (tasas de incidencia acumuladas, TIA) de desarrollar \geq CIN2 y \geq CIN3 en mujeres ≥ 30 años de edad con citología NILM. El riesgo se calculó a partir del estado de referencia del HPV (determinado por el resultado de la prueba **cobas**® HPV) para: positivo y negativo para el ADN del HPV-AR y positivo para los genotipos 16 y/o 18, así como para otros 12 tipos de alto riesgo (AR). Al igual que con el estudio de referencia, la histología de \geq CIN2 y \geq CIN3 se determinó mediante el panel CPRP.

Diseño del estudio para demostrar el rendimiento clínico de la prueba **cobas**® HPV con muestras recogidas en solución PreservCyt® como prueba de cribado primario de primera línea para el cribado del cáncer cervical

Tal como se ha descrito anteriormente, se han evaluado los datos de referencia y seguimiento del estudio ATHENA de todas las mujeres evaluables de más de 25 años. El rendimiento clínico del indicativo del cribado primario para la prueba **cobas**® HPV se determinó a partir de los resultados histológicos de \geq CIN2 y \geq CIN3 según el panel CPRP y se comparó con el rendimiento independiente de la citología.

Características de rendimiento en la población con ASCUS en muestras recogidas en solución PreservCyt® (≥ 21 años)

De las 1.918 mujeres evaluables de la población con ASCUS, 1.610 completaron los procedimientos de la colposcopia. En la tabla 9 se presentan los resultados de la prueba **cobas**® HPV, clasificados como positivos o negativos a HPV-AR, junto con el diagnóstico CPRP. De un total de 1.578 mujeres con ASCUS y diagnóstico válido según el panel CPRP, 80 generaron un resultado \geq CIN2 (prevalencia del ~5,1%) y 46, un resultado \geq CIN3 (prevalencia del ~2,9%).

Tabla 9

Resultados de la prueba **cobas**® HPV y del diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado en la población con ASCUS (≥ 21 años) – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas ® HPV	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Total
	Indeterminado	Normal	CIN1	CIN2	\geq CIN3	
Positivo	13	351	91	29	43	527
Negativo	19	989	67	5	3	1.083
No válido	0	2	0	0	0	2
Total	32	1.342	158	34	46	1.612

Nota: los 32 resultados indeterminados según el panel CPRP responden a muestras de biopsia obtenidas fuera de la ventana de la visita del estudio o a muestras de biopsia no aptas para el diagnóstico. Estas muestras se descartaron del análisis, lo que representa un total de 1.578 resultados de biopsia válidos.

El porcentaje de resultados no válidos de la prueba **cobas**® HPV fue del 0,12% (2/1.612) con un IC al 95% comprendido entre el 0,03% y el 0,45%.

En la tabla 10 se muestra el rendimiento de la prueba **cobas**® HPV para la detección de enfermedades del tejido cervical de alto grado (\geq CIN2 y \geq CIN3). La sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección de la histología \geq CIN2 fueron del 90,0% (72/80) con un IC al 95% entre el 81,5% y el 94,8%) y del 70,5% ((1.056/1.498) con un IC al 95% entre el 68,1% y el 72,7%) respectivamente. El cociente de probabilidad positivo (CPP) se estimó en 3,1, lo que supone que un resultado positivo con la prueba **cobas**® HPV es 3,1 veces más probable en mujeres con \geq CIN2 que en mujeres con $<$ CIN2. El cociente de probabilidad negativo (CPN) se estimó en 0,1, lo que significa que un resultado negativo con la prueba **cobas**® HPV es 10 (1/0,1) veces más probable en mujeres con un diagnóstico $<$ CIN2 que en mujeres con un diagnóstico \geq CIN2.

La sensibilidad y especificidad de la prueba **cobas**[®] HPV para la detección de la histología \geq CIN3 fue del 93,5% ((43/46) con un IC al 95% entre el 82,5% y el 97,8%) y del 69,3% ((1.061/1.532) con un IC al 95% entre el 66,9% y el 71,5%), respectivamente.

Tabla 10
Rendimiento de la prueba cobas[®] HPV para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población con ASCUS (\geq 21 años) – Solución PreservCyt[®]

Rendimiento	Diagnóstico según el panel CPRP \geq CIN2		Diagnóstico según el panel CPRP \geq CIN3	
	Punto de estimación	IC al 95%	Punto de estimación	IC al 95%
Sensibilidad (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)	93,5 (43/46)	(82,5, 97,8)
Especificidad (%)	70,5 (1.056 /1.498)	(68,1, 72,7)	69,3 (1.061/1.532)	(66,9, 71,5)
CPP	3,1 (72/80) (442/1.498)	(2,7, 3,4)	3,0 (43/46) (471/1.532)	(2,7, 3,4)
CPN	0,1 (8/80) (1.056/1.498)	(0,1, 0,3)	0,1 (3/46) (1.061/1.532)	(0,0, 0,3)
VPP (%)	14,0 (72/514)	(12,8, 15,3)	8,4 (43/514)	(7,6, 9,2)
VPN (%)	99,2 (1.056/1.064)	(98,6, 99,6)	99,7 (1.061/1.064)	(99,2, 99,9)
Prevalencia (%)	5,1 (80/1.578)	(4,1, 6,3)	2,9 (46/1.578)	(2,2, 3,9)

Nota: VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo
CPP = cociente de probabilidad positivo; CPN = cociente de probabilidad negativo

En la tabla 11 se presenta el rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV para la detección de enfermedades del tejido cervical de alto grado (\geq CIN2 y \geq CIN3) y el rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA.

La sensibilidad para la detección de la histología \geq CIN2 fue del 90,0% ((72/80) con un IC al 95% entre el 81,5% y el 94,8%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 87,2% ((68/78) con un IC al 95% entre el 78,0% y el 92,9%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad para la detección de la histología \geq CIN2 fue del 70,5% ((1.056/1.498) con un IC al 95% entre el 68,1% y el 72,7%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 71,1% ((1.056/1.495) con un IC al 95% entre el 68,8% y el 73,4%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

La sensibilidad para la detección de la histología \geq CIN3 fue del 93,5% ((43/46) con un IC al 95% entre el 82,5% y el 97,8%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 91,3% ((42/46) con un IC al 95% entre el 79,7% y el 96,6%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad para la detección de la histología \geq CIN3 fue del 69,3% ((1.053/1.517) con un IC al 95% entre el 66,9% y el 71,5%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 70,0% ((1.062/1.517) con un IC al 95% entre el 67,7% y el 72,3%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Tabla 11
Comparación del rendimiento de la prueba cobas[®] HPV y la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población con ASCUS – Solución PreservCyt[®]

Rendimiento	Prueba cobas [®] HPV en solución PreservCyt [®]		Prueba del HPV aprobada por la FDA	
	Punto de estimación	IC al 95%	Punto de estimación	IC al 95%
\geq CIN2				
Sensibilidad (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)	87,2 (68/78) ¹	(78,0, 92,9)
Especificidad (%)	70,5 (1.056/1.498)	(68,1, 72,7)	71,1 (1.056/1.485) ²	(68,8, 73,4)
VPP (%)	14,0 (72/514)	(12,8, 15,3)	13,7 (68/497)	(12,4, 15,1)
VPN (%)	99,2 (1.056/1.064)	(98,6, 99,6)	99,1 (1.056/1.066)	(98,3, 99,5)
Prevalencia (%)	5,1 (80/1578)	(4,1, 6,3)	5,0 (78/1563)	(4,0, 6,2)
\geq CIN3				
Sensibilidad (%)	93,5 (43/46)	(82,5, 97,8)	91,3 (42/46)	(79,7, 96,6)
Especificidad (%)	69,3 (1.053/1.517)	(66,9, 71,5)	70,0 (1.062/1.517)	(67,7, 72,3)
VPP (%)	8,4 (43/514)	(7,6, 9,2)	8,5 (42/497)	(7,6, 9,4)
VPN (%)	99,7 (1.061/1.064)	(99,2, 99,9)	99,6 (1.062/1.066)	(99,0, 99,9)
Prevalencia (%)	2,9 (43/1578)	(2,2, 3,9)	3,0 (46/1563)	(2,2, 3,9)

¹ No se pudieron determinar los resultados de dos mujeres con un diagnóstico \geq CIN2 con la prueba del HPV aprobada por la FDA debido a un volumen insuficiente provocado por la repetición de las pruebas.
² No se pudieron determinar los resultados de trece mujeres con un diagnóstico $<$ CIN2 con la prueba del HPV aprobada por la FDA debido a un volumen insuficiente provocado por la repetición de las pruebas.

En la tabla 12 se presenta el rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 por grupos de edad. La sensibilidad de la prueba **cobas**[®] HPV para la detección de la histología \geq CIN2 fue del 93,3% ((42/45) con un IC al 95% entre el 82,1% y el 97,7%) para el grupo de edad 21-29 años, del 100% ((20/20) con un IC al 95% entre el 83,9% y el 100%) para el grupo de edad 30-39 años y del 66,7% ((10/15) con un IC al 95% entre el 41,7% y el 84,8%) para el grupo de edad \geq 40 años. La especificidad de la prueba fue superior en las mujeres \geq 40 años, con una estimación del 85,0% (IC al 95% entre el 82,0% y el 87,6%).

La sensibilidad para la detección de \geq CIN3 fue del 100% ((24/24) con un IC al 95% entre el 86,2% y el 100%) para el grupo de edad 21-29 años, del 100% ((11/11) con un IC al 95% entre el 74,1% y el 100%) para el grupo de edad 30-39 años y del 72,7% ((8/11) con un IC al 95% entre el 43,4% y el 90,3%) para el grupo de edad \geq 40 años. La especificidad de la prueba fue superior en las mujeres \geq 40 años, con una estimación del 84,8% ((535/631) con un IC al 95% entre el 81,8% y el 87,4%).

La tabla 13 muestra el rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 por grupos de edad.

Tabla 12
Rendimiento de la prueba cobas® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población con ASCUS por grupos de edad – Solución PreservCyt®

Rendimiento	21-29 años	30-39 años	≥ 40 años
N	514	422	642
≥ CIN2			
Sensibilidad (%)	93,3 (42/45)	100,0 (20/20)	66,7 (10/15)
IC al 95% (%)	(82,1, 97,7)	(83,9, 100,0)	(41,7, 84,8)
Especificidad (%)	49,7 (233/469)	72,1 (290/402)	85,0 (533/627)
IC al 95% (%)	(45,2, 54,2)	(67,6, 76,3)	(82,0, 87,6)
VPP (%)	15,1 (42/278)	15,2 (20/132)	9,6 (10/104)
IC al 95% (%)	(13,6, 16,7)	(13,1, 17,5)	(6,6, 13,7)
VPN (%)	98,7 (233/236)	100,0 (290/290)	99,1 (533/538)
IC al 95% (%)	(96,3, 99,6)	(97,4, 100,0)	(98,1, 99,5)
≥ Prevalencia de CIN2	8,8% (45/514)	4,7% (20/422)	2,3% (15/642)
IC al 95% (%)	(6,6, 11,5)	(3,1, 7,2)	(1,4, 3,8)
≥ CIN3			
Sensibilidad (%)	100,0 (24/24)	100,0 (11/11)	72,7 (8/11)
IC al 95% (%)	(86,2, 100,0)	(74,1, 100,0)	(43,4, 90,3)
Especificidad (%)	48,2 (236/490)	70,6 (290/411)	84,8 (535/631)
IC al 95% (%)	(43,8, 52,6)	(66,0, 74,8)	(81,8, 87,4)
VPP (%)	8,6 (24/278)	8,3 (11/132)	7,7 (8/104)
IC al 95% (%)	(7,9, 9,5)	(7,0, 9,9)	(5,3, 11,1)
VPN (%)	100,0 (236/236)	100,0 (290/290)	99,4 (535/538)
IC al 95% (%)	(96,8, 100,0)	(97,5, 100,0)	(98,5, 99,8)
≥ Prevalencia de CIN3	4,7% (24/514)	2,6% (11/422)	1,7% (11/642)

Tabla 13
Rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en población con ASCUS por grupos de edad – Solución PreservCyt®

Rendimiento	21-29 años	30-39 años	≥ 40 años
N	506	417	640
≥ CIN2			
Sensibilidad (%)	88,4 (38/43)	100,0 (20/20)	66,7 (10/15)
IC al 95% (%)	(75,5, 94,9)	(83,9, 100,0)	(41,7, 84,8)
Especificidad (%)	50,1 (232/463)	73,6 (292/397)	85,1 (532/625)
IC al 95% (%)	(45,6, 54,6)	(69,0, 77,6)	(82,1, 87,7)
VPP (%)	14,1 (38/269)	16,0 (20/125)	9,7 (10/103)
IC al 95% (%)	(12,5, 15,9)	(13,8, 18,5)	(6,7, 13,9)
VPN (%)	97,9 (232/237)	100,0 (292/292)	99,1 (532/537)
IC al 95% (%)	(95,3, 99,1)	(97,4, 100,0)	(98,1, 99,5)
≥ Prevalencia de CIN2	8,5% (43/506)	4,8% (20/417)	2,3% (15/640)
IC al 95% (%)	(6,4, 11,3)	(3,1, 7,3)	(1,4, 3,8)
≥ CIN3			
Sensibilidad (%)	95,8 (23/24)	100,0 (11/11)	72,7 (8/11)
IC al 95% (%)	(79,8, 99,3)	(74,1, 100,0)	(43,4, 90,3)
Especificidad (%)	49,0 (236/482)	71,9 (292/406)	84,9 (534/629)
IC al 95% (%)	(44,5, 53,4)	(67,4, 76,1)	(81,9, 87,5)
VPP (%)	8,6 (23/269)	8,8 (11/125)	7,8 (8/103)
IC al 95% (%)	(7,7, 9,5)	(7,3, 10,5)	(5,3, 11,2)
VPN (%)	99,6 (236/237)	100,0 (292/292)	99,4 (534/537)
IC al 95% (%)	(97,2, 99,9)	(97,5, 100,0)	(98,5, 99,8)
≥ Prevalencia de CIN3	4,7% (24/506)	2,6% (11/417)	1,7% (11/640)
IC al 95% (%)	(3,2, 7,0)	(1,5, 4,7)	(1,0, 3,1)

Población con ASCUS (≥ 21 años) en muestras recoigidas en solución PreservCyt® – Cocientes de probabilidad y estimaciones de riesgo

La tabla 14 presenta los cocientes de probabilidad (CP), el riesgo de enfermedad (≥ CIN2 y ≥ CIN3) y los IC al 95% correspondientes para los resultados de la prueba **cobas® HPV** (positivo para HPV 16/18 de AR y otros 12 genotipos AR y negativo para HPV-AR) obtenidos para la población con ASCUS (≥ 21 años).

Para la histología ≥ CIN2, la estimación del CP del resultado positivo para HPV16/18 fue del 6,1, lo que significa que un resultado positivo para HPV16/18 es 6,1 veces más probable en una mujer con la enfermedad (≥ CIN2) que en una mujer sin la enfermedad (< CIN2). El riesgo de desarrollar ≥ CIN2 en una mujer con ASCUS y un resultado positivo para HPV16/18 fue del 24,4%. Los CP del resultado positivo para otros 12 genotipos del HPV-AR fueron 1,8. Ambos CP fueron significativamente mayores que 1.

La estimación del CP de un resultado negativo de la prueba **cobas® HPV** fue 0,1, lo que supone que un resultado negativo es 10 veces más probable en una mujer sin enfermedad (< CIN2) que en una mujer con enfermedad (≥ CIN2).

El riesgo de enfermedad (≥ CIN2) es la posibilidad/probabilidad de desarrollar la enfermedad en función del resultado obtenido para la prueba del HPV. El riesgo de padecer la enfermedad (≥ CIN2) fue de 5,1% en la población con ASCUS, independientemente del resultado de la prueba del HPV (prevalencia = 5,1%). El riesgo de enfermedad se vio considerablemente incrementado para los resultados positivos para HPV16/18 y positivos para otros 12 HPV-AR, y significativamente reducido para los resultados negativos para HPV-AR.

Por lo que respecta a la histología ≥ CIN3, los dos CP de los resultados positivos para HPV16/18 y para otros 12 HPV-AR fueron estadística y significativamente mayores que 1, mientras que el CP de los resultados negativos para el HPV fue estadística y significativamente menor que 1.

El riesgo de enfermedad (≥ CIN3) fue del 2,9% para la población con ASCUS (consulte la tabla 14). El riesgo de ≥ CIN3 se vio considerablemente incrementado para los resultados positivos para HPV16/18 y positivos para otros 12 HPV-AR, y significativamente reducido para los resultados negativos para HPV.

Tabla 14
Cocientes de probabilidad y riesgo de enfermedad por resultado de la prueba cobas® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población con ASCUS – Solución PreservCyt®

Criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas® HPV	Cociente de probabilidad (IC al 95%)	Riesgo de enfermedad (%) según el resultado de la prueba (IC al 95%)
≥ CIN2	HPV16/18 Positive	6,1 (4,7, 7,9)	24,4 (20,1, 29,7)
	Other 12 HPV HR Positive	1,8 (1,3, 2,4)	8,6 (6,6, 11,6)
	HPV Negative	0,1 (0,1, 0,2)	0,8 (0,3, 1,0)
	Prevalencia		5,1%
≥ CIN3	HPV16/18 Positive	6,3 (4,8, 8,3)	15,9 (12,5, 20,0)
	Other 12 HPV HR Positive -AR	1,5 (1,0, 2,3)	4,4 (2,9, 6,5)
	HPV Negative	0,1 (0,0, 0,3)	0,3 (0,1, 0,9)
	Prevalencia		2,9%

Población con ASCUS (≥ 21 años) en muestras recoigidas en solución PreservCyt® – Estimaciones de riesgo absoluto y relativo

En la tabla 15 se presenta el diagnóstico CPRP para todos los resultados posibles de la prueba **cobas® HPV** en la población con ASCUS.

Tabla 15
Resumen del resultado de la prueba cobas® HPV y del diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado en la población con ASCUS (≥ 21 años) – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Total
	Indeterminado	Negativo	CIN1	CIN2	≥ CIN3	
Other HR HPV NEG, HPV16 NEG, HPV18 NEG	19	989	67	5	3	1.083
Other HR HPV NEG, HPV16 NEG, HPV18 POS	1	21	3	0	1	26
Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 NEG	0	40	8	13	12	73
Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 POS	0	5	0	0	1	6
Other HR HPV POS, HPV16 NEG, HPV18 NEG	9	246	63	14	15	347
Other HR HPV POS, HPV16 NEG, HPV18 POS	2	12	8	0	1	23
Other HR HPV POS, HPV16 POS, HPV18 NEG	1	25	9	2	12	49
Other HR HPV POS, HPV16 POS, HPV18 POS	0	2	0	0	1	3
Invalid	0	2	0	0	0	0
Global	32	1.342	158	34	46	1.612

Nota 1: los resultados indeterminados incluyen las muestras de biopsia no aptas para el diagnóstico y las muestras obtenidas fuera del período ventana de la visita del estudio.

Nota 2: ninguna de las mujeres de la población con ASCUS recibió un diagnóstico CPRP > CIN3.

En la tabla 16 se presenta el diagnóstico CPRP y el riesgo absoluto de enfermedad (≥ CIN2 y ≥ CIN3) para cada resultado de la prueba **cobas® HPV**. Un resultado positivo para HPV16/18 representa el riesgo absoluto más alto tanto para ≥ CIN2 como para ≥ CIN3. En términos generales, los riesgos absolutos para ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fueron superiores en mujeres con algún resultado positivo para HPV, resultados positivos para HPV16/18 o resultados positivos para otros 12 HPV-AR que en mujeres con un resultado negativo para HPV.

Tabla 16
Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado y riesgo absoluto de \geq CIN2 y \geq CIN3 para los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con ASCUS (\geq 21 años) – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas® HPV	Total	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Riesgo absoluto para \geq CIN2 (%)	Riesgo absoluto para \geq CIN3 (%)
		Indeterminado	Normal	CIN1	CIN2	\geq CIN3		
HPV Positivo	527	13	351	91	29	43	14,0 (72/514)	8,4 (43/514)
HPV16 Positivo y/o HPV18 Positivo	180	4	105	28	15	28	24,4 (43/176)	15,9 (28/176)
HPV16 Positivo	131	1	72	17	15	26	31,5 (41/130)	20,0 (26/130)
HPV18 Positivo	49	3	33	11	0	2	4,4 (2/46)	4,3 (2/46)
Other 12 HPV HR Positivo	347	9	246	63	14	15	8,6 (29/338)	4,3 (15/338)
HPV Negativo	1.083	19	989	67	5	3	0,8 (8/1.064)	0,3 (3/1.064)

Nota 1: los resultados indeterminados incluyen las muestras de biopsia no aptas para el diagnóstico y las muestras obtenidas fuera del período ventana de la visita del estudio.

Nota 2: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para otros 12 genotipos de alto riesgo.

Nota 3: el resultado positivo para otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

La tabla 17 muestra el riesgo relativo (RR) de la enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) calculado para las mujeres con los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV, tanto por RR como por sus correspondientes IC al 95%. Los RR estimados de \geq CIN2 y \geq CIN3 para mujeres con resultados positivos frente a resultados negativos para la prueba cobas® HPV fueron de 18,6 (IC al 95% entre el 9,0 y el 38,4) y de 29,7 (IC al 95% entre el 9,2 y el 95,2), respectivamente, lo que significa que las mujeres con un resultado positivo tienen 18,6 veces más probabilidades de una histología \geq CIN2 y 29,7 veces más probabilidades de una histología \geq CIN3 que las mujeres con un resultado negativo para la prueba.

Del mismo modo, las mujeres con resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 con la prueba cobas® HPV presentaron más probabilidades de desarrollar \geq CIN2 que las mujeres con (a) un resultado positivo para otros 12 tipos de HPV-AR o (b) un resultado negativo. Las mujeres con un resultado positivo para otros 12 tipos de HPV-AR presentaron una probabilidad significativamente mayor de desarrollar \geq CIN2 que las mujeres con un resultado negativo. Se obtuvieron resultados similares para la histología \geq CIN3.

Tabla 17
Riesgos relativos para \geq CIN2 y \geq CIN3 para los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con ASCUS (\geq 21 años) – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico CPRP \geq CIN2		Diagnóstico CPRP \geq CIN3	
	Riesgo relativo	IC al 95%	Riesgo relativo	IC al 95%
Positivo frente a Negativo para HPV	18,6	(9,0, 38,4)	29,7	(9,2, 95,2)
Positivo frente a Negativo para HPV16/18	32,5	(15,5, 69,7)	56,4	(17,3, 183,6)
Positivo para HPV16/18 frente a Positivo para otros 12 HPV-AR	2,8	(1,8, 4,4)	3,6	(2,0, 6,5)
Positivo frente a Negativo para otros 12 HPV-AR	11,4	(5,3, 24,7)	15,7	(4,6, 54,0)
Prevalencia	5,1%		2,9%	

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para otros 12 genotipos de alto riesgo.

Nota 2: el resultado positivo para otros 12 HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para otros 12 genotipos de alto riesgo y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

La tabla 18 muestra el riesgo relativo de la enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) por grupos de edad calculado a partir de mujeres con diferentes resultados para la prueba cobas® HPV. Los RR de todas las comparativas fueron significativamente mayores que 1 para la histología \geq CIN2, excepto para el resultado Positivo para HPV16/18 frente a Positivo para otros 12 HPV-AR en mujeres \geq 40 años.

Tabla 18
Riesgos relativos de \geq CIN2 y \geq CIN3 para cada resultado de la prueba cobas® HPV clasificados por edad de la población con ASCUS – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas® HPV	Grupo de edad (años)		
	21-29	30-39	\geq 40
Riesgo relativo para \geq CIN2 (IC al 95%)			
Positivo frente a Negativo	11,9 (3,7, 37,9)	87,9 (5,4, 1443,3)*	10,3 (3,6, 29,6)
Positivo frente a Negativo para HPV16/18	20,4 (6,3, 65,4)	163,6 (9,8, 2729,1)*	12,9 (3,3, 51,0)
Positivo para HPV16 /18 frente a Positivo para otros 12 HPV-AR	3,3 (1,8, 6,1)	2,9 (1,3, 6,5)	1,4 (0,4, 4,8)
Positivo frente a Negativo para otros 12 HPV-AR	6,2 (1,8, 21,3)	56,1 (3,3, 959,0)*	9,5 (3,1, 29,3)
Prevalencia	8,8%	4,7%	2,3%
Riesgo relativo para \geq CIN3 (IC al 95%)			
Positivo frente a Negativo	40,7 (2,5, 666,9)*	48,3 (2,9, 816,3)*	13,8 (3,7, 51,1)
Positivo frente a Negativo para HPV16/18	80,1 (4,9, 1315,5)*	89,2 (5,1, 1566,9)*	21,5 (4,6, 101,3)
Positivo para HPV16 /18 frente a Positivo para otros 12 HPV-AR	5,6 (2,2, 14,6)	2,9 (0,9, 8,8)	1,9 (0,5, 7,4)
Positivo frente a Negativo para otros 12 HPV-AR	14,2 (0,8, 258,5)*	31,2 (1,7, 565,4)*	11,4 (2,8, 46,6)
Prevalencia	4,7	2,6	1,7

* Se añadió 0,5 a una celda con frecuencia cero en los grupos de edad 21-29 y 30-39 años, así como para el resultado negativo para HPV.

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para otros 12 genotipos de alto riesgo del HPV.

Nota 2: el resultado positivo para otros 12 HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para otros 12 genotipos de alto riesgo y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

Población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt®

Se comparó el riesgo de enfermedad en la población con NILM (≥ 30 años) entre mujeres con un resultado positivo para la prueba **cobas®** HPV y mujeres con un resultado negativo para la prueba **cobas®** HPV. Se seleccionaron todas las mujeres de esta población con un resultado positivo para la prueba IUO del HPV-AR o la prueba IUO de genotipado del HPV para proseguir con una colposcopia. También se seleccionó aleatoriamente un subconjunto de mujeres (1 de 35) con un resultado negativo para las dos pruebas IUO del HPV. Para comparar los riesgos de desarrollar una enfermedad del tejido cervical de alto grado (\geq CIN2 o \geq CIN3) entre los grupos de mujeres con resultados positivos frente a negativos para la prueba **cobas®** HPV, se aplicó un ajuste de verificación diagnóstica a fin de tener en cuenta la diferente tasa de selección de estos grupos. Para ello se calculó el número probable de casos de enfermedad que se hubieran detectado si todas las mujeres de un determinado subgrupo se hubieran sometido a una colposcopia.

En la tabla 19 se presenta el diagnóstico CPRP para todos los resultados posibles de la prueba **cobas®** HPV en la población con NILM (≥ 30 años).

Tabla 19

Resumen del resultado de la prueba cobas® HPV y el diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado en la población con NILM (≥ 30 años) – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Total
	Indeterminado	Negativo	CIN1	CIN2	\geq CIN3	
Other HR HPV NEG, HPV16 NEG, HPV18 NEG	63	2.391	101	14	8	2.577
Other HR HPV NEG, HPV16 NEG, HPV18 POS	2	78	7	2	6	95
Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 NEG	6	147	13	3	24	193
Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 POS	0	1	0	0	1	2
Other HR HPV POS, HPV16 NEG, HPV18 NEG	41	1.199	96	30	34	1.400
Other HR HPV POS, HPV16 NEG, HPV18 POS	0	27	4	0	1	32
Other HR HPV POS, HPV16 POS, HPV18 NEG	1	51	8	2	6	68
Other HR HPV POS, HPV16 POS, HPV18 POS	0	4	0	0	0	4
Global	113	3.898	229	51	80	4.371

Nota 1: los resultados indeterminados incluyen las muestras de biopsia no aptas para el diagnóstico y las muestras obtenidas fuera del período ventana de la visita del estudio.

Nota 2: de las 80 mujeres \geq CIN3, 75 desarrollaron CIN3 y 5 AIS.

En la tabla 20 se presenta el diagnóstico CPRP y la estimación bruta del riesgo absoluto de enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) para cada resultado de la prueba **cobas®** HPV. El resultado positivo para HPV16 presentó el riesgo absoluto bruto más alto tanto para \geq CIN2 como para \geq CIN3. En términos generales, los riesgos absolutos brutos para \geq CIN2 y \geq CIN3 fueron superiores en mujeres con algún resultado positivo para HPV que en mujeres con un resultado negativo para HPV.

Tabla 20

Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado y los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con NILM (≥ 30 años) – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas® HPV	Total	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Riesgo absoluto bruto para \geq CIN2 (%)	Riesgo absoluto bruto para \geq CIN3 (%)
		Indeterminado	Normal	CIN1	CIN2	\geq CIN3		
HPV Positive	1794	50	1507	128	37	72	6,3 (109/1.744)	4,1 (72/1.744)
HPV16 Positive y/o HPV18 Positive	394	9	308	32	7	38	11,7 (45/385)	9,9 (38/385)
HPV16 Positive	267	7	203	21	5	31	13,8 (36/260)	11,9 (31/260)
HPV18 Positive	127	2	105	11	2	7	7,2 (9/125)	5,6 (7/125)
Other 12 HPV HR Positive	1400	41	1199	96	30	34	4,7 (64/1.359)	2,5 (34/1.359)
HPV Negative	2577	63	2391	101	14	8	0,9 (22/2.514)	0,3 (8/2.514)

Nota 1: los resultados indeterminados incluyen las muestras de biopsia no aptas para el diagnóstico y las muestras obtenidas fuera del período ventana de la visita del estudio.

Nota 2: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para otros 12 genotipos de alto riesgo.

Nota 3: el resultado positivo para otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

Las mujeres de los diferentes subgrupos se clasifican tal como se muestra en la tabla 21. Los resultados combinados de las dos pruebas IUO del HPV se consideran positivos cuando alguno de los dos resultados es positivo. Los resultados combinados se consideran negativos cuando ambos resultados son negativos.

Tabla 21

Clasificación de las mujeres con NILM evaluables (≥ 30 años) según el resultado de la prueba cobas® HPV, el estado de la enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) y el estado de verificación de la enfermedad – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas® HPV	Resultados combinados de las dos pruebas IUO del HPV	N.º total de mujeres	Estado verificado de la enfermedad: \geq CIN2		Estado verificado de la enfermedad: \geq CIN3		N.º de mujeres con estado desconocido de la enfermedad (sin verificar)
			N.º de mujeres enfermas (\geq CIN2)	N.º de mujeres no enfermas (< CIN2)	N.º de mujeres enfermas (\geq CIN3)	N.º de mujeres no enfermas (< CIN3)	
HPV16/18 Positive	Positivo	470	45	339	38	346	86
	Negativo	11	0	1	0	1	10
Other 12 HPV HR Positive	Positivo	1.634	64	1.292	34	1.322	278
	Negativo	55	0	3	0	3	52
Negativo	Positivo	2.187	16	1.774	6	1.784	397
	Negativo	27.903	6	718	2	722	27.179
Total		32.260	131	4.127	80	4.178	28.002

Población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt® - Evaluación del rendimiento

Las estimaciones de la sensibilidad y especificidad de la población con NILM (≥ 30 años), junto con los índices IC al 95% para HPV de AR positivo frente a HPV de AR negativo, se presentan en la tabla 22 (resultados sin ajustar) y en la tabla 23 (resultados ajustados para la verificación diagnóstica).

La sensibilidad y especificidad no ajustadas de la prueba para la histología \geq CIN2 fueron del 83,2% (109/131) con un IC al 95% comprendido entre el 75,9% y el 88,6% y del 60,4% (2.492/4.127) con un IC al 95% comprendido entre el 58,9% y el 61,9%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad no ajustadas de la prueba cobas® HPV para la detección de la histología \geq CIN3 fueron del 90,0% (72/80) con un IC al 95% comprendido entre el 81,5% y el 94,8% y del 60,0% (2.506/4.178) con un IC al 95% comprendido entre el 58,5% y el 61,5%, respectivamente.

Las sensibilidades ajustadas para verificación diagnóstica de la histología \geq CIN2 y \geq CIN3 fueron del 34,5% (con un IC al 95% comprendido entre el 22,1% y el 61,4%) y del 51,2% (con un IC al 95% comprendido entre el 29,3% y el 94,4%), respectivamente. Las especificidades ajustadas para verificación diagnóstica para la histología \geq CIN2 y \geq CIN3 fueron del 93,6% (con un IC al 95% comprendido entre el 93,3% y el 93,9%) y del 93,5% (con un IC al 95% comprendido entre el 93,2% y el 93,8%), respectivamente.

Tabla 22
Rendimiento de la prueba cobas® HPV en la población con NILM (≥ 30 años) (estimaciones no ajustadas) - Solución PreservCyt®

Criterio de valoración de la enfermedad	Rendimiento	Estimación	IC al 95%
\geq CIN2	Sensibilidad (%)	83,2 (109/131)	(75,9, 88,6)
	Especificidad (%)	60,4 (2.492/4.127)	(58,9, 61,9)
	VPP (%)	6,3 (109/1.744)	(5,8, 6,8)
	VPN (%)	99,1 (2.492/2.514)	(98,7, 99,4)
	Prevalencia (%)	3,1 (131/4.258)	(2,6, 3,6)
\geq CIN3	Sensibilidad (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)
	Especificidad (%)	60,0 (2.506/4.178)	(58,5, 61,5)
	VPP (%)	4,1 (72/1.744)	(3,8, 4,5)
	VPN (%)	99,7 (2.506/2.514)	(99,4, 99,8)
	Prevalencia (%)	1,9 (80/4.258)	(1,5, 2,3)

Tabla 23
Rendimiento de la prueba cobas® HPV en la población con NILM (≥ 30 años) (estimaciones ajustadas para verificación diagnóstica)

Criterio de valoración de la enfermedad	Rendimiento	Estimación e IC al 95%
\geq CIN2	Sensibilidad (%)	34,5 (22,1, 61,4)
	Especificidad (%)	93,6 (93,3, 93,9)
	VPP (%)	6,1 (4,9, 7,2)
	VPN (%)	99,2 (98,5, 99,7)
	Prevalencia (%)	1,2 (0,6, 1,8)
\geq CIN3	Sensibilidad (%)	51,2 (29,3, 94,4)
	Especificidad (%)	93,5 (93,2, 93,8)
	VPP (%)	4,1 (3,1, 5,0)
	VPN (%)	99,7 (99,3, 100,0)
	Prevalencia (%)	0,5 (0,3, 0,9)

Población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt® - Cocientes de probabilidad

En la tabla 24 se presentan las estimaciones no ajustadas de los cocientes de probabilidad, junto con los IC al 95%, para los resultados positivos para HPV-AR 16/18, otros 12 genotipos AR y los resultados negativos para HPV-AR en la población con NILM (≥ 30 años). En la tabla 25 se muestran las estimaciones ajustadas para la verificación diagnóstica (VBA). Para \geq CIN3, los resultados positivos para HPV16/18 representan el cociente de probabilidad más alto (cociente de probabilidad ajustado de 20,2), seguidos de los resultados positivos para otros 12 HPV-AR (cociente de probabilidad ajustado de 4,6). Esto indica que un resultado positivo para HPV16/18 es 20,2 veces más probable en presencia de \geq CIN3. El cociente de probabilidad (ajustado) del resultado negativo para HPV fue del 0,5, lo cual indica que un resultado negativo para HPV es 2 veces más probable sin presencia de \geq CIN3. Se obtuvieron resultados similares para \geq CIN2.

Tabla 24
Cocientes de probabilidad por cada uno de los resultados de la prueba cobas® HPV para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población con NILM (estimaciones no ajustadas) - Solución PreservCyt®

Criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas® HPV	Cociente de probabilidad bruto (IC al 95%)
\geq CIN2	HPV16/18 Positivo	4,2 {(45/131)/(340/4.121)} (3,2, 5,4)
	Other 12 HPV HR Positivo	1,6 {(64/131)/(1.295/4.121)} (1,3, 1,9)
	HPV Negativo	0,3 {(22/131)/(2.492/4.121)} (0,2, 0,4)
\geq CIN3	HPV16/18 Positivo	5,7 {(38/80)/347/4.178} (4,4, 7,3)
	Other 12 HPV HR Positivo	1,3 {(34/80)/1.325/4.178} (1,0, 1,7)
	HPV Negativo	0,2 {(8/80)/2.506/4.178} (0,1, 0,4)

Tabla 25
Cocientes de probabilidad para cada uno de los resultados de la prueba cobas® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población con NILM (estimaciones ajustadas para verificación diagnóstica) – Solución PreservCyt®

criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas® HPV	Cociente de probabilidad ajustado (IC al 95%)
≥ CIN2	HPV16/18 Positive	10,7 (6,5, 19,6)
	Other 12 HPV HR Positive	4,0 (2,4, 7,2)
	HPV Negative	0,7 (0,4, 0,8)
≥ CIN3	HPV16/18 Positive	20,2 (10,7, 39,4)
	Other 12 HPV HR Positive	4,6 (2,4, 9,4)
	HPV Negative	0,5 (0,1, 0,8)

Población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt® – Estimaciones de riesgo absoluto y relativo

La tabla 26 presenta las estimaciones de riesgo absoluto de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 para los resultados de la prueba cobas® HPV. Las estimaciones se calcularon con y sin ajuste para la verificación diagnóstica. Los riesgos (con ajuste VBA) de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fueron del 11,4% (con un IC al 95% entre el 8,3% y el 14,7%) y del 9,7% (con un IC al 95% entre el 6,9% y el 12,6%) para un sujeto con NILM y un resultado positivo para HPV16/18. Los riesgos de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fueron del 0,8% (con un IC al 95% entre el 0,3% y el 1,5%) y del 0,3% (con un IC al 95% entre el 0,0% y el 0,7%) respectivamente para una mujer con NILM y un resultado negativo para HPV.

Tabla 26
Riesgo absoluto de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 para los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con NILM (≥ 30 años) – Solución PreservCyt®

Resultado de la prueba cobas® HPV	≥ CIN2	≥ CIN3
Estimaciones no ajustadas		
Positivo para HPV	6,3% (5,2, 7,5)	4,1% (3,3, 5,2)
Positivo para HPV16/18	11,7% (8,9, 15,3)	9,9% (7,3, 13,3)
Positivo para otros 12 genotipos AR	4,7% (3,7, 6,0)	2,5% (1,8, 3,5)
Negativo para HPV	0,9% (0,6, 1,3)	0,3% (0,2, 0,6)
Estimaciones ajustadas para verificación diagnóstica		
Positivo para HPV	6,1% (4,9, 7,2)	4,1% (3,1, 5)
Positivo para HPV16/18	11,4% (8,3, 14,7)	9,7% (6,9, 12,6)
Positivo para otros 12 genotipos AR	4,6% (3,5, 5,7)	2,4% (1,6, 3,3)
Negativo para HPV	0,8% (0,3, 1,5)	0,3% (0, 0,7)

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para otros 12 genotipos de alto riesgo del HPV.
Nota 2: el resultado positivo para otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

La tabla 27 presenta las estimaciones de riesgo absoluto de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 para los resultados de la prueba cobas® HPV clasificadas por grupo de edad. El riesgo de enfermedad disminuyó con la edad para los resultados de la prueba cobas® HPV positivos para HPV16/18 y positivos para otros 12 genotipos HPV-AR. El riesgo de enfermedad con un resultado negativo de la prueba cobas® HPV fue similar para los grupos de edad de 30-39 y ≥ 40 años.

Tabla 27
Estimaciones de riesgo absoluto en la población con NILM (≥ 30 años) por resultado de la prueba cobas® HPV y grupo de edad – Solución PreservCyt®

Grupo de edad	Resultado de la prueba cobas® HPV	≥ CIN2	≥ CIN3
30-39 años	Estimaciones no ajustadas		
	Positivo para HPV16/18	16,1 (11,9, 21,5)	13,5 (9,6, 18,6)
	Positivo para otros 12 genotipos AR	5,8 (4,2, 8,0)	3,1 (2,0, 4,8)
	Negativo para HPV	0,8 (0,4, 1,6)	0,3 (0,1, 0,9)
	Prevalencia	4,4%	2,8%
	Estimaciones ajustadas para verificación diagnóstica		
	Positivo para HPV16/18	16,1 (11,4, 20,8)	13,5 (9,1, 18,1)
	Positivo para otros 12 genotipos AR	5,6 (3,8, 7,7)	3,0 (1,7, 4,5)
	Negativo para HPV	0,1 (0, 0,2)	0,0 (0, 0,1)
≥ 40 años	Estimaciones no ajustadas		
	Positivo para HPV16/18	5,6 (3,0, 10,2)	4,9 (2,5, 9,4)
	Positivo para otros 12 genotipos AR	3,8 (2,6, 5,4)	2,0 (1,2, 3,3)
	Negativo para HPV	0,9 (0,6, 1,5)	0,3 (0,1, 0,8)
	Prevalencia	2,1%	1,1%
	Estimaciones ajustadas para verificación diagnóstica		
	Positivo para HPV16/18	5,6 (2, 8,9)	4,7 (1,8, 8,1)
	Positivo para otros 12 genotipos AR	3,7 (2,3, 5)	1,9 (1, 3,1)
	Negativo para HPV	1,2 (0,4, 2,2)	0,4 (0, 1)
Prevalencia	1,4%	0,5%	

La tabla 28 muestra el riesgo relativo de la enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) calculado a partir de diferentes resultados para la prueba **cobas**[®] HPV. Las mujeres con resultados positivos para la prueba **cobas**[®] HPV tenían 7,29 veces (IC al 95% = entre 3,99 y 22,11) más probabilidades de desarrollar \geq CIN2 y 14,53 veces (IC al 95% = entre 5,81 y 230,4) más probabilidades de desarrollar \geq CIN3, respectivamente, en comparación con las mujeres con un resultado negativo para la prueba **cobas**[®] HPV. El riesgo de enfermedad (tanto \geq CIN2 como \geq CIN3) fue significativamente superior para las mujeres con un resultado positivo en comparación con las mujeres con un resultado negativo para la prueba del HPV.

El riesgo de enfermedad (tanto \geq CIN2 como \geq CIN3) fue significativamente superior para las mujeres con un resultado positivo para HPV16 y/o 18 en comparación con las mujeres con (a) un resultado negativo o (b) un resultado positivo para otros 12 tipos de HPV-AR.

Se obtuvieron resultados similares para el riesgo de \geq CIN3 con los distintos resultados de la prueba **cobas**[®] HPV. Los RR de \geq CIN3 fueron superiores que los RR de \geq CIN2 en cada una de las comparativas.

Tabla 28
Riesgos relativos de \geq CIN2 y \geq CIN3 para los distintos resultados de la prueba cobas[®] HPV en la población con NILM (\geq 30 años) – Solución PreservCyt[®]

Resultado de la prueba cobas [®] HPV	Diagnóstico CPRP \geq CIN2		Diagnóstico CPRP \geq CIN3	
	Riesgo relativo	IC* al 95%	Riesgo relativo	IC* al 95%
Positivo frente a Negativo para HPV	7,29	(3,99, 22,11)	14,53	(5,81, 230,4)
Positivo frente a negativo para HPV16/18	13,71	(7,31, 41,92)	35,02	(12,96, 559,4)
Positivo para HPV16/18 frente a Positivo para otros 12 HPV-AR	2,51	(1,73, 3,61)	4,03	(2,57, 6,59)

* IC al 95% de 2,5 y percentil 97,5 de la distribución RR basada en 1.000 muestras de simulación bootstrap.

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para otros 12 genotipos de alto riesgo del HPV.

Nota 2: el resultado positivo para otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

Riesgo presente y futuro de enfermedad en la población con NILM (\geq 30 años) en muestras recogidas en solución PreservCyt[®]

Entre las 4.291 mujeres con NILM aptas para la participación en la fase de seguimiento, un total de 3.542 mujeres completaron las visitas para la prueba de Papanicolaou del primer año, 3.086 completaron las visitas para la prueba de Papanicolaou del segundo año y 2.810 las visitas para la prueba de Papanicolaou del tercer año.

Riesgos actuales y riesgos de incidencia acumulada en 3 años de desarrollar enfermedades del tejido cervical de alto grado

El riesgo actual en la fase de referencia y los riesgos actuales + acumulados (estimaciones tanto brutas como ajustadas para verificación diagnóstica) en el tercer año de seguimiento para enfermedades de alto grado (\geq CIN2 y \geq CIN3) se calcularon en la población con NILM (\geq 30 años) entre mujeres con distintos resultados en la prueba **cobas**[®] HPV durante la fase de referencia (tabla 29). Los datos ponen de manifiesto que el 4,0% de las mujeres padecían \geq CIN3 en la fase de referencia y un total del 5,0% de mujeres serían diagnosticadas con \geq CIN3 en un período de 3 años si los resultados para la prueba **cobas**[®] HPV eran positivos en la fase de referencia. En cambio, si los resultados para la prueba **cobas**[®] HPV fueron negativos, únicamente el 0,28% de las mujeres padecerían \geq CIN3 en la fase de referencia y un total del 0,31% de las mujeres desarrollarían \geq CIN3 en el período de 3 años. Los riesgos actuales en la fase de referencia para resultados positivos para HPV16/HPV18, positivos para otros 12 tipos de HPV-AR y negativos para HPV-AR fueron del 11,2%, el 4,6% y el 0,83% para \geq CIN2 y del 9,6%, el 2,4% y el 0,28% para \geq CIN3, respectivamente. La suma de los riesgos actuales y los riesgos acumulados en el tercer año de seguimiento para resultados positivos para HPV16/HPV18, positivos para otros 12 tipos de HPV-AR y negativos para HPV-AR fueron del 16,0%, el 7,0% y el 0,89% para \geq CIN2 y del 11,9%, el 3,0% y el 0,31% para \geq CIN3, respectivamente.

Tabla 29
Riesgo actual + riesgo futuro basados en varios resultados de la prueba cobas[®] HPV en la población con NILM (\geq 30 años) – Solución PreservCyt[®]

Criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas [®] HPV en la fase de referencia	Bruta		VBA	
		Riesgo actual, (%) (CI al 95%)	Riesgo actual + futuro (%) en el tercer año (CI al 95%)	Riesgo actual, (%) (CI al 95%)	Riesgo actual + futuro (%) en el tercer año (CI al 95%)
\geq CIN2	HPV+	6,25 (5,21, 7,49)	9,31 (7,96, 10,86)	6,04 (4,90, 7,14)	8,99 (7,69, 10,49)
	HPV16+/18+	11,69 (8,85, 15,28)	16,77 (13,19, 21,09)	11,23 (8,24, 14,52)	16,01 (12,38, 20,17)
	HPV16+	13,85 (10,17, 18,57)	20,29 (15,61, 25,95)	13,27 (9,42, 17,84)	19,44 (14,58, 25,08)
	HPV18+	7,20 (3,83, 13,12)	9,15 (5,13, 15,82)	7,01 (2,86, 11,61)	8,92 (4,23, 14,75)
	Otros 12 HPV-AR+	4,71 (3,71, 5,97)	7,20 (5,86, 8,80)	4,56 (3,48, 5,72)	6,99 (5,63, 8,47)
	HPV-	0,88 (0,58, 1,32)	1,46 (1,04, 2,06)	0,83 (0,30, 1,48)	0,89 (0,35, 1,54)
\geq CIN3	HPV+	4,13 (3,29, 5,17)	5,14 (4,17, 6,33)	4,01 (3,07, 4,94)	4,98 (3,96, 6,04)
	HPV16+/18+	9,87 (7,28, 13,26)	12,43 (9,37, 16,32)	9,56 (6,77, 12,50)	11,85 (8,74, 15,47)
	HPV16+	11,92 (8,53, 16,43)	15,62 (11,52, 20,85)	11,42 (7,80, 15,48)	14,82 (10,64, 20,22)
	HPV18+	5,60 (2,74, 11,11)	5,60 (2,69, 11,28)	5,73 (1,47, 9,84)	5,73 (1,47, 9,84)
	Otros 12 HPV-AR+	2,50 (1,80, 3,48)	3,09 (2,27, 4,20)	2,43 (1,58, 3,34)	3,02 (2,08, 4,00)
	HPV-	0,32 (0,16, 0,63)	0,53 (0,30, 0,95)	0,28 (0,02, 0,68)	0,31 (0,03, 0,71)

Riesgo actual = riesgo absoluto en la fase de referencia; riesgo actual + futuro en el tercer año = riesgo acumulado desde la fase de referencia hasta el tercer año de seguimiento; VBA = estimación ajustada para verificación diagnóstica.

Concordancia con un comparador compuesto para la población con ASCUS \geq 21 años y con NILM \geq 30 en muestras recogidas en solución PreservCyt[®]

El rendimiento analítico de la prueba **cobas**[®] HPV se evaluó mediante la comparación de los resultados de la prueba con un comparador compuesto formado por secuenciación de ADN del HPV y una prueba de ADN del HPV-AR aprobada por la FDA o bien directamente mediante secuenciación del ADN. La secuenciación se llevó a cabo en un laboratorio comercial. En primer lugar se extrajo ADN de las muestras cervicales y posteriormente se amplificó mediante PCR con los cebadores β -globina y PGM1Y. La amplificación mediante β -globina actúa como control del proceso. Los cebadores PGM1Y son un conjunto de cebadores consenso diseñados para amplificar un fragmento de la región L1 polimórfica del genoma del HPV³⁷. Los extractos PGM1Y-positivos se amplificaron mediante cebadores específicos para HPV-AR para las posteriores reacciones de secuenciación³⁸.

Se seleccionaron muestras de tejido cervical representativas de 2 subconjuntos de mujeres del estudio ATHENA: mujeres \geq 21 años con resultados citológicos ASCUS (n = 999) y mujeres \geq 30 años con resultados citológicos NILM (n = 747).

La precisión analítica de la prueba **cobas**[®] HPV se evaluó mediante comparación de la estimación de los porcentajes de concordancia de positivos (PPA), concordancia de negativos (NPA) y concordancia general (OPA), y sus correspondientes IC al 95%, con el comparador compuesto (tabla 30), o con los resultados de secuenciación del ADN del HPV específico de cada genotipo (tablas 31, 32 y 33). En las tablas se muestran los resultados indeterminados y los no válidos, pero no se incluyen en el cálculo de la concordancia del porcentaje. Se consideró que el comparador compuesto es indeterminado para los resultados discordantes entre la secuenciación del ADN del HPV y la prueba del ADN del HPV-AR aprobada por la FDA, para un resultado indeterminado de la prueba aprobada por la FDA o para un resultado no válido para la secuenciación del ADN del HPV. El resultado del comparador de secuenciación se consideró no válido para las ampliaciones de β -globina con un resultado nulo durante la secuenciación. Todas las mujeres evaluadas para determinar la precisión analítica generaron resultados válidos para la prueba **cobas**[®] HPV.

Tabla 30
Comparación de la concordancia de porcentajes entre la prueba cobas® HPV y el comparador compuesto – Solución PreservCyt®

Población	Resultado de la prueba cobas® HPV	Comparador compuesto del HPV			Total	Estimación de concordancia + IC al 95%
		Positivo	Negativo	Indeterminado		
ASCUS ≥ 21 años	Positivo	268	28	29	325	PPA: 97,8% (268/274) IC al 95%: (95,3%, 99,0%)
	Negativo	6	618	50	674	NPA: 95,7% (618/646) IC al 95%: (93,8%, 97,0%)
	Total	274	646	79	999	OPA: 96,3% (886/920) IC al 95%: (94,9%, 97,3%)
NILM ≥ 30 años	Positivo	156	82	86	324	PPA: 96,3% (156/162) IC al 95%: (92,2%, 98,3%)
	Negativo	6	388	29	423	NPA: 82,6% (388/470) IC al 95%: (78,9%, 85,7%)
	Total	162	470	115	747	OPA: 86,1% (544/632) IC al 95%: (83,2%, 88,6%)

Nota: se excluyeron las mujeres con resultados indeterminados para realizar el cálculo de la concordancia de porcentaje.

Tabla 31
Comparación de la concordancia de porcentajes entre los resultados para HPV16 de la prueba cobas® HPV y los del comparador de secuenciación para HPV16 – Solución PreservCyt®

Población	Prueba cobas® HPV: resultado para HPV16	Comparador de secuenciación para HPV16			Total	Estimación de concordancia + IC al 95%
		Positivo	Negativo	No válido		
ASCUS ≥ 21 años	Positivo	69	8	0	77	PPA: 97,2% (69/71) IC al 95%: (90,3%, 99,2%)
	Negativo	2	918	2	922	NPA: 99,1% (918/926) IC al 95%: (98,3%, 99,6%)
	Total	71	926	2	999	OPA: 99,0% (987/997) IC al 95%: (98,2%, 99,5%)
NILM ≥ 30 años	Positivo	39	17	0	56	PPA: 100,0% (39/39) IC al 95%: (91,0%, 100,0%)
	Negativo	0	689	2	691	NPA: 97,6% (689/706) IC al 95%: (96,2%, 98,5%)
	Total	39	706	2	747	OPA: 97,7% (728/745) IC al 95%: (96,4%, 98,6%)

Nota: se excluyeron las mujeres con resultados no válidos para el cálculo de la concordancia de porcentaje.

Tabla 32
Comparación de la concordancia de porcentajes entre el resultado para HPV18 de la prueba cobas® HPV y el del comparador de secuenciación para HPV18 – Solución PreservCyt®

Población	Prueba cobas® HPV: resultado para HPV18	Comparador de secuenciación para HPV18			Total	Estimación de concordancia + IC al 95%
		Positivo	Negativo	No válido		
ASCUS ≥ 21 años	Positivo	38	0	0	38	PPA: 95,0% (38/40) IC al 95%: (83,5%, 98,6%)
	Negativo	2	957	2	961	NPA: 100,0% (957/957) IC al 95%: (99,6%, 100,0%)
	Total	40	957	2	999	OPA: 99,8% (995/997) IC al 95%: (99,3%, 99,9%)
NILM ≥ 30 años	Positivo	17	6	0	23	PPA: 94,4% (17/18) IC al 95%: (74,2%, 99,0%)
	Negativo	1	721	2	724	NPA: 99,2% (721/727) IC al 95%: (98,2%, 99,6%)
	Total	18	727	2	747	OPA: 99,1% (738/745) IC al 95%: (98,1%, 99,5%)

Nota: se excluyeron las mujeres con resultados no válidos para el cálculo de la concordancia de porcentaje.

Tabla 33
Comparación de la concordancia de porcentajes del resultado para otros 12 HPV-AR de la prueba cobas® HPV y el comparador de secuenciación para otros 12 HPV-AR – Solución PreservCyt®

Población	Prueba cobas® HPV: resultado para otros 12 HPV-AR	Comparador de secuenciación para otros 12 HPV-AR			Total	Estimación de concordancia + IC al 95%
		Positivo	Negativo	No válido		
ASCUS ≥ 21 años	Positivo	226	32	1	259	PPA: 94,6% (226/239) IC al 95%: (90,9%, 96,8%)
	Negativo	13	726	1	740	NPA: 95,8% (726/758) IC al 95%: (94,1%, 97,0%)
	Total	239	758	2	999	OPA: 95,5% (952/997) IC al 95%: (94,0%, 96,6%)
NILM ≥ 30 años	Positivo	168	96	1	265	PPA: 88,4% (168/190) IC al 95%: (83,1%, 92,2%)
	Negativo	22	459	1	482	NPA: 82,7% (459/555) IC al 95%: (79,3%, 85,6%)
	Total	190	555	2	747	OPA: 84,2% (627/745) IC al 95%: (81,4%, 86,6%)

Nota: se excluyeron las mujeres con resultados no válidos para el cálculo de la concordancia de porcentaje.

Comparación de los resultados de la prueba cobas® HPV entre los viales primarios y secundarios de las muestras clínicas recogidas en solución PreservCyt®

Los resultados de la prueba cobas® HPV se compararon entre muestras de viales primarios y alícuotas previas a la citología de viales secundarios. El análisis se realizó después de procesar los viales primarios en los procesadores ThinPrep 2000 (T2000) y ThinPrep 3000 (T3000). Para el estudio T2000, se seleccionaron un total de 1.256 muestras archivadas de un subconjunto de mujeres inscritas en la fase de referencia del estudio ATHENA y cuya citología había sido analizada con el sistema T2000 para proceder a su análisis en el vial primario. La selección de 1.100 muestras responde al cribado de la población de todas las mujeres ≥ 25 años en la fase de referencia del estudio ATHENA. Se añadieron 156 mujeres con un resultado citológico ASCUS adicionales a fin de obtener un mayor tamaño de muestra para la subpoblación con ASCUS ≥ 21 años. Las muestras se analizaron en 3 equipos cobas® 4800 diferentes. La tabla 34 muestra la comparación de los resultados entre el vial primario y el secundario, además de las estimaciones de concordancia.

Tabla 34
Comparación entre los resultados de la prueba cobas® HPV obtenidos con el vial primario y el secundario: estudio T2000 – Solución PreservCyt®

Población	Porcentaje de concordancia de positivos (%) IC al 95%	Porcentaje de concordancia de negativos (%) IC al 95%
Población con ASCUS (≥ 21 años)	95,5 (63/66) (87,5, 98,4)	96,3 (129/132) (91,6, 98,4)
Población con NILM (≥ 30 años)	86,2 (50/58) (75,1, 92,8)	99,8 (805/807) (99,1, 99,9)

Para el estudio T3000 se seleccionaron un total de 352 muestras archivadas pertenecientes a mujeres inscritas en la fase de referencia del estudio ATHENA y cuya citología se procesó en el sistema T3000 a fin de analizarlas en el vial primario. Además, se analizó una muestra aleatoria de 748 muestras seleccionadas de 1.500 muestras recién obtenidas para proceder a su análisis en el vial primario. La combinación de muestras archivadas y frescas (recién obtenidas) permitió una distribución por edad, citología y resultados para el HPV del vial secundario similar a la de la fase de referencia del estudio ATHENA. Se añadieron todas las muestras adicionales disponibles con un resultado citológico ASCUS (n=52) archivadas previamente (n=21) o frescas (n=31) para obtener un mayor tamaño de muestra para la subpoblación con ASCUS ≥ 21 años. Las muestras se analizaron en 3 equipos cobas® 4800 diferentes. La tabla 35 muestra la comparación de los resultados entre el vial primario y el secundario, además de las estimaciones de concordancia.

Tabla 35
Comparación entre los resultados de la prueba cobas® HPV obtenidos con el vial primario y el secundario: estudio T3000 – Solución PreservCyt®

Población	Porcentaje de concordancia de positivos (%) IC al 95%	Porcentaje de concordancia de negativos (%) IC al 95%
Población con ASCUS (≥ 21 años)	95,6 (43/45) (85,2, 98,8)	91,5 (43/47) (80,1, 96,6)
Población con NILM (≥ 30 años)	84,2 (48/57) (72,6, 91,5)	99,1 (770/777) (98,2, 99,6)

Se observó un descenso sistemático aunque reducido de la señal entre los resultados de los viales primarios y los de los viales secundarios para las muestras que se habían procesado en los procesadores ThinPrep. Se investigó la significancia clínica de esta diferencia sistemática para la población con NILM ≥ 30 años porque el porcentaje de concordancia de positivos para esta población específica fue inferior al 95%. Para realizar este estudio se evaluaron los datos clínicos de los viales secundarios del estudio NILM ≥ 30 para la prueba cobas® HPV teniendo en cuenta el mismo cambio de la señal (para todas las mujeres ≥ CIN2 y para todas las mujeres sin ≥ CIN2); a continuación, se calcularon los cambios en la sensibilidad y especificidad para este escenario y se evaluaron los efectos en los valores predictivos para positivos y negativos. Se determinó que el VPN disminuyó en un 0,1%.

Para la población con NILM (≥ 30 años) se utilizó un comparador combinado de los resultados del vial secundario y la secuenciación Sanger a fin de comparar los resultados con los del vial primario; las estimaciones de concordancia se muestran en la tabla 36.

Tabla 36
Concordancia del comparador y la prueba cobas® HPV con vial primario en la población con NILM (≥ 30 años) – Solución PreservCyt®

Procesador para Papanicolaou	Vial primario	Comparador (Positivo/Negativo para HPV)				Vial primario	Comparador (Positivo/Negativo para HPV16/18)			
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Total		Positivo para 16/18	Negativo para 16/18	Indeterminado	Total
T2000	Positivo	34	2	16	52	Positivo para 16/18	7	0	4	11
	Negativo	2	805	6	813	Negativo para 16/18	0	854	0	854
	Total	36	807	22	865	Total	7	854	4	865
	PPA (%)	94,4 (81,9, 98,5)				PPA (%)	100 (64,6, 100)			
	NPA (%)	99,8 (99,1, 99,9)				NPA (%)	100 (99,6, 100)			
T3000	Positivo	38	7	10	55	Positivo para 16/18	10	2	2	14
	Negativo	1	770	8	779	Negativo para 16/18	0	818	2	820
	Total	39	777	18	834	Total	10	820	4	834
	PPA (%)	97,4 (86,8, 99,5)				PPA (%)	100 (72,2, 100)			
	NPA (%)	99,1 (98,2, 99,6)				NPA (%)	99,8 (99,1, 99,9)			

Población del cribado primario en muestras recogidas en solución PreservCyt® (≥ 25 años)

Descripción de la población de cribado primario (≥ 25 años)

De entre las 47.208 mujeres inscritas en el estudio, un total de 40.944 fueron evaluables para el análisis de la población de cribado primario. Para ser evaluable, la mujer debía ser apta para la participación en el estudio en la fase de referencia, tener 25 años como mínimo y haber obtenido un resultado válido tanto en la prueba **cobas® HPV** como en la citología. El porcentaje de resultados no válidos para la prueba **cobas® HPV** fue del 0,43% (181/41.864) con un IC al 95% comprendido entre el 0,37% y el 0,50%.

La edad media de las mujeres evaluables de la población de cribado primario fue de 41 años, con ~16% de las mujeres en el grupo de edad de 25-29 años y ~30% en el grupo de edad de 30-39 años; el restante ~54% de las mujeres tenían una edad ≥ 40 años. Aproximadamente el 83% de las mujeres eran de raza blanca y la mayoría (98%) poseía estudios medios o superiores. Un 91% de las mujeres se había realizado una citología en los 5 años anteriores mientras que ~93% no se había sometido a una colposcopia en los 5 años anteriores. Cerca del 20% de las mujeres se había sometido a una prueba del HPV en los 5 años anteriores y, de ellas, ~18% había obtenido resultados positivos para el HPV.

Un total de 8.073 mujeres (3.612 positivas y 4.461 negativas mediante la prueba **cobas® HPV**) fueron sometidas a una colposcopia. Se observó un diagnóstico ≥ CIN2 (mediante CPRP) en 431 (5,5%) de 7.829 mujeres con resultados válidos en la colposcopia según el panel CPRP. Se obtuvo un total de 7.642 mujeres candidatas a participar en la fase de seguimiento. Un total de 6.168 mujeres completó la visita del primer año de seguimiento, 5.203 mujeres completaron la visita del segundo año de seguimiento y 4.666 mujeres completaron la visita del tercer año de seguimiento.

En la tabla 37 se muestra el número de pacientes con resultados de colposcopia para cada combinación de resultados de la prueba **cobas® HPV** y resultados citológicos. Se aplicó una corrección para verificación diagnóstica debido a la distinta tasa de colposcopia en cada categoría. Se atribuyeron casos de enfermedad de mujeres sometidas a colposcopia a mujeres para las que no se disponía de datos de colposcopia en cada categoría según sus resultados para la prueba IUO del HPV, los resultados citológicos y su edad.

Tabla 37
Número de pacientes con resultados de colposcopia mediante la prueba cobas® HPV y resultados citológicos – Solución PreservCyt®

Prueba cobas® HPV	Citología			Total
	> ASCUS	ASCUS	NILM	
Positivo para HPV 16/18	250 Colposcopia: 216	139 Colposcopia: 121	781 Colposcopia: 630	1.170
Positivo para otros 12 HPV-AR	414 Colposcopia: 348	306 Colposcopia: 255	2.393 Colposcopia: 1.934	3113
Negativo para HPV-AR	322 Colposcopia: 279	1.187 Colposcopia: 968	35.152 Colposcopia: 3.078	36.661
Total	986	1.632	38.326	40.944

Algoritmos de cribado

El uso de la prueba **cobas® HPV** como método de cribado de primera línea se evaluó mediante la comparación del algoritmo de cribado primario (ilustración 1) con dos algoritmos: 1) el de citología sola (ilustración 2) y 2) el de cribado de ASCUS/Co-test.

Ilustración 1
Algoritmo de cribado primario

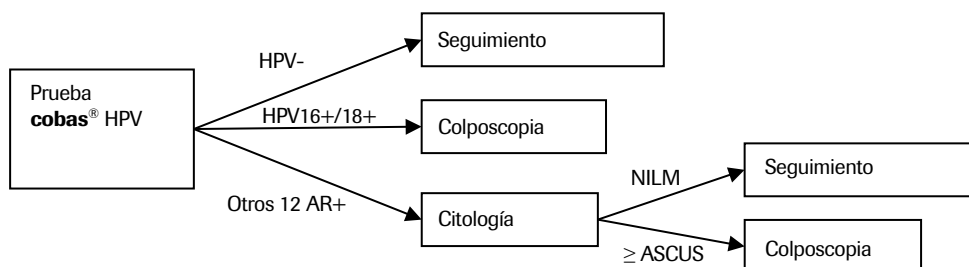
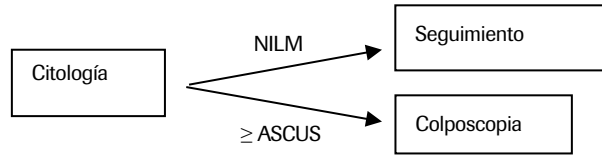


Ilustración 2

Algoritmo de citología sola



El uso de la prueba **cobas**® HPV como método de cribado de primera línea también se evaluó mediante la comparación del algoritmo de cribado primario con el algoritmo de cribado de ASCUS/Co-test, que representa las estrategias de cribado aprobadas por las directrices de 2012 de la American Society of Colposcopy and Cervical Pathology¹. Según estas directrices, las mujeres de 25 a 29 años con resultados citológicos > ASCUS o ASCUS/HPV+ deben ser remitidas a colposcopia, al igual que las mujeres ≥ 30 años con resultados citológicos > ASCUS, ASCUS/HPV+ o citología NILM y resultados positivos para HPV 16/18.

Evaluación del rendimiento del algoritmo de cribado primario en la población de cribado primario (≥ 25 años)

El rendimiento del algoritmo de cribado primario (genotipos 16/18 del HPV con reflejo en la citología) y del algoritmo de citología (citología en exclusiva) se evaluó y comparó en la población de cribado primario mediante la estimación de la sensibilidad, la especificidad, el CPP, el CPN, la prevalencia, el VPP y el VPN en la identificación de la enfermedad del tejido cervical de alto grado; los resultados se presentan en la tabla 38 para ≥ CIN2 y en la tabla 39 para ≥ CIN3.

El rendimiento del algoritmo de cribado primario fue significativamente mejor que el algoritmo de citología para los criterios de valoración ≥ CIN2 y ≥ CIN3 puesto que el algoritmo de cribado primario presentó una sensibilidad, un VPP y un CPP significativamente superiores y también una (1-especificidad), una (1-VPN) y un CPN significativamente inferiores en comparación con el algoritmo de citología. Asimismo, el algoritmo de cribado primario requirió un 1,77% de menos colposcopias (% de positivos) en comparación con el algoritmo de citología (tablas 38 y 39).

Tabla 38
Comparación del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de citología (≥ CIN2) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Prevalencia de ≥ CIN2 = 1,79 con IC al 95% (1,37, 2,25)						
	Pos. (%)	VPP (%)	1-VPN (%)	Sensibilidad (%)	1-espec. (%)	CPP	CPN
Cribado primario	4,62	17,62	1,03	45,41	3,87	11,73	0,57
IC al 95%	(4,42, 4,82)	(15,80, 19,54)	(0,60, 1,49)	(35,81, 59,65)	(3,68, 4,06)	(9,15, 15,43)	(0,42, 0,67)
Citología	6,39	9,89	1,24	35,31	5,87	6,02	0,69
IC al 95%	(6,16, 6,62)	(8,68, 11,20)	(0,81, 1,72)	(27,60, 46,74)	(5,64, 6,09)	(4,66, 8,01)	(0,57, 0,77)
Diferencia	-1,77 ¹	7,73 ¹	-0,21 ¹	10,1 ¹	-2 ¹	5,71 ¹	-0,12 ¹
IC al 95%	(-2,01, -1,55)	(6,51, 8,93)	(-0,27, -0,15)	(6,57, 14,45)	(-2,22, -1,77)	(4,31, 7,66)	(-0,16, -0,08)

¹indica una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 39
Comparación del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de citología (≥ CIN3) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Prevalencia de ≥ CIN3 = 0,97 con IC al 95% (0,74, 1,28)						
	Pos. (%)	VPP (%)	1-VPN (%)	Sensibilidad (%)	1-espec. (%)	CPP	CPN
Cribado primario	4,62	12,25	0,42	58,26	4,09	14,24	0,44
IC al 95%	(4,42, 4,82)	(10,69, 13,91)	(0,20, 0,74)	(44,02, 74,37)	(3,89, 4,28)	(10,77, 18,29)	(0,27, 0,58)
Citología	6,39	6,47	0,59	42,63	6,04	7,06	0,61
IC al 95%	(6,16, 6,62)	(5,54, 7,50)	(0,36, 0,92)	(31,75, 55,41)	(5,81, 6,27)	(5,24, 9,26)	(0,47, 0,73)
Diferencia	-1,77 ¹	5,78 ¹	-0,17 ¹	15,63 ¹	-1,95 ¹	7,18 ¹	-0,17 ¹
IC al 95%	(-2,01, -1,55)	(4,72, 6,94)	(-0,23, -0,12)	(10,28, 22,16)	(-2,18, -1,71)	(5,34, 9,40)	(-0,24, -0,12)

¹indica una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 40 se muestran las comparaciones entre el algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado de ASCUS/Co-test. La sensibilidad y especificidad observadas para el cribado primario presentaron unos valores de sensibilidad, VPP y CPP significativamente superiores, además de unos valores de (1-especificidad), (1-VPN) y CPN significativamente inferiores en comparación con el cribado ASCUS/Co-test para ≥ CIN2. Se observaron tendencias similares para ≥ CIN3, salvo en el caso del valor de (1-especificidad), que no alcanzó el nivel de relevancia necesario (tabla 41).

Tabla 40
Comparación del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test (≥ CIN2) – Solución PreservCyt®

Prevalencia = 1,79 con IC al 95% (1,37, 2,25)							
Algoritmo	Pos. (%)	VPP (%)	1-VPN (%)	Sensibilidad (%)	1-espec. (%)	CPP	CPN
Eliminación de candidatos	4,62	17,62	1,03	45,41	3,87	11,73	0,57
IC al 95%	(4,42, 4,82)	(15,80, 19,54)	(0,60, 1,49)	(35,81, 59,65)	(3,68, 4,06)	(9,15, 15,43)	(0,42, 0,67)
Cribado ASCUS/ Co-test	4,68	15,88	1,10	41,48	4,01	10,35	0,61
IC al 95%	(4,49, 4,88)	(14,21, 17,75)	(0,68, 1,55)	(32,69, 54,72)	(3,82, 4,20)	(8,08, 13,68)	(0,47, 0,70)
Diferencia	-0,06	1,74 ¹	-0,07 ¹	3,93 ¹	-0,14 ¹	1,38 ¹	-0,04 ¹
IC al 95%	(-0,19, 0,06)	(0,84, 2,60)	(-0,12, -0,03)	(1,50, 6,51)	(-0,25, -0,02)	(0,64, 2,14)	(-0,07, -0,02)

¹indica una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 41
Comparación del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test (≥ CIN3) – Solución PreservCyt®

Prevalencia = 0,97 con IC al 95% (0,74, 1,28)							
Algoritmo	Pos. (%)	VPP (%)	1-VPN (%)	Sensibilidad (%)	1-espec. (%)	CPP	CPN
Eliminación de candidatos	4,62	12,25	0,42	58,26	4,09	14,24	0,44
IC al 95%	(4,42, 4,82)	(10,69, 13,91)	(0,20, 0,74)	(44,02, 74,37)	(3,89, 4,28)	(10,77, 18,29)	(0,27, 0,58)
Cribado ASCUS/ Co-test	4,68	11,04	0,48	53,22	4,20	12,66	0,49
IC al 95%	(4,49, 4,88)	(9,61, 12,55)	(0,26, 0,81)	(39,34, 68,35)	(4,00, 4,40)	(9,26, 16,46)	(0,33, 0,63)
Diferencia	-0,06	1,21 ¹	-0,06 ¹	5,04 ¹	-0,11	1,58 ¹	-0,05 ¹
IC al 95%	(-0,19, 0,06)	(0,46, 1,96)	(-0,09, -0,01)	(1,49, 9,24)	(-0,23, 0,01)	(0,62, 2,71)	(-0,10, -0,01)

¹indica una diferencia estadísticamente significativa.

Evaluación del rendimiento por grupo de edad para el algoritmo de cribado primario en mujeres ≥ 25 años

En las tablas de la 42 a la 45 se exponen las comparaciones del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de citología para la detección del HPV por grupo de edad para los criterios de valoración ≥ CIN 3. El porcentaje de mujeres que fueron sometidas a colposcopia es significativamente superior en el grupo de edad de 25-29 años para el algoritmo de cribado primario del HPV pero significativamente inferior en el resto de grupos de edad. También cabe destacar que la prevalencia de ≥ CIN3 (1,53%) es más elevada en el grupo de edad de 25-29 años que en cualquier otro grupo de edad. Tanto el VPP como el CPP del algoritmo de cribado primario del HPV fueron significativamente superiores a los del algoritmo de citología en todos los grupos de edad. El punto de estimación de la sensibilidad, de (1-VPN) y de CPN indican un rendimiento superior del algoritmo de cribado primario del HPV frente al algoritmo de citología para los 4 grupos de edad, aunque la diferencia no es significativa estadísticamente para los grupos de edad de 40-49 y de 50 en adelante. La estimación de (1-especificidad) es significativamente inferior para todos los grupos de edad ≥ 30.

Tabla 42
Comparación del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de citología en el grupo de edad de 25 a 29 años (≥ CIN3) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Prevalencia de ≥ CIN3 = 1,53 con IC al 95% (1,22, 1,84)						
	Pos. (%)	VPP	1-VPN	Sensibilidad	1-especificidad	CPP	CPN
Cribado primario	10,58	10,42	0,48	71,88	9,63	7,47	0,31
IC al 95%	(9,84, 11,31)	(8,02, 13,06)	(0,30, 0,67)	(62,04, 81,44)	(8,92, 10,34)	(6,37, 8,66)	(0,20, 0,42)
Citología	9,80	6,77	0,96	43,29	9,28	4,67	0,63
IC al 95%	(9,11, 10,51)	(4,81, 8,93)	(0,69, 1,23)	(33,50, 54,31)	(8,55, 10,03)	(3,57, 5,93)	(0,50, 0,73)
Diferencia	0,78 ¹	3,65 ¹	-0,48 ¹	28,59 ¹	0,35	2,80 ¹	-0,32 ¹
IC al 95%	(0,03, 1,47)	(1,87, 5,45)	(-0,69, -0,28)	(17,41, 38,77)	(-0,39, 1,01)	(1,55, 4,10)	(-0,43, -0,19)

¹indica una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 43

Comparación del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de citología en el grupo de edad de 30 a 39 años (≥ CIN3) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Prevalencia = 1,09 con IC al 95% (0,89, 1,28)						
	Pos. (%)	VPP	1-VPN	Sensibilidad	1-especificidad	CPP	CPN
Cribado primario	5,37	15,14	0,29	74,86	4,60	16,26	0,26
IC al 95%	(4,98, 5,77)	(12,26, 17,98)	(0,20, 0,40)	(66,54, 81,75)	(4,23, 5,00)	(14,06, 18,52)	(0,19, 0,35)
Citología	6,92	8,36	0,54	53,33	6,42	8,31	0,50
IC al 95%	(6,48, 7,37)	(6,43, 10,39)	(0,41, 0,70)	(43,98, 62,11)	(5,99, 6,85)	(6,82, 9,91)	(0,40, 0,60)
Diferencia	-1,55 ¹	6,78 ¹	-0,25 ¹	21,53 ¹	-1,82 ¹	7,95 ¹	-0,24 ¹
IC al 95%	(-1,98, -1,10)	(4,68, 8,74)	(-0,37, -0,14)	(11,99, 31,14)	(-2,23, -1,36)	(5,77, 10,13)	(-0,34, -0,13)

¹indica una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 44

Comparación del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de citología en el grupo de edad de 40 a 49 años (≥ CIN3) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Prevalencia = 0,83 con IC al 95% (0,40, 1,53)						
	Pos. (%)	VPP	1-VPN	Sensibilidad	1-especificidad	CPP	CPN
Cribado primario	2,78	12,58	0,50	41,98	2,45	17,14	0,59
IC al 95%	(2,50, 3,09)	(8,54, 16,62)	(0,11, 1,22)	(20,51, 77,96)	(2,19, 2,75)	(8,41, 32,49)	(0,23, 0,81)
Citología	6,22	5,05	0,55	37,72	5,95	6,34	0,66
IC al 95%	(5,80, 6,67)	(3,36, 6,83)	(0,14, 1,29)	(18,61, 71,57)	(5,52, 6,41)	(3,09, 12,11)	(0,30, 0,87)
Diferencia	-3,44 ¹	7,53 ¹	-0,05	4,26	-3,50 ¹	10,80 ¹	-0,07
IC al 95%	(-3,87, -3,01)	(4,73, 10,43)	(-0,13, 0,01)	(-3,52, 15,69)	(-3,94, -3,08)	(5,10, 21,88)	(-0,18, 0,02)

¹indica una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 45

Comparación del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de citología en el grupo de edad ≥ 50 años (≥ CIN3) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Prevalencia = 0,63 con IC al 95% (0,18, 1,51)						
	Pos. (%)	VPP	1-VPN	Sensibilidad	1-especificidad	CPP	CPN
Cribado primario	1,96	8,72	0,47	27,26	1,80	15,11	0,74
IC al 95%	(1,71, 2,23)	(4,68, 13,08)	(0,04, 1,34)	(9,39, 83,22)	(1,56, 2,07)	(5,15, 47,43)	(0,17, 0,92)
Citología	3,77	4,50	0,48	27,04	3,63	7,46	0,76
IC al 95%	(3,42, 4,16)	(2,40, 6,85)	(0,05, 1,37)	(9,29, 80,44)	(3,28, 4,01)	(2,54, 22,81)	(0,20, 0,94)
Diferencia	-1,81 ¹	4,22 ¹	-0,01	0,22	-1,83 ¹	7,65 ¹	-0,02
IC al 95%	(-2,18, -1,45)	(1,66, 7,17)	(-0,07, 0,04)	(-13,95, 15,21)	(-2,19, -1,47)	(2,05, 27,67)	(-0,17, 0,14)

¹indica una diferencia estadísticamente significativa.

Riesgos de enfermedad del tejido cervical de alto grado durante la fase de referencia para el algoritmo de cribado primario

Las mujeres con resultados positivos para HPV16/18 y otros 12 HPV-AR con citología ≥ ASCUS suponen el 2,86% y el 1,76%, respectivamente, de la población de cribado primario ≥ 25 años (tabla 46) y serán remitidas a una colposcopia inmediata por el algoritmo de cribado primario. Los riesgos de ≥ CIN2 fueron del 19,8% (IC al 95%, 17,4-22,4) para positivos para HPV16/18 y del 14,2% (IC al 95%, 11,4-17,1) para positivos a otros 12 HPV-AR con citología ≥ ASCUS. Estas estimaciones de riesgo elevado justifican la remisión de estas mujeres a una colposcopia. Las mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR y citología NILM suponen el 5,84% y tuvieron un riesgo de ≥ CIN2 del 4,9%. La mayoría de las mujeres (89,54%) fueron HPV- y tuvieron un riesgo del 0,77% para ≥ CIN2.

Tabla 46

Riesgo de la enfermedad en cada categoría relacionado con el algoritmo de cribado primario (≥ 25 años) – Solución PreservCyt®

Categoría	Proporción de mujeres con resultados (%)	Riesgo de ≥ CIN3 (%) (IC al 95%)	Riesgo de ≥ CIN2 (%) (IC al 95%)
Positivo a HPV 16/18	2,86	15,0 (13,0, 17,4)	19,8 (17,4, 22,4)
Positivo a otros 12 HPV-AR y citología ≥ ASCUS	1,76	7,8 (5,6, 10,2)	14,2 (11,4, 17,1)
Positivo a otros 12 HPV-AR y citología NILM	5,84	2,8 (2,1, 3,5)	4,9 (3,9, 5,9)
Negativo a HPV-AR	89,54	0,27 (0,05, 0,60)	0,77 (0,33, 1,29)

Riesgos de enfermedad del tejido cervical de alto grado en la fase de referencia por grupo de edad para el algoritmo de cribado primario

En la tabla 47 se muestran los riesgos de enfermedad del tejido cervical de alto grado por grupo de edad para el algoritmo de cribado primario. Los riesgos de \geq CIN2 se encuentran todos por encima del 10% en cada grupo de edad para mujeres con resultados positivos para HPV16/18 y mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR y citología \geq ASCUS. El riesgo de \geq CIN3 es inferior al 0,45% en cada grupo de edad para mujeres con un resultado negativo para la prueba HPV.

Tabla 47
Riesgo de la enfermedad en cada categoría relacionado con el algoritmo de cribado primario por grupos de edad – Solución PreservCyt®

Grupo de edad	Categoría	Porcentaje de pacientes con resultados (%)	Riesgo de \geq CIN3 (%) (IC al 95%)	Riesgo de \geq CIN2 (%) (IC al 95%)
25-29 años	Positivo a HPV 16/18	6,97	12,7 (9,65, 16,1)	19,4 (15,7, 23,6)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y citología \geq ASCUS	3,61	5,83 (2,81, 9,57)	15,0 (10,1, 19,7)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y citología NILM	10,55	3,56 (2,09, 5,20)	5,56 (3,79, 7,52)
	Negativo a HPV-AR	78,87	0,08 (0,00, 0,17)	0,30 (0,15, 0,49)
30-39 años	Positivo a HPV 16/18	3,18	20,2 (16,2, 24,5)	24,9 (20,4, 29,6)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y citología \geq ASCUS	2,09	7,42 (4,07, 11,5)	12,1 (8,10, 16,6)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y citología NILM	6,22	3,01 (1,87, 4,48)	5,77 (4,08, 7,69)
	Negativo a HPV-AR	88,41	0,10 (0,05, 0,16)	0,18 (0,09, 0,26)
40-49 años	Positivo a HPV 16/18	1,56	14,3 (8,85, 19,9)	16,5 (10,6, 22,1)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y citología \geq ASCUS	1,22	10,5 (5,30, 16,8)	18,2 (12,2, 26,0)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y citología NILM	4,33	2,77 (1,42, 4,69)	4,94 (3,04, 7,34)
	Negativo a HPV-AR	92,89	0,39 (0,01, 1,13)	0,80 (0,07, 1,84)
\geq 50 años	Positivo a HPV 16/18	1,18	8,20 (3,45, 14,2)	9,84 (4,39, 15,7)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y citología \geq ASCUS	0,78	8,64 (2,35, 16,4)	11,1 (3,90, 18,6)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y citología NILM	4,08	0,95 (0,00, 2,00)	2,13 (0,68, 3,60)
	Negativo a HPV-AR	93,95	0,45 (0,01, 1,36)	1,67 (0,44, 3,27)

Efecto del conocimiento del estado del HPV en la citología (resultados abiertos) para el algoritmo de cribado primario

Para el algoritmo de cribado primario, en el que las mujeres con resultados positivos a otros 12 HPV-AR se reflejan en la citología, la sensibilidad del algoritmo de cribado primario para \geq CIN3 aumenta aproximadamente un 5% (tabla 48) y la especificidad disminuye aproximadamente un 0,5% si los citólogos conocen los resultados de HPV. El estudio abierto conduce a aproximadamente el mismo VPP, una pequeña mejora en el VPN y un aumento del 11% ($5,13/4,62 = 1,11$) en la cantidad de colposcopias (tabla 48).

Tabla 48
Comparación del rendimiento de la citología ciega y abierta utilizando el algoritmo de cribado primario (\geq CIN3) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Prevalencia (%)=0,97 con IC al 95% (0,74, 1,28)						
	Positivos (%)	VPP (%)	1-VPN (%)	Sensibilidad (%)	1-especificidad (%)	CPP	CPN
Algoritmo de cribado primario del HPV (estado de HPV desconocido)	4,62	12,25	0,42	58,26	4,09	14,24	0,44
Algoritmo de cribado primario del HPV (estado del HPV conocido)	5,13	11,91	0,38	63,14	4,58	13,80	0,39
Diferencia	-0,51	0,34	0,04	-4,88	-0,49	0,44	0,04

Análisis de las citologías no satisfactorias (UNSAT) realizadas con ThinPrep en el rendimiento del algoritmo de cribado primario

En este estudio clínico, un 1,77% (737 de 41.681) de las mujeres \geq 25 años obtuvieron resultados citológicos UNSAT. Las proporciones de mujeres con resultados negativos a la prueba **cobas**® HPV, positivos a HPV 16/18 y positivos a otros 12 HPV-AR fueron similares para las mujeres con resultados citológicos satisfactorios e insatisfactorios. Estos resultados no contradicen un supuesto de que el riesgo de \geq CIN3 para las mujeres con citología UNSAT es similar al riesgo de \geq CIN3 para mujeres con citología satisfactoria. Tomando este dato en cuenta, para las 737 mujeres con citología UNSAT, el riesgo de padecer \geq CIN3 se estimó por el estado de la prueba **cobas**® HPV y el grupo de edad. Los rendimientos del algoritmo de cribado primario en mujeres con citología UNSAT y sin citología UNSAT no mostraron ninguna diferencia (tabla 49).

Tabla 49
Rendimiento del algoritmo de cribado primario en mujeres con y sin citología UNSAT (\geq CIN3) – Solución PreservCyt®

Algoritmo de cribado primario	Positivos (%)	VPP (%)	1-VPN (%)	Sensibilidad (%)	1-especificidad (%)	CPP	CPN
Sin citología UNSAT	4,62	12,25	0,42	58,26	4,09	14,24	0,44
Con citología UNSAT	4,70	12,05	0,42	58,48	4,18	14,00	0,43

Beneficios y riesgos para la población de cribado primario (≥ 25 años) por cada 10.000 mujeres

Se evaluaron los beneficios y los riesgos por cada 10.000 mujeres sometidas a cribado ≥ 25 años para el algoritmo de cribado primario (con estado del HPV desconocido y con estado del HPV conocido, es decir, basado en los frotis de la citología examinados sin/con conocimiento del estado del HPV) y para el algoritmo de citología con el objetivo de detectar enfermedad del tejido cervical de alto grado (CIN2, ≥ CIN3) (tabla 50). El algoritmo de cribado primario (estado del HPV conocido) detectó más casos de enfermedad en comparación con el algoritmo de citología (88 frente a 63, respectivamente), con un número menor de colposcopias (514 frente a 639, respectivamente) y aproximadamente el mismo número de pruebas de cribado (10.760 frente a 10.000). Adicionalmente, el algoritmo de cribado primario (estado del HPV conocido) pasó por alto menos casos de enfermedad cervical de alto grado (CIN2, ≥ CIN3) en comparación con el algoritmo de citología (91 frente a 116). Asimismo, se identificaron menos casos de falsos positivos con el algoritmo de cribado primario frente al algoritmo de citología (426 frente a 576).

Tabla 50
Beneficios y riesgos del algoritmo de cribado primario y del algoritmo de citología para la población de cribado primario (≥ 25 años)
(por cada 10.000 mujeres) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Número de pruebas y procedimientos			Beneficio		Riesgo		
	Citología	Prueba cobas® HPV	Colposcopia	Positivo verdadero		Falso negativo		Falso positivo
				≥ CIN3	CIN2	≥ CIN3	CIN2	
Cribado primario (estado del HPV desconocido)	760	10000	461	57	24	40	58	380
Cribado primario (estado del HPV conocido)	760	10000	514	61	27	36	55	426
Citología	10000	0	639	41	22	56	60	576

Beneficios y riesgos para la población de cribado primario (≥ 25 años) por cada 100 procedimientos de colposcopia

En la tabla 51 se exponen los beneficios y los riesgos por cada 100 procedimientos de colposcopia en mujeres ≥ 25 años para el algoritmo de cribado primario y el algoritmo de citología. El algoritmo de cribado primario (estado del HPV conocido) detectó más casos de enfermedad (17 = 12+5) por cada 100 colposcopias realizadas que el algoritmo de citología y también obtuvo la menor tasa de falsos positivos (83 frente a 90). Aunque el algoritmo de cribado primario obtuvo el mismo número de falsos negativos (18= 7+11) que el algoritmo de citología (18=9+9) por cada 100 colposcopias realizadas, se detectó a un mayor número de mujeres con el algoritmo de cribado primario que con el algoritmo de citología con el objetivo de identificar a mujeres para 100 procedimientos de colposcopia (un 24% más de mujeres, (1.947/1.564)). Además, la probabilidad de la enfermedad entre las mujeres no remitidas a colposcopia fue del 1,0% (18/1.847) por el algoritmo de cribado primario, un porcentaje inferior en comparación con el algoritmo de citología, 1,2% (18/1.464).

Tabla 51
Beneficios y riesgos del algoritmo de cribado primario y del algoritmo de citología para la población de cribado primario (≥ 25 años)
(por cada 100 procedimientos de colposcopia) – Solución PreservCyt®

Algoritmo	Número de pruebas y procedimientos			Beneficio		Riesgo		
	Citología	Prueba cobas® HPV	Colposcopia	Positivo verdadero		Falso negativo		Falso positivo
				≥ CIN3	CIN2	≥ CIN3	CIN2	
Cribado primario (estado del HPV desconocido)	165	2169	100	12	5	9	13	83
Cribado primario (estado del HPV conocido)	148	1947	100	12	5	7	11	83
Citología	1564	0	100	7	3	9	9	90

Riesgos de enfermedad del tejido cervical de alto grado en la fase de referencia y acumulado durante 3 años para el algoritmo de cribado primario

Se calcularon los riesgos (VBA = estimación ajustada para verificación diagnóstica) de enfermedad del tejido cervical de alto grado (≥ CIN2 y ≥ CIN3) en la fase de referencia (riesgo actual) y la suma del riesgo actual y el riesgo futuro en el tercer año (riesgo acumulado en el tercer año de seguimiento) en la población de cribado primario (≥ 25 años) entre mujeres con distintos resultados citológicos y en la prueba cobas® HPV.

Los riesgos en la fase de referencia para las mujeres con resultados positivos para HPV16/18 fueron del 19,83% y del 15,04% para los criterios de valoración ≥ CIN2 y ≥ CIN3, respectivamente (tabla 52). Los riesgos acumulados desde la fase de referencia hasta el tercer año de seguimiento para las mujeres con resultados positivos para HPV16/18 fueron del 28,03% y del 21,11% para los criterios de valoración ≥ CIN2 y ≥ CIN3, respectivamente.

Los riesgos en la fase de referencia para las mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR y resultados citológicos ≥ ASCUS fueron del 14,17% y del 7,78% para los criterios de valoración ≥ CIN2 y ≥ CIN3, respectivamente (tabla 52). Los riesgos acumulados desde la fase de referencia hasta el tercer año de seguimiento para las mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR y resultados citológicos ≥ ASCUS fueron del 20,56% y del 11,11% para los criterios de valoración ≥ CIN2 y ≥ CIN3, respectivamente.

Estas estimaciones de riesgo elevado justifican la remisión de estas mujeres a una colposcopia.

Tabla 52
Riesgo de enfermedad en mujeres con resultados positivos para HPV16/HPV18 o positivos para otros 12 HPV-AR y citología \geq ASCUS en la población de cribado primario (\geq 25 años) – Solución PreservCyt®

Criterio de valoración de la enfermedad	Categoría	Riesgo actual (%) (CI al 95%)	Riesgo actual + futuro (%) en el tercer año (CI al 95%)
\geq CIN2	HPV16+/18+	19,83 (17,39, 22,41)	28,03 (24,91, 31,07)
	HPV16+	23,54 (20,56, 26,71)	32,34 (28,73, 36,20)
	HPV18+	10,33 (6,73, 13,55)	17,02 (12,02, 21,75)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y \geq ASCUS	14,17 (11,36, 17,06)	20,56 (17,10, 23,94)
\geq CIN3	HPV16+/18+	15,04 (12,98, 17,43)	21,11 (18,47, 23,90)
	HPV16+	17,72 (15,19, 20,72)	25,09 (21,89, 28,95)
	HPV18+	8,21 (5,10, 11,14)	10,94 (7,06, 14,49)
	Positivo a otros 12 HPV-AR y \geq ASCUS	7,78 (5,57, 10,15)	11,11 (8,37, 13,92)
Riesgo actual = riesgo absoluto en la fase de referencia; riesgo actual + futuro en el tercer año = riesgo acumulado desde la fase de referencia hasta el tercer año de seguimiento; VBA = estimación ajustada para verificación diagnóstica.			

En la tabla 53 se muestran los riesgos para las mujeres con resultados positivos para otros 12 genotipos HPV-AR y citología NILM en la fase de referencia y la suma del riesgo actual y el riesgo futuro en el primer, segundo y tercer año de seguimiento. Los riesgos en la fase de referencia fueron del 4,89% y del 2,76% para los criterios de valoración \geq CIN2 y \geq CIN3, respectivamente. Los riesgos acumulados desde la fase de referencia hasta el tercer año de seguimiento para las mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR y resultados citológicos NILM fueron del 7,90% y del 3,64% para los criterios de valoración \geq CIN2 y \geq CIN3, respectivamente.

Tabla 53

Riesgo de enfermedad en mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR y citología NILM en la población de cribado primario (\geq 25 años) – Solución PreservCyt®

	\geq CIN2 (IC al 95%)	\geq CIN3 (IC al 95%)
Riesgo actual (%)	4,89 (3,94, 5,87)	2,76 (2,06, 3,45)
Riesgo actual + futuro en el primer año (%)	6,14 (5,00, 7,24)	3,13 (2,39, 3,88)
Riesgo actual + futuro en el segundo año (%)	6,60 (5,38, 7,69)	3,34 (2,59, 4,15)
Riesgo actual + futuro en el tercer año (%)	7,90 (6,59, 9,25)	3,64 (2,80, 4,52)

En la tabla 54 se presentan los riesgos para mujeres con resultados negativos para HPV-AR en la fase inicial y la suma del riesgo actual y el riesgo futuro en los años 1, 2 y 3. Los riesgos en la fase inicial fueron del 0,77% y el 0,27% para los criterios de valoración \geq CIN2 y \geq CIN3, respectivamente. Los riesgos acumulados desde el inicio hasta el tercer año de seguimiento para mujeres con resultados negativos para HPV-AR fueron del 0,94% y el 0,34% para los criterios de valoración \geq CIN2 y \geq CIN3, respectivamente.

Tabla 54

Riesgo de enfermedad en mujeres con resultados negativos para HPV-AR en la población de cribado primario (\geq 25 años) – Solución PreservCyt®

	\geq CIN2 (IC al 95%)	\geq CIN3 (IC al 95%)
Riesgo actual (%)	0,77 (0,33, 1,29)	0,27 (0,05, 0,60)
Riesgo actual + futuro en el primer año (%)	0,81 (0,36, 1,31)	0,28 (0,06, 0,61)
Riesgo actual + futuro en el segundo año (%)	0,87 (0,42, 1,38)	0,31 (0,08, 0,64)
Riesgo actual + futuro en el tercer año (%)	0,94 (0,47, 1,45)	0,34 (0,11, 0,66)

Comparación de riesgos de enfermedad para mujeres con citología NILM y resultados negativos para la prueba cobas® HPV

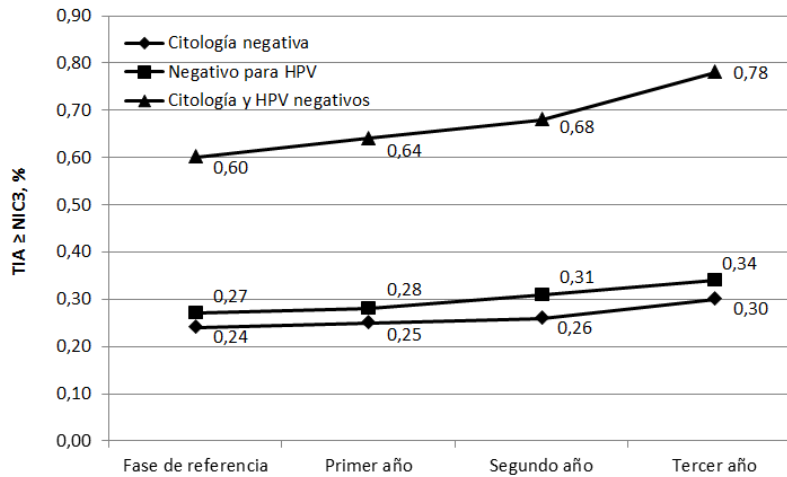
Se compararon los riesgos de enfermedad en la población de cribado primario (\geq 25 años) entre mujeres con un resultado citológico NILM en la fase de referencia frente a mujeres con resultados negativos para HPV-AR en la fase de referencia (tabla 55 e ilustración 3). Para aquellas mujeres con un resultado negativo para HPV-AR en la fase de referencia, el riesgo acumulado en los tres años para \geq CIN3 fue del 0,34% comparado con el 0,78% de aquellas con citología NILM, lo que indica que las mujeres con resultado negativo para HPV-AR presentan la mitad de riesgo de ser diagnosticadas con \geq CIN3 en el plazo de 3 años en comparación con las mujeres con resultados citológicos NILM. La adición de los resultados citológicos NILM a los resultados negativos para HPV-AR (Co-test) disminuyó ligeramente este riesgo de \geq CIN3 (0,34 frente a 0,30).

Tabla 55

Comparación del riesgo de enfermedad entre mujeres con un resultado negativo para HPV-AR y mujeres con un resultado citológico NILM inicial en la población de cribado primario (\geq 25 años) – Solución PreservCyt®

Criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas HPV/citología en la fase de referencia	Riesgo actual (%) (IC al 95%)	Riesgo actual + futuro en el tercer año (%) (IC al 95%)
\geq CIN2	NILM	1,24 (0,81, 1,72)	1,67 (1,23, 2,15)
	Negativo para HPV-AR	0,77 (0,33, 1,29)	0,94 (0,47, 1,45)
	Negativo para NILM y HPV-AR	0,73 (0,28, 1,26)	0,85 (0,38, 1,37)
\geq CIN3	NILM	0,60 (0,36, 0,92)	0,78 (0,53, 1,11)
	Negativo para HPV-AR	0,27 (0,05, 0,60)	0,34 (0,11, 0,66)
	Negativo para NILM y HPV-AR	0,24 (0,02, 0,58)	0,30 (0,06, 0,64)
Riesgo actual = riesgo absoluto en la fase de referencia; riesgo actual + futuro en el tercer año = riesgo acumulado desde la fase de referencia hasta el tercer año de seguimiento; todos los valores están ajustados para verificación diagnóstica.			

Ilustración 3
Riesgo acumulado en 3 años de citología NILM y resultados negativos para HPV-AR independientemente y conjuntos en la fase de referencia



RESULTADOS PREVISTOS PARA MUESTRAS RECOGIDAS EN FLUIDO CONSERVANTE SUREPATH™

Para realizar el cribado de ASCUS, se contó con un total de 952 mujeres ≥ 21 años consideradas aptas para el estudio y las muestras cervicales se analizaron en 3 centros de EE.UU. Las mujeres elegibles eran ≥ 21 años que habían firmado el consentimiento informado, satisfacían los criterios de inclusión/exclusión del estudio y no retiraron su consentimiento sin haberse sometido a todos los procedimientos del estudio. De las 952 mujeres elegibles, 865 presentaron un resultado positivo o negativo válido para la prueba **cobas® HPV**.

El promedio de edad de las mujeres evaluables era de 35,4 años (rango: de 21 a 75); aproximadamente el 41% tenían entre 21 y 29 años, el 28%, entre 30 y 39 años, el 17%, entre 40 y 49 años y el 15% aproximado restante, ≥ 50 años. Aproximadamente el 72% de las mujeres evaluables eran blancas, el 5% eran afroamericanas y el 23%, de otras razas. Aproximadamente el 42% eran hispanas o latinas. Cabe destacar que el 31,8% de las mujeres estaban vacunadas contra el HPV.

Los resultados del procedimiento complementario y del cribado primario se basan en un total de 11.511 mujeres ≥ 25 años consideradas aptas para el estudio global de SurePath efectuado en 11 centros de EE.UU. Del total de participantes, 8.088 mujeres ≥ 30 años con un resultado citológico NILM resultaron evaluable para los datos del procedimiento complementario. El promedio de edad era de 42 años, con un 41,9%, un 29,1% y un 29% correspondiente a los grupos de edad de 30 a 39 años, de 40 a 49 años y de 50 a 65 años, respectivamente. En cuanto a la raza, el 81,5% eran mujeres blancas, el 12,1% eran afroamericanas y el 6,4% restante pertenecía a otras razas.

De las 11.511 participantes, 11.260 muestras resultaron evaluables en SurePath, consideradas como la población evaluable para la realización del cribado primario. De entre las participantes, el 1,9% no se pudo evaluar (222/11.482): 4 mujeres presentaron resultados no válidos en SurePath para la prueba **cobas® HPV**, 208 fueron descartadas y consideradas no evaluables a causa de viales con fugas defectuosos y las 10 restantes no pudieron evaluarse debido a otros motivos, como la retirada de las propias mujeres.

Para todos los resultados de la prueba **cobas® HPV** incluidos en las tablas siguientes, todas las muestras recogidas en SurePath se sometieron al procedimiento preanalítico (según se ha descrito anteriormente) antes de la realización de la prueba mencionada.

En la tabla 56 se muestra el porcentaje de resultados positivos válidos para la prueba **cobas® HPV** por centro de análisis para las mujeres elegibles de todas las poblaciones de estudio, así como la distribución en los diferentes centros de análisis. La tasa de positividad global de HPV fue del 45,8% en la población con ASCUS ≥ 21 años, del 8,2% en la población con NILM ≥ 30 años y del 14,4% en la población de cribado primario ≥ 25 años.

Tabla 56

Resumen de la tasa de positividad de HPV a partir de los resultados de la prueba cobas® HPV por centro de análisis y población de estudio – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV (SurePath) – Tasa de positividad de HPV				
Centro de análisis ¹	Población con ASCUS (≥ 21 años)	Centro de análisis ¹	Población con NILM (≥ 30 años)	Población de cribado primario (≥ 25 años)
1	44,4% (155/349)	10	9,0% (354/3.939)	13,8% (691/5.005)
2	46,5% (132/284)	20	8,5% (192/2.248)	15,9% (539/3.385)
3	47,0% (109/232)	30	6,2% (118/1.901)	13,6% (389/2.870)
Global	45,8% (396/865)	Global	8,2% (664/8.088)	14,4% (1.619/11.260)

¹Se utilizaron un total de 6 centros de análisis diferentes en los 2 estudios.

En la tabla 57 se muestra el porcentaje de resultados positivos de la prueba **cobas® HPV** estratificado por edades para cada una de las poblaciones de estudio y se observa cómo la tasa de positividad de HPV desciende a medida que aumenta la edad en todas las poblaciones.

Tabla 57

Resumen de la tasa de positividad de HPV a partir de los resultados de la prueba cobas HPV por edades y poblaciones de estudio – Fluido conservante SurePath™

Grupo de edad (años)	Población con ASCUS (≥ 21 años)	Población con NILM (≥ 30 años)	Población de cribado primario (≥ 25 años)
	Positivo	Positivo	Positivo
21-24	60,6% (77/127)	N/A	N/A
25-29	47,2% (108/229)	N/A	25,5% (642/2.517)
30-39	51,9% (122/235)	10,2% (346/3.386)	14,6% (542/3.717)
40-49	33,6% (48/143)	7,1% (168/2.355)	9,2% (234/2.538)
50-65	32,2% (39/121)	6,4% (150/2.347)	8,1% (201/2.488)
> 65	20,0%(2/10)	N/A	N/A

De la tabla 58 a la tabla 60 se muestran las cuatro categorías de resultados de la prueba **cobas® HPV** estratificadas por edades para cada una de las poblaciones de estudio. Globalmente, la tasa de positividad más elevada se observó para la categoría de otros 12 HPV-AR y, en general, la tasa de positividad disminuyó con el aumento de la edad.

Tabla 58

Resumen de las cuatro categorías de resultados de la prueba cobas® HPV por grupos de edades para población con ASCUS (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Grupo de edad (años)	Resultado de la prueba cobas® HPV, (%) n				Total
	HPV16 Positive	HPV18 Positive	12 Other HR HPV Positive	Negative	
Total de mujeres elegibles	6,5% (56/865)	2,4% (21/865)	36,9% (319/865)	54,2% (469/865)	865
21-24	5,5% (7/127)	0,0% (0/127)	55,1% (70/127)	39,4% (50/127)	127
25-29	4,4% (10/229)	3,9% (9/229)	38,9% (89/229)	52,8% (121/229)	229
30-39	10,6% (25/235)	4,3% (10/235)	37,0% (87/235)	48,1% (113/235)	235
40-49	6,3% (9/143)	0,0% (0/143)	27,3% (39/143)	66,4% (95/143)	143
50-59	4,3% (4/94)	2,1% (2/94)	22,3% (21/94)	71,3% (67/94)	94
60-69	2,9% (1/34)	0,0% (0/34)	35,3% (12/34)	61,8% (21/34)	34
≥ 70	0,0% (0/3)	0,0% (0/3)	33,3% (1/3)	66,7% (2/3)	3

Tabla 59

Resumen de las cuatro categorías de resultados de la prueba cobas® HPV por grupos de edades para la población con NILM (≥ 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Grupo de edad (años)	HPV16 Positive % (n)	HPV18 Positive % (n)	12 Other HR HPV Positive % (n)	HPV Negative % (n)	Total
Total de mujeres con NILM evaluables	0,9% (73/8088)	0,6% (46/8088)	6,7% (545/8088)	91,8% (7424/8088)	8088
30-39	1,4% (47/3386)	0,7% (24/3386)	8,1% (275/3386)	89,8% (3040/3386)	3386
40-49	0,6% (13/2355)	0,6% (14/2355)	6,0% (141/2355)	92,9% (2187/2355)	2355
50-65	0,6% (13/2347)	0,3% (8/2347)	5,5% (129/2347)	93,6% (2197/2347)	2347

Tabla 60

Resumen de las cuatro categorías de resultados de la prueba cobas® HPV en SurePath™ por grupos de edades para la población de cribado primario (≥ 25 años) – Fluido conservante SurePath™

Grupo de edad (años)	Resultado de la prueba cobas® HPV				Total
	HPV16 Positive % (n)	HPV18 Positive % (n)	12 Other HR HPV Positive % (n)	Negative % (n)	
Total de mujeres con cribado primario evaluables	2,1% (236/11260)	0,9% (102/11260)	11,4% (1.281/11260)	85,6% (9.641/11260)	11260
25-29	3,8% (96/2517)	1,2% (29/2517)	20,5% (517/2517)	74,5% (1.875/2517)	2517
30-39	2,4% (91/3717)	1,1% (40/3717)	11,1% (411/3717)	85,4% (3.175/3717)	3717
40-49	1,2% (30/2538)	0,7% (19/2538)	7,3% (185/2538)	90,8% (2.304/2538)	2538
50-65	0,8% (19/2488)	0,6% (14/2488)	6,8% (168/2488)	91,9% (2.287/2488)	2488
un resultado positivo para HPV16 implica un resultado positivo para HPV16, un resultado positivo o negativo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV-AR. Un resultado positivo para HPV18 implica un resultado negativo para HPV16, un resultado positivo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV-AR. Un resultado positivo para otros 12 HPV-AR implica un resultado negativo para HPV16, un resultado negativo para HPV18 y un resultado positivo para otros 12 HPV-AR.					

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DEL ANÁLISIS DE MUESTRAS RECOGIDAS EN FLUIDO CONSERVANTE SUREPATH™

Diseño del estudio para demostrar la sensibilidad y especificidad clínicas de la prueba cobas® HPV en el cribado de pacientes ≥ 21 años con resultados citológicos ASCUS de muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ para determinar la necesidad de remisión a colposcopia

Con el objetivo de evaluar el rendimiento de la prueba cobas® HPV, se realizó un estudio multicéntrico prospectivo a partir de muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ como prueba de cribado para estratificar a las mujeres con resultados citológicos ASCUS para colposcopia. A las mujeres ≥ 21 años de edad sometidas al cribado rutinario de cáncer cervical se les tomaron 2 muestras cervicales, la primera en fluido conservante SurePath™ y la segunda en un medio de transporte de muestras (STM), como parte del estándar de atención. Las mujeres se inscribieron en 2 centros (integrados por 21 clínicas) y se sometieron a las pruebas en 3 centros. Las muestras citológicas se clasificaron según los criterios del Sistema Bethesda de 2001. Se invitó a participar en el estudio a mujeres con resultados citológicos ASCUS en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™. Un total de 952 mujeres cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y se inscribieron en el estudio. Tras la obtención del consentimiento informado, se procedió a registrar la información demográfica y el historial ginecológico. Las pruebas cobas® HPV se realizaron con muestras prealícuota y postalícuota de fluido conservante SurePath™. Se remitió a todas las mujeres con resultados citológicos ASCUS que accedieron a participar en el estudio, independientemente de su estado de HPV, a una colposcopia durante las 12 semanas posteriores a la vista de inscripción. Para evitar sesgos, se aplicó un procedimiento ciego tanto a los médicos como a las participantes en el estudio y a los especialistas en colposcopia a la hora de realizar todas las pruebas del HPV hasta después de la colposcopia. La colposcopia se llevó a cabo según un protocolo que requería una biopsia de todas las lesiones cervicales visibles; en los casos en los que no existían lesiones visibles, se realizó una única biopsia aleatoria en la unión escamocolumnar. En todas las pacientes en las que no se visualizaba la unión escamocolumnar, se realizó un legrado endocervical (LEC). Se evaluaron todas las biopsias según un panel de revisión de patologías centralizado (CPRP) formado por tres patólogos expertos; los resultados discordantes se asignaron de acuerdo con un protocolo predefinido. Para todos los análisis, el rendimiento clínico de la prueba cobas® HPV se evaluó a partir de los resultados histológicos del panel CPRP, con ≥ CIN2 y ≥ CIN3 como criterios de valoración primarios y secundarios del estudio, respectivamente. A continuación se presenta el rendimiento clínico de las muestras prealícuota (el rendimiento clínico de las muestras postalícuota fue similar). De las 952 mujeres elegibles, faltaban 87 muestras prealícuota; 865 presentaron resultados positivos o negativos válidos para la prueba cobas® HPV. El porcentaje de resultados no válidos de la prueba cobas® HPV cuando se presentaron como resultados positivos y negativos fue del 0,0% (0/865) con IC del 95% comprendido entre el 0,0% y el 0,4%. De las 865 mujeres, 857 se sometieron a colposcopia y, dado que la revisión histológica de 1 mujer no cumplió el protocolo, el número final de mujeres evaluables fue de 856.

Diseño del estudio para demostrar el rendimiento clínico de la prueba cobas® HPV en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ como complemento a la citología cervical en mujeres ≥ 30 años y como prueba de cribado primario de primera línea para el cribado del cáncer cervical

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico adicional para evaluar el rendimiento de la prueba cobas® HPV como complemento a la citología cervical y como prueba primaria de primera línea para el cribado del cáncer cervical utilizando muestras recogidas en fluido conservante SurePath™. En el estudio global, a las mujeres ≥ 25 años sometidas al cribado de cáncer cervical se les tomaron 2 muestras cervicales, la primera en fluido conservante SurePath™ y la segunda en solución PreservCyt®.

Para realizar el procedimiento complementario, se recomendó a todas las mujeres ≥ 30 años con resultado citológico NILM y resultados positivos para la prueba cobas® HPV en cualquier medio la realización de una colposcopia. Asimismo, se remitió a colposcopia a un subconjunto de mujeres (aproximadamente 1:34) seleccionado de forma aleatoria con resultados citológicos NILM provenientes de muestras recogidas en SurePath y resultados negativos para la prueba cobas® HPV tanto en SurePath como en PreservCyt®.

Para realizar el cribado primario de HPV, se remitió a colposcopia a todas las mujeres ≥ 25 años con resultados citológicos ≥ ASCUS o “no satisfactorios” provenientes de muestras recogidas en SurePath o con resultados positivos para la prueba cobas® HPV bien en SurePath o en PreservCyt®. La colposcopia se realizó según el protocolo estándar que determina la realización de biopsias de todas las lesiones visibles; todas las pacientes para las que no se pudo visualizar una unión escamosa fueron sometidas a un legrado endocervical y se realizó una biopsia cervical aleatoria en caso de no observarse lesiones. Todas las biopsias fueron evaluadas por un CPRP formado por tres patólogos expertos; los resultados discordantes se resolvieron de acuerdo con un protocolo predefinido. Para todos los análisis, el rendimiento clínico de la prueba cobas® HPV se determinó según los resultados histológicos del panel CPRP. Se realizaron los análisis para las mujeres con una histología ≥ CIN2 y ≥ CIN3 según el panel CPRP.

Características de rendimiento en la población con ASCUS en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ (≥ 21 años)

En la tabla 61 se muestra un resumen del diagnóstico CPRP estratificado según los resultados de la prueba **cobas**® HPV (positivos y negativos) para 856 mujeres. De entre las 856 mujeres evaluables, se observaron 75 casos de ≥ CIN2 (prevalencia del 8,8%) y 32 casos de ≥ CIN3 (prevalencia del 3,7%).

Tabla 61
Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV y el diagnóstico del panel de revisión de patologías centralizado en la población con ASCUS (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Total
	Indeterminado	Normal	CIN1	CIN2	≥ CIN3	
Positivo	3	264	64	34	28	393
Negativo	7	410	33	9	4	463
Total	10	674	97	43	32	856

Diez mujeres presentaron resultados histológicos indeterminados, por lo que fueron 846 las mujeres incluidas en el análisis estimativo del rendimiento clínico.

Rendimiento de la prueba **cobas**® HPV en la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población no vacunada – SurePath

En la tabla 62 se muestra un resumen del diagnóstico CPRP estratificado según los resultados de la prueba **cobas**® HPV (positivos y negativos) en la población no vacunada. El riesgo de ≥ CIN2 en mujeres con resultados positivos para HPV y negativos para HPV fue del ~14% (34/250) y del ~2% (6/326), respectivamente. El riesgo de ≥ CIN3 en mujeres con resultados positivos para HPV y negativos para HPV fue del ~7% (17/250) y del ~1% (2/326), respectivamente.

Tabla 62
Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV y el diagnóstico del panel de revisión de patologías centralizado para la población con ASCUS no vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico CPRP					Total
	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	
Positivo	179	37	17	15	2	250
Negativo	296	24	4 ^a	2 ^b	0	326
Total	475	61	21	17	2	576

^a 3 casos de CIN2 presentaron resultados negativos y secuencias negativas con aprobación de la FDA y 1 caso de CIN2 presentó un resultado positivo y una secuencia negativa con aprobación de la FDA.

^b 1 caso de CIN3 presentó un resultado positivo y una secuencia negativa con aprobación de la FDA y 1 caso de CIN3 presentó un resultado negativo y una secuencia negativa con aprobación de la FDA.

El rendimiento de la prueba **cobas**® HPV y el rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 se evaluó mediante la estimación de la sensibilidad y la especificidad, los VPP y VPN, y el CPP y CPN, tal como se muestra en la tabla 63 de población no vacunada. La sensibilidad de la prueba **cobas**® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fue del 85,0% (34/40) con IC al 95% = del 70,9% al 92,9% y del 89,5% (17/19) con IC al 95% = del 68,6% al 97,1%, respectivamente. La especificidad de la prueba **cobas**® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fue del 59,7% (320/536) con IC al 95% = del 55,5% al 63,8% y del 89,4% (324/326) con IC al 95% = del 88,1% al 90,9%, respectivamente.

La sensibilidad de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fue del 81,8% (36/44) con IC al 95% = del 68,0% al 90,5% y del 90,5% (19/21) con IC al 95% = del 71,1% al 97,4%, respectivamente. La especificidad de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fue del 58,9% (355/603) con IC al 95% = del 54,9% al 62,7% y del 57,7% (361/626) con IC al 95% = del 53,8% al 61,5%, respectivamente.

Tabla 63
Rendimiento de la prueba cobas® HPV y la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población con ASCUS no vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Prueba cobas® HPV				Prueba aprobada por la FDA con STM	
	Rendimiento	Punto de estimación	IC al 95%	Punto de estimación	IC al 95%	
≥ CIN2	Sensibilidad (%)	85,0% (34/40)	(70,9, 92,9)	81,8 (36/44)	(68,0, 90,5)	
	Especificidad (%)	59,7% (320/536)	(55,5, 63,8)	58,9% (355/603)	(54,9, 62,7)	
	VPP (%)	13,6% (34/250)	(11,4, 15,5)	12,7% (36/284)	(10,6, 14,4)	
	VPN (%)	98,2% (320/326)	(96,5, 99,1)	97,8% (355/363)	(96,2, 98,9)	
	CPP	2,1	(1,7, 2,5)	2,0	(1,6, 2,3)	
	CPN	0,25	(0,12, 0,49)	0,31	(0,15, 0,55)	
	Prevalencia (%)	6,9% (40/576)		6,8% (44/647)		
≥ CIN3	Sensibilidad (%)	89,5% (17/19)	(68,6, 97,1)	90,5% (19/21)	(71,1, 97,4)	
	Especificidad (%)	58,2% (324/557)	(54,0, 62,2)	57,7% (361/626)	(53,8, 61,5)	
	VPP (%)	6,8% (17/250)	(5,2, 7,8)	6,7% (19/284)	(5,3, 7,5)	
	VPN (%)	99,4% (324/326)	(98,1, 99,9)	99,4% (361/363)	(98,3, 99,9)	
	CPP	2,1	(1,6, 2,5)	2,1	(1,7, 2,4)	
	CPN	0,18	(0,04, 0,56)	0,17	(0,03, 0,52)	
	Prevalencia (%)	3,3% (19/576)		3,2% (21/647)		

En la tabla 64 se muestra un resumen del diagnóstico CPRP a partir de la redefinición del estado de la enfermedad basado en las biopsias directas por lesión; por este motivo, las mujeres sin lesiones se habrían sometido a biopsias aleatorias y se definirían como libres de la enfermedad.

Tabla 64
Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV y el diagnóstico del panel de revisión de patologías centralizado para las biopsias directas en la población con ASCUS no vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Sin lesión	Diagnóstico CPRP a partir de lesión					Total
		Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	
Positivo	122	81	23	12	11	1	250
Negativo	250	65	8	2 ^a	1 ^b	0	326
Total	372	146	31	14	12	1	576

^a 2 casos de CIN2 presentaron resultados negativos y secuencias negativas con aprobación de la FDA.

^b 1 caso de CIN3 presentó un resultado positivo y una secuencia negativa con aprobación de la FDA.

En la tabla 65 se muestra el rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV y el rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 a partir de la redefinición del estado de la enfermedad en mujeres que se han sometido a biopsias aleatorias como sujetos libres de la enfermedad. Según esta definición modificada de la enfermedad, la sensibilidad de detección de \geq CIN2 fue del 88,9% (24/27) con IC al 95% = del 71,9% al 96,1% para la prueba **cobas**[®] HPV y del 90,3% (28/31) con IC al 95% = del 75,1% al 96,7% para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad para la detección de \geq CIN2 fue del 58,8% (323/549) con IC al 95% = del 54,7% al 62,9% para la prueba **cobas**[®] HPV y del 58,4% (360/616) con IC al 95% = del 54,5% al 62,3% para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Según esta definición modificada de la enfermedad, la sensibilidad de detección de \geq CIN3 fue del 92,3% (12/13) con IC al 95% = del 66,7% al 98,6% para la prueba **cobas**[®] HPV y del 93,3% (14/15) con IC al 95% = del 70,2% al 98,8% para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad para la detección de \geq CIN3 fue del 57,7% (325/563) con IC al 95% = del 53,6% al 61,7% para la prueba **cobas**[®] HPV y del 57,3% (362/632) (IC al 95% = del 53,4% al 61,1%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Tabla 65
Rendimiento de la prueba cobas[®] HPV y una prueba del HPV aprobada por la FDA que consideran a las mujeres sometidas a biopsias aleatorias como libres de la enfermedad en la población con ASCUS no vacunada (\geq 21 años) – Fluido conservante SurePath[™]

Criterio de valoración de la enfermedad	Rendimiento	Prueba cobas [®] HPV		Prueba aprobada por la FDA con STM	
		Punto de estimación	IC al 95%	Punto de estimación	IC al 95%
\geq CIN2*	Sensibilidad (%)	88,9% (24/27)	(71,9, 96,1)	90,3% (28/31)	(75,1, 96,7)
	Especificidad (%)	58,8% (323/549)	(54,7, 62,9)	58,4% (360/616)	(54,5, 62,3)
	VPP (%)	9,6% (24/250)	(7,8, 10,9)	9,9% (28/284)	(8,2, 11,0)
	VPN (%)	99,1% (323/326)	(97,7, 99,7)	99,2% (316/363)	(97,9, 99,8)
	CPP	2,2	(1,7, 2,5)	2,2	(1,8, 2,5)
	CPN	0,19	(0,06, 0,48)	0,17	(0,05, 0,443)
	Prevalencia (%)	4,7% (27/576)		4,8% (31/647)	
\geq CIN3*	Sensibilidad (%)	92,3% (12/13)	(66,7, 98,6)	93,3% (14/15)	(70,2, 98,8)
	Especificidad (%)	57,7% (325/563)	(53,6, 61,7)	57,3% (362/632)	(53,4, 61,1)
	VPP (%)	4,8% (12/250)	(3,5, 5,4)	4,9% (14/284)	(3,7, 5,5)
	VPN (%)	99,7% (325/326)	(98,6, 99,9)	99,7% (362/363)	(98,7, 99,9)
	CPP	2,2	(1,6, 2,5)	2,2	(1,6, 2,5)
	CPN	0,13	(0,01, 0,60)	0,12	(0,01, 0,54)
	Prevalencia (%)	2,3% (13/576)		2,3% (15/647)	

* Las mujeres sometidas a biopsia aleatoria (biopsia no directa) se redefinieron como sujetos sometidos a una colposcopia normal y se incluyeron en el análisis como libres de la enfermedad. Para las mujeres sometidas a biopsias directas, no se modificó el diagnóstico CPRP.

En la tabla 66 se muestra el rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV y el rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA en STM para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 por estado de biopsia para las mujeres no vacunadas. Cuando se limita a mujeres con biopsias directas, la sensibilidad de detección de \geq CIN2 fue del 88,9% (24/27) (IC al 95% = del 71,9% al 96,1%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 90,3% (28/31) (IC al 95% = del 75,1% al 96,7%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de \geq CIN2 fue del 41,2% (73/177) (IC al 95% = del 34,3% al 48,7%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 39,4% (82/208) (IC al 95% = del 33,0% al 46,2%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. Con biopsias directas, la sensibilidad de detección de \geq CIN3 fue del 92,3% (12/13) (IC al 95% = del 66,7% al 98,6%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 93,3% (14/15) (IC al 95% = del 70,2% al 98,8%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de \geq CIN3 fue del 38,3% (75/191) (IC al 95% = del 32,6% al 44,0%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 37,5% (84/224) (IC al 95% = del 31,4% al 44,0%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Cuando se limita a mujeres con biopsias aleatorias, la sensibilidad de detección de \geq CIN2 fue del 76,9% (10/13) (IC al 95% = del 49,7% al 91,8%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 61,5% (8/13) (IC al 95% = del 35,5% al 82,3%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de \geq CIN2 fue del 68,8% (247/359) (IC al 95% = del 63,8% al 73,4%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 69,1% (273/395) (IC al 95% = del 64,4% al 73,5%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. Con biopsias aleatorias, la sensibilidad de detección de \geq CIN3 fue del 83,3% (5/6) (IC al 95% = del 43,7% al 97,0%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 83,3% (5/6) (IC al 95% = del 43,7% al 97,0%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de \geq CIN3 fue del 68,0% (249/366) (IC al 95% = del 63,1% al 72,6%) para la prueba **cobas**[®] HPV y del 68,9% (277/402) (IC al 95% = del 64,2% al 73,2%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Tabla 66
Rendimiento de la prueba cobas[®] HPV y una prueba del HPV aprobada por la FDA por estado de la biopsia de las mujeres en la población con ASCUS no vacunada (\geq 21 años) – Fluido conservante SurePath[™]

Criterio de valoración de la enfermedad	Rendimiento	Prueba cobas [®] HPV		Prueba aprobada por la FDA con STM	
		Lesión – Biopsia directa Punto de estimación	Sin lesión – Biopsia aleatoria Punto de estimación	Lesión – Biopsia directa Punto de estimación	Sin lesión – Biopsia aleatoria Punto de estimación
\geq CIN2	Sensibilidad (%)	88,9% (24/27)	76,9% (10/13)	90,3% (28/31)	61,5% (8/13)
	IC al 95%	(71,9, 96,1)	(49,7, 91,8)	(75,1, 96,7)	(35,5, 82,3)
	Especificidad (%)	41,2% (73/177)	68,8% (247/359)	39,4% (82/208)	69,1% (273/395)
	IC al 95%	(34,3, 48,7)	(63,8, 73,4)	(33,0, 46,2)	(64,4, 73,5)
	Prevalencia	13,2% (27/204)	3,5% (13/372)	13,0% (31/239)	3,2% (13/408)
\geq CIN3	Sensibilidad (%)	92,3% (12/13)	83,3% (5/6)	93,3% (14/15)	83,3% (5/6)
	IC al 95%	(66,7, 98,6)	(43,7, 97,0)	(70,2, 98,8)	(43,7, 97,0)
	Especificidad (%)	38,3% (75/191)	68,0% (249/366)	37,5% (84/224)	68,9% (277/402)
	IC al 95%	(32,6, 46,3)	(63,1, 72,6)	(31,4, 44,0)	(64,2, 73,2)
	Prevalencia	6,4% (13/204)	1,6% (6/372)	6,3% (15/239)	1,5% (6/408)
Positividad para HPV		62,7% (128/204)	32,8% (122/372)	64,4% (154/239)	31,9% (130/408)

En la tabla 67 se presenta el rendimiento de la prueba **cobas**[®] HPV para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 por grupos de edades en la población no vacunada. La sensibilidad de la prueba **cobas**[®] HPV para la detección de \geq CIN2 fue del 100,0% (7/7) (IC al 95% = del 64,6% al 100%) en el grupo de edad de 21 a 29 años, del 85,0% (17/20) (IC al 95% = del 64,0% al 94,8%) en el grupo de edad de 30 a 39 años y del 76,9% (10/13) (IC al 95% = del 49,7% al 91,8%) para el grupo de edad \geq 40 años. La especificidad de la prueba fue superior en las mujeres \geq 40 años, con una estimación del 69,8% (173/248) (IC al 95% = del 63,8% al 75,1%).

La sensibilidad de la prueba **cobas**[®] HPV para la detección de \geq CIN3 fue del 100,0% (4/4) (IC al 95% = del 51,0% al 100%) en el grupo de edad de 21 a 29 años, del 81,8% (9/11) (IC al 95% = del 52,3% al 94,9%) en el grupo de edad de 30 a 39 años y del 100% (4/4) (IC al 95% = del 51,0% al 100,0%) para el grupo de edad \geq 40 años. La especificidad de la prueba fue superior en las mujeres \geq 40 años, con una estimación del 68,5% (176/257) (IC al 95% = del 62,6% al 73,9%).

Tabla 67

Rendimiento de la prueba cobas® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población con ASCUS no vacunada por grupos de edad – Fluido conservante SurePath™

Rendimiento	21-29 años	30-39 años	≥ 40 años
N	107	208	261
≥ CIN2			
Sensibilidad (%)	100% (7/7)	85,0% (17/20)	76,9% (10/13)
IC al 95% (%)	(64,6, 100)	(64,0, 94,8)	(49,7, 91,8)
Especificidad (%)	51,0% (51/100)	51,1% (96/188)	69,8% (173/248)
IC al 95% (%)	(41,3, 60,6)	(44,0, 58,1)	(63,8, 75,1)
VPP (%)	12,5% (7/56)	15,6% (17/109)	11,8% (10/85)
IC al 95% (%)	(8,2, 15,1)	(11,9, 18,5)	(7,6, 15,1)
VPN (%)	100% (51/51)	97,0% (96/99)	98,3% (173/176)
IC al 95% (%)	(95,0, 100)	(92,9, 99,0)	(96,3, 99,5)
Prevalencia de ≥ CIN2	6,5% (7/107)	9,6% (20/208)	5,0% (13/261)
≥ CIN3			
Sensibilidad (%)	100% (4/4)	81,8% (9/11)	100% (4/4)
IC al 95% (%)	(51,0, 100)	(52,3, 94,9)	(51,0, 100)
Especificidad (%)	49,5% (51/103)	49,2% (97/197)	68,5% (176/257)
IC al 95% (%)	(40,1, 59,0)	(42,3, 56,2)	(62,6, 73,9)
VPP (%)	7,1% (4/56)	8,3% (9/109)	4,7% (4/85)
IC al 95% (%)	(3,6, 8,6)	(5,3, 10,2)	(2,3, 5,6)
VPN (%)	100% (51/51)	98,0% (97/99)	100% (176/176)
IC al 95% (%)	(96,0, 100)	(94,7, 99,6)	(98,9, 100)
Prevalencia de ≥ CIN3	3,7% (4/107)	5,3% (11/208)	1,5% (4/261)

Rendimiento de la prueba cobas® HPV en la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población vacunada – SurePath™

En la tabla 68 se muestra un resumen del diagnóstico CPRP estratificado según los resultados de la prueba cobas® HPV (positivos y negativos) en la población vacunada. El riesgo de ≥ CIN2 en mujeres con resultados positivos para HPV y negativos para HPV fue del 20% (28/140) y del ~5% (7/130), respectivamente. El riesgo de ≥ CIN3 en mujeres con resultados positivos para HPV y negativos para HPV fue del ~8% (11/140) y del ~2% (2/130), respectivamente.

Tabla 68

Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV y el diagnóstico del panel de revisión de patologías centralizado en la población con ASCUS vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					
	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	Total
Positivo	85	27	17	10	1	140
Negativo	144	9	5 ^a	2 ^b	0	130
Total	199	36	22	12	1	270

^a 2 casos de CIN2 presentaron resultados negativos y secuencias negativas con aprobación de la FDA y 2 casos de CIN2 presentaron resultados negativos y secuencias positivas con aprobación de la FDA. 1 caso de CIN2 presentó un resultado positivo y una secuencia positiva con aprobación de la FDA.

^b 1 caso de CIN3 presentó un resultado negativo y una secuencia negativa con aprobación de la FDA y 1 caso de CIN3 presentó un resultado negativo y una secuencia positiva con aprobación de la FDA.

El rendimiento de la prueba cobas® HPV y el rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA en STM para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 se evaluó mediante la estimación de la sensibilidad y la especificidad, los VPP y VPN, y el CPP y CPN, tal como se muestra en la tabla 69. En la población vacunada, la sensibilidad de la prueba cobas® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fue del 80,0% (28/35) con IC al 95% = del 64,1% al 90,0% y del 89,5% (17/19) con IC al 95% = del 68,6% al 97,1%, respectivamente. La especificidad de la prueba cobas® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fue del 59,7% (320/536) con IC al 95% = del 55,5% al 63,8% y del 58,2% (324/557) con IC al 95% = del 54,0% al 62,2%, respectivamente.

En la población vacunada, la sensibilidad de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fue del 74,3% (26/35) con IC al 95% = del 57,9% al 85,8% y del 76,9% (10/13) con IC al 95% = del 49,7% al 91,8%, respectivamente. La especificidad de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fue del 49,8% (124/249) con IC al 95% = del 43,6% al 56,0% y del 48,0% (130/271) con IC al 95% = del 42,1% al 53,9%, respectivamente.

Tabla 69

Rendimiento de la prueba cobas® HPV y la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población con ASCUS vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Prueba cobas® HPV				Prueba aprobada por la FDA con STM	
	Rendimiento	Punto de estimación	IC al 95%	Punto de estimación	IC al 95%	
≥ CIN2	Sensibilidad (%)	80,0% (28/35)	(64,1, 90,0)	74,3% (26/35)	(57,9, 85,8)	
	Especificidad (%)	52,3% (123/235)	(46,0, 58,6)	49,8% (124/249)	(43,6, 56,0)	
	VPP (%)	20,0% (28/140)	(16,2, 23,3)	17,2% (26/151)	(13,7, 20,4)	
	VPN (%)	94,6% (123/130)	(90,6, 97,3)	93,2% (124/133)	(89,2, 96,2)	
	CPP	1,7	(1,3, 2,0)	1,5	(1,1, 1,8)	
	CPN	0,38	(0,19, 0,70)	0,52	(0,28, 0,86)	
	Prevalencia (%)	13,0% (35/270)		12,3% (35/284)		
≥ CIN3	Sensibilidad (%)	84,6% (11/13)	(57,8, 95,7)	76,9% (10/13)	(49,7, 91,8)	
	Especificidad (%)	49,8% (128/257)	(43,7, 55,9)	48,0% (130/271)	(42,1, 53,9)	
	VPP (%)	7,9% (11/140)	(5,4, 9,4)	6,6% (10/151)	(4,3, 8,2)	
	VPN (%)	98,5% (128/130)	(95,8, 99,7)	97,7% (130/133)	(95,1, 99,3)	
	CPP	1,7	(1,1, 2,0)	1,5	(0,9, 1,9)	
	CPN	0,31	(0,06, 0,86)	0,48	(0,15, 1,07)	
	Prevalencia (%)	4,8% (13/270)		4,6% (13/284)		

En la tabla 70 se muestra un resumen del diagnóstico CPRP a partir de la redefinición del estado de la enfermedad basado en las biopsias directas por lesión; por este motivo, las mujeres sin lesiones se habrían sometido a biopsias aleatorias y se definirían como libres de la enfermedad.

Tabla 70
Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV y el diagnóstico del panel de revisión de patologías centralizado para las biopsias directas en la población con ASCUS vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Sin lesión	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado a partir de lesión					Total
		Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	
Positive	63	41	17	10	9	0	140
Negative	97	27	4	2 ^a	0	0	130
Total	160	68	21	12	9	0	270

^a 1 caso de CIN2 presentó un resultado negativo y una secuencia negativa con aprobación de la FDA y 1 caso de CIN2 presentó un resultado negativo y una secuencia positiva con aprobación de la FDA.

En la tabla 71 se muestra el rendimiento de la prueba cobas® HPV y el rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA en STM para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 a partir de la redefinición del estado de la enfermedad en mujeres que se han sometido a biopsias aleatorias como sujetos libres de la enfermedad. Según esta definición modificada de la enfermedad, la sensibilidad de detección de ≥ CIN2 fue del 90,5% (19/21) (IC al 95% = del 71,1% al 97,4%) tanto para la prueba cobas® HPV como para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de ≥ CIN2 fue del 51,4% (128/249) (IC al 95% = del 45,2% al 57,6%) para la prueba cobas® HPV y del 49,8% (131/263) (IC al 95% = del 43,8% al 55,8%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Según esta definición modificada de la enfermedad, la sensibilidad de detección de ≥ CIN3 fue del 100% (9/9) (IC al 95% = del 70,1% al 100%) tanto para la prueba cobas® HPV como para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de ≥ CIN3 fue del 49,8% (130/261) (IC al 95% = del 43,8% al 55,8%) para la prueba cobas® HPV y del 48,4% (133/275) (IC al 95% = del 42,5% al 54,3%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Tabla 71
Rendimiento de la prueba cobas® HPV y una prueba del HPV aprobada por la FDA que consideran a las mujeres sometidas a biopsias aleatorias como libres de la enfermedad en la población con ASCUS vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Rendimiento	Prueba cobas® HPV		Prueba aprobada por la FDA con STM	
		Punto de estimación	IC al 95%	Punto de estimación	IC al 95%
≥ CIN2	Sensibilidad (%)	90,5% (19/21)	(71,1, 97,4)	90,5% (19/21)	(71,1, 97,4)
	Especificidad (%)	51,4% (128/249)	(45,2, 57,6)	49,8% (131/263)	(43,8, 55,8)
	VPP (%)	13,6% (19/140)	(10,7, 15,6)	12,6% (19/151)	(10,0, 14,4)
	VPN (%)	98,5% (128/130)	(95,4, 99,7)	98,5% (131/133)	(95,5, 99,7)
	CPP	1,9	(1,4, 2,2)	1,8	(1,4, 2,1)
	CPN	0,19	(0,04, 0,57)	0,19	(0,04, 0,59)
	Prevalencia (%)	7,8% (21/270)		7,4% (21/284)	
≥ CIN3	Sensibilidad (%)	100% (9/9)	(70,1, 100)	100% (9/9)	(70,1, 100)
	Especificidad (%)	49,8% (130/261)	(43,8, 55,8)	48,4% (133/275)	(42,5, 54,3)
	VPP (%)	6,4% (9/140)	(4,5, 7,2)	6,0% (9/151)	(4,2, 6,6)
	VPN (%)	100% (130/130)	(97,7, 100)	100% (133/133)	(97,8, 100)
	CPP	2,0	(1,4, 2,3)	1,9	(1,3, 2,2)
	CPN	0,00	(0,00, 0,67)	0,00	(0,00, 0,69)
	Prevalencia (%)	3,3% (9/270)		3,2% (9/284)	

* Las mujeres sometidas a biopsia aleatoria (biopsia no directa) se redefinieron como sujetos sometidos a una colposcopia normal y se incluyeron en el análisis como libres de la enfermedad. Para las mujeres sometidas a biopsias directas, no se modificó el diagnóstico CPRP.

En la tabla 72 se muestra el rendimiento de la prueba cobas® HPV y el rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA en STM para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 por estado de biopsia en la población vacunada. Cuando se limita a mujeres con biopsias directas, la sensibilidad de detección de ≥ CIN2 fue del 90,5% (19/21) (IC al 95% = del 71,1% al 97,4%) tanto para la prueba cobas® HPV como para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de ≥ CIN2 fue del 34,8% (31/89) (IC al 95% = del 25,8% al 45,2%) para la prueba cobas® HPV y del 30,3% (30/99) (IC al 95% = del 22,1% al 40,0%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. Con biopsias directas, la sensibilidad de detección de ≥ CIN3 fue del 100% (9/9) (IC al 95% = del 70,1% al 100%) tanto para la prueba cobas® HPV como para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de ≥ CIN3 fue del 32,7% (33/101) (IC al 95% = del 24,3% al 42,3%) para la prueba cobas® HPV y del 28,8% (32/111) (IC al 95% = del 21,1% al 37,9%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Cuando se limita a mujeres con biopsias aleatorias, la sensibilidad de detección de ≥ CIN2 fue del 64,3% (9/14) (IC al 95% = del 38,8% al 83,7%) para la prueba cobas® HPV y del 50,0% (7/14) (IC al 95% = del 26,8% al 73,2%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de ≥ CIN2 fue del 63,0% (92/146) (IC al 95% = del 54,9% al 70,4%) para la prueba cobas® HPV y del 62,7% (94/150) (IC al 95% = del 54,9% al 70,4%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. Con biopsias aleatorias, la sensibilidad de detección de ≥ CIN3 fue del 50,0% (2/4) (IC al 95% = del 15,0% al 85,0%) para la prueba cobas® HPV y del 25,0% (1/4) (IC al 95% = del 4,6% al 69,9%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de ≥ CIN3 fue del 60,9% (95/156) (IC al 95% = del 54,9% al 70,4%) para la prueba cobas® HPV y del 61,3% (98/160) (IC al 95% = del 53,5% al 68,5%) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

Tabla 72
Rendimiento de la prueba cobas® HPV y una prueba del HPV aprobada por la FDA por estado de la biopsia de las mujeres en la población con ASCUS vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Rendimiento	Prueba cobas® HPV		Prueba aprobada por la FDA con STM	
		Lesión – Biopsia directa Punto de estimación	Sin lesión – Biopsia aleatoria Punto de estimación	Lesión – Biopsia directa Punto de estimación	Sin lesión – Biopsia aleatoria Punto de estimación
≥ CIN2	Sensibilidad (%)	90,5% (19/21)	64,3% (9/14)	90,5% (19/21)	50,0% (7/14)
	IC al 95%	(71,1, 97,4)	(38,8, 83,7)	(71,1, 97,4)	(26,8, 73,2)
	Especificidad (%)	34,8% (31/89)	63,0% (92/146)	30,3% (30/99)	62,7% (94/150)
	IC al 95%	(25,8, 45,2)	(54,9, 70,4)	(22,1, 40,0)	(54,7, 70,0)
	Prevalencia (%)	19,1% (21/110)	8,8% (14/160)	17,5% (21/120)	8,5% (14/164)
≥ CIN3	Sensibilidad (%)	100% (9/9)	50,0% (2/4)	100% (9/9)	25,0% (1/4)
	IC al 95%	(70,1, 100)	(15,0, 85,0)	(70,1, 100)	(4,6, 69,9)
	Especificidad (%)	32,7% (33/101)	60,9% (95/156)	28,8% (32/111)	61,3% (98/160)
	IC al 95%	(24,3, 42,3)	(54,9, 70,4)	(21,1, 37,9)	(53,5, 68,5)
	Prevalencia (%)	8,2% (9/110)	2,5% (4/160)	7,5% (9/120)	2,4% (4/164)
Positividad para HPV		70,0% (77/110)	39,4% (63/160)	73,3% (88/120)	38,4% (63/164)

En la tabla 73 se presenta el rendimiento de la prueba cobas® HPV para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 por grupos de edades en la población vacunada. La sensibilidad de la prueba cobas® HPV para la detección de ≥ CIN2 fue del 78,1% (25/32) (IC al 95% = del 61,2% al 89,0%) en el grupo de edad de 21 a 29 años y del 100% (3/3) (IC al 95% = del 43,9% al 100%) en el grupo de edad de 30 a 39 años. La especificidad de la prueba fue superior en las mujeres del grupo de edad de 30 a 39 años, con una estimación del 56,5% (13/23) (IC al 95% = del 36,8% al 74,4%).

La sensibilidad de la prueba **cobas**[®] HPV para la detección de \geq CIN3 fue del 81,8% (9/11) (IC al 95% = del 52,3% al 94,9%) en el grupo de edad de 21 a 29 años y del 100% (2/2) (IC al 95% = del 34,2% al 100%) en el grupo de edad de 30 a 39 años. La especificidad de la prueba fue superior en las mujeres de 30 a 39 años, con una estimación del 54,2% (13/24) (IC al 95% = del 35,1% al 72,1%).

Tabla 73
Rendimiento de la prueba cobas[®] HPV para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población con ASCUS vacunada por grupos de edad – Fluido conservante SurePath[™]

Rendimiento	21-29 años	30-39 años	\geq 40 años
N	244	26	N/A
\geq CIN2			
Sensibilidad (%)	78,1% (25/32)	100% (3/3)	N/A
IC al 95% (%)	(61,2, 89,0)	(43,9, 100)	
Especificidad (%)	51,9% (110/212)	56,5% (13/23)	N/A
IC al 95% (%)	(45,2, 58,5)	(36,8, 74,4)	
VPP (%)	19,7% (25/127)	23,1% (3/13)	N/A
IC al 95% (%)	(15,7, 23,3)	(10,5, 34,3)	
VPN (%)	94,0% (110/117)	100% (13/13)	N/A
IC al 95% (%)	(89,7, 96,9)	(86,8, 100)	
Prevalencia (%)	13,1% (32/244)	11,5% (3/26)	N/A
\geq CIN3			
Sensibilidad (%)	81,8% (9/11)	100% (2/2)	N/A
IC al 95% (%)	(52,3, 94,9)	(34,2, 100)	
Especificidad (%)	49,4% (115/233)	54,2% (13/24)	N/A
IC al 95% (%)	(43,0, 55,7)	(35,1, 72,1)	
VPP (%)	7,1% (9/127)	15,4% (2/13)	N/A
IC al 95% (%)	(4,6, 8,6)	(3,5, 23,3)	
VPN (%)	98,3% (115/117)	100% (13/13)	N/A
IC al 95% (%)	(95,5, 99,6)	(89,4, 100)	
Prevalencia (%)	4,5% (11/244)	7,7% (2/26)	N/A

Población con ASCUS (\geq 21 años) no vacunada en muestras recogidas en fluido conservante SurePath[™] – Cocientes de probabilidad y estimaciones de riesgo

En la tabla 74 se presentan los cocientes de probabilidad (CP), el riesgo de enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) y los IC al 95% correspondientes para los resultados de la prueba **cobas**[®] HPV (Positivo para HPV-AR 16/18, Otros 12 AR y Negativo para HPV-AR) obtenidos para la población con ASCUS no vacunada (\geq 21 años). Para la histología de \geq CIN2, la estimación del CP del resultado positivo para HPV16/18 fue del 5,2, lo que significa que un resultado positivo para HPV16/18 es 5,2 veces más probable en una mujer con la enfermedad (\geq CIN2) que en una mujer sin la enfermedad ($<$ CIN2). El riesgo de desarrollar \geq CIN2 en una mujer con ASCUS y un resultado positivo para HPV16/18 fue del 28,1%. El CP del resultado Positivo para otros 12 HPV-AR fue de 1,4. Ambos CP fueron significativamente mayores que 1. La estimación del CP de un resultado negativo de la prueba **cobas**[®] HPV fue 0,3, lo que supone que un resultado negativo es 0,3 veces más probable en una mujer sin enfermedad ($<$ CIN2) que en una mujer con enfermedad (\geq CIN2).

El riesgo de enfermedad (\geq CIN2) es la posibilidad/probabilidad de desarrollar la enfermedad en función del resultado obtenido para la prueba del HPV. El riesgo de padecer la enfermedad (\geq CIN2) fue de 6,9% en la población con ASCUS, independientemente del resultado de la prueba del HPV (prevalencia = 6,9%). El riesgo de enfermedad se vio considerablemente incrementado para los resultados positivos para HPV16/18 y positivos para los otros 12 HPV-AR, y significativamente reducido para los resultados negativos para HPV-AR.

Por lo que respecta a la histología de \geq CIN3, el CP de los resultados positivos para HPV16/18 fue significativamente mayor que 1, mientras que el CP de los resultados negativos para el HPV fue significativamente menor que 1.

El riesgo de enfermedad (\geq CIN3) fue del 3,3% para la población con ASCUS (tabla 74). El riesgo de \geq CIN3 se vio considerablemente incrementado para los resultados positivos para HPV16/18 y positivos para los otros 12 HPV-AR.

Tabla 74
Cocientes de probabilidad y riesgo de enfermedad por resultado de la prueba cobas[®] HPV en la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población con ASCUS no vacunada

Criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas [®] HPV	Cociente de probabilidad (IC al 95%)	Riesgo de enfermedad (%) según el resultado de la prueba (IC al 95%)
\geq CIN2	HPV 16 Positive /18 Positive	5,2 (3,2, 8,5)	28,1 (16/57) (19,4, 38,7)
	12 Other HR HPV Positive	1,4 (1,0, 2,0)	9,3 (18/193) (6,7, 12,9)
	Negative	0,3 (0,1, 0,5)	1,8 (6/326) (0,9, 3,8)
	Prevalencia (%)	6,9% (5,6, 8,5)	
\geq CIN3	HPV 16 Positive /18 Positive	7,0 (4,4, 11,2)	19,3 (11/57) (13,0, 27,7)
	12 Other HR HPV Positive	0,9 (0,5, 1,8)	3,1 (6/193) (1,6, 5,9)
	Negative	0,2 (0,0, 0,7)	0,6 (2/326) (0,2, 2,2)
	Prevalencia (%)	3,3% (2,4, 4,5)	

En la tabla 75 se presenta el diagnóstico CPRP para todos los resultados posibles de la prueba **cobas**® HPV en población con ASCUS no vacunada.

Tabla 75
Resumen de la prueba cobas® HPV y el diagnóstico del panel de revisión de patologías centralizado en la población con ASCUS no vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Total
	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	
NEG Other HR HPV, NEG HPV16, NEG HPV18	296	24	4	2	0	326
NEG Other HR HPV, NEG HPV16, POS HPV18	4	2	0	1	0	7
NEG Other HR HPV, POS HPV16, NEG HPV18	11	2	3	6	2	24
POS Other HR HPV, NEG HPV16, NEG HPV18	146	29	12	6	0	193
POS Other HR HPV, NEG HPV16, POS HPV18	7	0	0	1	0	8
POS Other HR HPV, POS HPV16, NEG HPV18	10	4	2	1	0	17
POS Other HR HPV, POS HPV16, POS HPV18	1	0	0	0	0	1
Total	475	61	21	17	2	576

En la tabla 76 se presenta el diagnóstico CPRP y el riesgo de enfermedad absoluto (≥ CIN2 y ≥ CIN3) por resultado de la prueba **cobas**® HPV para la población con ASCUS no vacunada. Los resultados positivos para HPV16/18 representan el riesgo absoluto más alto tanto para ≥ CIN2 como para ≥ CIN3. En términos generales, los riesgos absolutos para ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fueron superiores en mujeres con resultados positivos para HPV, positivos para HPV16/18 o positivos para los otros 12 HPV-AR que en mujeres con un resultado negativo para HPV.

Tabla 76
Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado y riesgo absoluto de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 para los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con ASCUS no vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Total	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Riesgo absoluto para ≥ CIN2 (%)	Riesgo absoluto para ≥ CIN3 (%)
		Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer		
HPV16 Positivo	42	22	6	5	7	2	33,3% (14/42)	21,4% (9/42)
HPV18 Positivo	15	11	2	0	2	0	13,3% (2/15)	13,3% (2/15)
12 Other HR HPV Positivo	193	146	29	12	6	0	9,3% (18/193)	3,1% (6/193)
HPV Negativo	326	296	24	4	2	0	1,8% (6/326)	0,6% (2/326)
HPV16 Positivo y/o HPV18 Positivo	57	33	8	5	9	2	28,1% (16/57)	19,3% (11/57)
HPV Positivo	250	179	37	17	15	2	13,6% (34/250)	6,8% (17/250)

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres en las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para los otros 12 genotipos de alto riesgo.
Nota 2: el resultado positivo para los otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para los otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

En la tabla 77 se muestra el riesgo relativo (RR) de la enfermedad (≥ CIN2 y ≥ CIN3) calculado para las mujeres con los diferentes resultados de la prueba **cobas**® HPV, tanto por RR como por sus correspondientes IC al 95%, para la población con ASCUS no vacunada. Los RR estimados de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 para mujeres con resultados positivos vs. negativos para la prueba **cobas**® HPV fueron de 7,4 (IC al 95% entre el 3,2 y el 17,3) y de 11,1 (IC al 95% entre el 2,6 y el 47,5), respectivamente, lo que significa que las mujeres con un resultado positivo tienen 7,4 veces más probabilidades de una histología de ≥ CIN2 y 11,1 veces más probabilidades de una histología de ≥ CIN3 que las mujeres con un resultado negativo para la prueba.

Del mismo modo, las mujeres con resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 con la prueba **cobas**® HPV presentaron más probabilidades de desarrollar ≥ CIN2 que las mujeres con (a) un resultado positivo para los otros 12 tipos de HPV-AR o (b) un resultado negativo. Las mujeres con un resultado positivo para los otros 12 tipos de HPV-AR presentaron una probabilidad significativamente mayor de desarrollar ≥ CIN2 que las mujeres con un resultado negativo. Se obtuvieron resultados similares para la histología de ≥ CIN3.

Tabla 77
Riesgos relativos de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 para los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con ASCUS no vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico CPRP ≥ CIN2		Diagnóstico CPRP ≥ CIN3	
	Riesgo relativo	IC al 95%	Riesgo relativo	IC al 95%
Positivo frente a Negativo para HPV	7,4	(3,2, 17,3)	11,1	(2,6, 47,5)
Positivo frente a Negativo para HPV16/18	15,3	(6,2, 37,3)	31,5	(7,2, 138,2)
Positivo para HPV16/18 frente a Positivo para otros 12 HPV-AR	3,0	(1,6, 5,5)	6,2	(2,4, 16,0)
Positivo frente a Negativo para otros 12 HPV-AR	5,1	(2,0, 12,5)	5,1	(1,0, 24,9)
Prevalencia (%)	6,9%		3,3%	

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres en las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para los otros 12 genotipos de alto riesgo.
Nota 2: el resultado positivo para los otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para los otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

En la tabla 78 se presenta el riesgo de enfermedad absoluto (≥ CIN2 y ≥ CIN3) por resultado de la prueba **cobas**® HPV estratificado por grupos de edades en la población no vacunada. Los resultados positivos para HPV16/18 representan el riesgo absoluto más alto tanto para ≥ CIN2 como para ≥ CIN3 en cada grupo de edad, seguido de los resultados positivos para otros 12 HPV-AR.

Tabla 78
Riesgo absoluto de \geq CIN2 y \geq CIN3 por resultado de la prueba cobas® HPV estratificado por edades en la población con ASCUS no vacunada (\geq 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Grupo de edad (años)		
	21-29	30-39	\geq 40
Riesgo absoluto para \geq CIN2 (%) (IC al 95%)			
HPV16/18 Positivo	30,0% (3/10) (10,8, 60,3)	25,8% (8/31) (13,7, 43,2)	31,3% (5/16) (14,2, 55,6)
12 Other HR HPV Positivo	8,7% (4/46) (3,4, 20,3)	11,5% (9/78) (6,2, 20,5)	7,2% (5/69) (3,1, 15,9)
Negative	0,0% (0/51) (0,0, 7,0)	3,0% (3/99) (1,0, 8,5)	1,7% (3/176) (0,6, 4,9)
Prevalencia (%)	6,5% (7/107)	9,6% (20/208)	5,0% (13/261)
Riesgo absoluto para \geq CIN3 (%) (IC al 95%)			
HPV16/18 Positivo	20,0% (2/10) (5,7, 51,0)	19,4% (6/31) (9,2, 36,3)	18,8% (3/16) (6,6, 43,0)
12 Other HR HPV Positivo	4,3% (2/46) (1,2, 14,5)	3,8% (3/78) (1,3, 10,7)	1,4% (1/69) (0,3, 7,8)
Negative	0,0% (0/51) (0,0, 7,0)	2,0% (2/99) (0,6, 7,1)	0,0% (0/176) (0,0, 2,1)
Prevalencia (%)	3,7% (4/107)	5,3% (11/208)	1,5% (4/261)

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres en las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para los otros 12 genotipos de alto riesgo.
Nota 2: el resultado positivo para los otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para los otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

Población con ASCUS (\geq 21 años) vacunada en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ – Cocientes de probabilidad y estimaciones de riesgo

En la tabla 79 se presentan los cocientes de probabilidad (CP), el riesgo de enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) y los IC al 95% correspondientes para los resultados de la prueba **cobas® HPV** (Positivo para HPV-AR 16/18, Otros 12 AR y Negativo para HPV-AR) obtenidos para la población con ASCUS vacunada (\geq 21 años).

Para la histología de \geq CIN2, la estimación del CP del resultado positivo para HPV16/18 fue del 4,9, lo que significa que un resultado positivo para HPV16/18 es 4,9 veces más probable en una mujer con la enfermedad (\geq CIN2) que en una mujer sin la enfermedad ($<$ CIN2). El riesgo de desarrollar \geq CIN2 en una mujer con ASCUS y un resultado positivo para HPV16/18 fue del 42,1% (significativamente diferente a 1). El CP del resultado Positivo para otros 12 HPV-AR fue de 1,3. La estimación del CP de un resultado negativo de la prueba **cobas® HPV** fue 0,4, lo que supone que un resultado negativo es 0,4 veces más probable en una mujer sin enfermedad ($<$ CIN2) que en una mujer con enfermedad (\geq CIN2).

El riesgo de enfermedad (\geq CIN2) es la posibilidad/probabilidad de desarrollar la enfermedad en función del resultado obtenido para la prueba del HPV. El riesgo de padecer la enfermedad (\geq CIN2) fue de 13,0% en la población con ASCUS, independientemente del resultado de la prueba del HPV (prevalencia = 13,0%).

Por lo que respecta a la histología de \geq CIN3, el CP de los resultados positivos para HPV16/18 fue significativamente mayor que 1, mientras que el CP de los resultados negativos para el HPV fue significativamente menor que 1.

El riesgo de enfermedad (\geq CIN3), independientemente del resultado de HPV, fue del 4,8% para la población con ASCUS (tabla 79). El riesgo de \geq CIN3 se vio considerablemente incrementado para los resultados positivos para HPV16/18 y positivos para los otros 12 HPV-AR.

Tabla 79
Cocientes de probabilidad y riesgo de enfermedad por resultado de la prueba cobas® HPV en la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población con ASCUS vacunada (\geq 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas® HPV	Cociente de probabilidad (IC al 95%)	Riesgo de enfermedad (%) según el resultado de la prueba (IC al 95%)
\geq CIN2	HPV16/18 Positivo	4,9 (2,1, 10,9)	42,1% (8/19) (23,9, 62,0)
	12 Other HR HPV Positivo	1,3 (0,9, 1,8)	16,5% (20/121) (12,1, 20,9)
	HPV Negative	0,4 (0,2, 0,7)	5,4% (7/130) (2,7, 9,4)
	Prevalencia (%)	13,0% (35/270)	
\geq CIN3	HPV16/18 Positivo	11,5 (5,1, 23,5)	36,8% (7/19) (20,6, 54,3)
	12 Other HR HPV Positivo	0,7 (0,3, 1,3)	3,3% (4/121) (1,4, 6,2)
	HPV Negative	0,31 (0,06, 0,86)	1,54% (2/130) (0,32, 4,19)
	Prevalencia (%)	4,8% (13/270)	

En la tabla 80 se presenta el diagnóstico CPRP para todos los resultados posibles de la prueba **cobas**® HPV en población con ASCUS vacunada.

Tabla 80
Resumen de los resultados de la prueba cobas® HPV (prealicuota) y el diagnóstico del panel de revisión de patologías centralizado en la población con ASCUS vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Total
	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	
NEG Other HR HPV, NEG HPV16, NEG HPV18	114	9	5	2	0	130
NEG Other HR HPV, NEG HPV16, POS HPV18	2	0	0	0	1	3
NEG Other HR HPV, POS HPV16, NEG HPV18	2	0	0	2	0	4
POS Other HR HPV, Invalid HPV16, NEG HPV18	0	0	1	0	0	1
POS Other HR HPV, NEG HPV16, NEG HPV18	74	27	15	4	0	120
POS Other HR HPV, NEG HPV16, POS HPV18	3	0	0	0	0	3
POS Other HR HPV, POS HPV16, NEG HPV18	4	0	1	4	0	9
Total	199	36	22	12	1	270

En la tabla 81 se presenta el diagnóstico CPRP y el riesgo de enfermedad absoluto (\geq CIN2 y \geq CIN3) por resultado de la prueba **cobas**® HPV para la población con ASCUS vacunada. Los resultados positivos para HPV16/18 representan el riesgo absoluto más alto tanto para \geq CIN2 como para \geq CIN3. En términos generales, los riesgos absolutos para \geq CIN2 y \geq CIN3 fueron superiores en mujeres con resultados positivos para HPV, positivos para HPV16/18 o positivos para los otros 12 HPV-AR que en mujeres con un resultado negativo para HPV.

Tabla 81
Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado y riesgo absoluto de \geq CIN2 y \geq CIN3 para los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con ASCUS vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Total	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Riesgo absoluto para \geq CIN2 (%)	Riesgo absoluto para \geq CIN3 (%)
		Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer		
HPV16 Positive	13	6	0	1	6	0	53,8% (7/13)	46,2% (6/13)
HPV18 Positive	6	5	0	0	0	1	16,7% (1/6)	16,7% (1/6)
12 Other HR HPV Positive	121	74	27	16	4	0	16,5% (20/121)	3,3% (4/121)
HPV Negative	130	114	9	5	2	0	5,4% (7/130)	1,5% (2/130)
HPV16 Positive y/o HPV18 Positive	19	11	0	1	6	1	42,1% (8/19)	36,8% (7/19)
HPV Positive	140	85	27	17	10	1	20,0% (28/140)	7,9% (11/140)

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para los otros 12 HPV-AR.
Nota 2: el resultado positivo para los otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para los otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

En la tabla 82 se muestra el riesgo relativo (RR) de la enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) calculado para las mujeres con los diferentes resultados de la prueba **cobas**® HPV, tanto por RR como por sus correspondientes IC al 95%. Los RR estimados de \geq CIN2 y \geq CIN3 para mujeres con resultados positivos vs. negativos para la prueba **cobas**® HPV fueron de 3,7 (IC al 95% entre el 1,7 y el 8,2) y de 5,1 (IC al 95% entre el 1,2 y el 22,6), respectivamente, lo que significa que las mujeres con un resultado positivo tienen 3,7 veces más probabilidades de una histología de \geq CIN2 y 5,1 veces más probabilidades de una histología de \geq CIN3 que las mujeres con un resultado negativo para la prueba.

Del mismo modo, las mujeres con resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 con la prueba **cobas**® HPV presentaron más probabilidades de desarrollar \geq CIN2 que las mujeres con (a) un resultado negativo o (b) un resultado positivo para los otros 12 tipos de HPV-AR. Las mujeres con un resultado positivo para los otros 12 tipos de HPV-AR presentaron una probabilidad significativamente mayor de desarrollar \geq CIN2 que las mujeres con un resultado negativo. Se obtuvieron resultados similares para la histología de \geq CIN3.

Tabla 82
Riesgos relativos de \geq CIN2 y \geq CIN3 para los diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con ASCUS vacunada (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Diagnóstico CPRP \geq CIN2		Diagnóstico CPRP \geq CIN3	
	Riesgo relativo	IC al 95%	Riesgo relativo	IC al 95%
Positivo frente a Negativo para HPV	3,7	(1,7, 8,2)	5,1	(1,2, 22,6)
Positivo frente a Negativo para HPV16/18	7,8	(3,2, 19,1)	23,9	(5,4, 106,9)
Positivo para HPV16/18 frente a Positivo para otros 12 HPV-AR	2,5	(1,3, 4,9)	11,1	(3,6, 34,5)
Positivo frente a Negativo para otros 12 HPV-AR	3,1	(1,3, 7,0)	2,1	(0,4, 11,5)
Prevalencia	13,0% (35/270)		4,8% (13/270)	

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para los otros 12 HPV-AR.

Nota 2: el resultado positivo para los otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para los otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

En la tabla 83 se presenta el riesgo de enfermedad absoluto (\geq CIN2 y \geq CIN3) por resultado de la prueba **cobas**® HPV estratificado por grupos de edades en la población vacunada. Los resultados positivos para HPV16/18 presentan el riesgo absoluto más alto tanto para \geq CIN2 como para \geq CIN3 en cada grupo de edad, seguido de los resultados positivos para otros 12 HPV-AR.

Tabla 83
Riesgo absoluto de \geq CIN2 y \geq CIN3 por resultado de la prueba cobas® HPV estratificado por edades en la población con ASCUS vacunada (\geq 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV	Grupo de edad (años)		
	21-29	30-39	\geq 40
Riesgo absoluto para \geq CIN2 (%) (IC al 95%)			
HPV16/18 Positive	40,0% (6/15) (19,8, 64,3)	50,0% (2/4) (15,0, 85,0)	N/A
12 Other HR HPV Positive	17,0% (19/112) (11,1, 25,0)	11,1% (1/9) (2,0, 43,5)	N/A
Negative	6,0% (7/117) (2,9, 11,8)	0,0% (0/13) (0,0, 22,8)	N/A
Prevalencia	13,1% (32/244) (9,4, 17,9)	11,5% (3/26) (4,0, 29,0)	N/A
Riesgo absoluto para \geq CIN3 (%) (IC al 95%)			
HPV16/18 Positive	33,3% (5/15) (15,2, 58,3)	50,0% (2/4) (15,0, 85,0)	N/A
12 Other HR HPV Positive	3,6% (4/112) (1,4, 8,8)	0,0% (0/9) (0,0, 29,9)	N/A
Negative	1,7% (2/117) (0,5, 6,0)	0,0% (0/13) (0,0, 22,8)	N/A
Prevalencia	4,5% (11/244) (2,5, 7,9)	7,7% (2/26) (2,1, 24,1)	N/A

Nota 1: el resultado positivo para HPV16 y/o positivo para HPV18 incluye todas las mujeres para las que se detecta la presencia de alguno de estos genotipos, o de ambos, independientemente de que se obtengan o no resultados positivos para los otros 12 HPV-AR.
Nota 2: el resultado positivo para los otros 12 genotipos del HPV-AR incluye todas las mujeres con resultados positivos para los otros 12 genotipos del HPV-AR y resultados negativos para HPV16 y HPV18.

Características de rendimiento en la población con NILM en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ (\geq 30 años)

En la tabla 84 se presenta el diagnóstico CPRP para todos los resultados posibles de la prueba cobas® HPV en población con NILM \geq 30 años.

Tabla 84
Resumen de todos los resultados posibles de la prueba cobas® HPV y diagnóstico CPRP en la población con NILM (\geq 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV (SurePath)	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Total
	Indeterminado	Normal	CIN1	CIN2	\geq CIN3	
POS Other HR HPV; POS HPV16; POS HPV18	0	1	0	0	0	1
POS Other HR HPV; NEG HPV16; POS HPV18	1	7	3	1	0	12
POS Other HR HPV; POS HPV16; NEG HPV18	3	16	1	2	1	23
NEG Other HR HPV; POS HPV16; NEG HPV18	3	43	2	0	1	49
NEG Other HR HPV; NEG HPV16; POS HPV18	1	29	3	1	0	34
POS Other HR HPV; NEG HPV16; NEG HPV18	86	426	21	8	4	545
NEG Other HR HPV; NEG HPV16; NEG HPV18	7203	213	5	2	1	7424
Total	7297	735	35	14	7	8088

Nota: los resultados indeterminados del panel de CPR incluyen muestras de biopsia no aptas para el diagnóstico o muestras de biopsia ausentes o no recogidas.

En la tabla 85 se presentan los diagnósticos del CPRP para los resultados de la prueba cobas® HPV en población con NILM \geq 30 años.

Tabla 85
Los resultados del CPRP para los resultados de la prueba cobas® HPV en la población con NILM (\geq 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV (SurePath)	Diagnóstico según el panel de revisión de patologías centralizado					Total
	Indeterminado	Normal	CIN1	CIN2	\geq CIN3	
HPV Positive	94	522	30	12	6	664
HPV 16 Positive y/o HPV 18 Positive	8	96	9	4	2	119
HPV 16 Positive	6	60	3	2	2	73
HPV 18 Positive	2	36	6	2	0	46
12 Other HR HPV Positive	86	426	21	8	4	545
HPV Negative	7203	213	5	2	1*	7424
Total	7297	735	35	14	7	8088

*También negativo con la prueba aprobada por la FDA basada en PreservCyt®.
Nota: los resultados indeterminados según el CPRP incluyen muestras de biopsia no aptas para el diagnóstico o muestras de biopsia ausentes o no recogidas.

En la tabla 86 se presenta el cociente (ajustado para verificación diagnóstica) de sensibilidades y (1-especificidad) entre la prueba **cobas**® HPV con muestras recogidas en SurePath y una prueba aprobada por la FDA basada en PreservCyt® para la detección de enfermedades del tejido cervical de alto grado (≥ CIN2 y ≥ CIN3) utilizando cifras ajustadas para verificación diagnóstica.

Tabla 86
Cociente (ajustado) de sensibilidades y (1-especificidad) entre la prueba cobas® HPV con muestras recogidas en SurePath y una prueba aprobada por la FDA basada en PreservCyt® para la detección de enfermedades del tejido cervical (≥ CIN2 y ≥ CIN3) en la población con NILM (≥ 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Ajustado	
	Cociente de sensibilidad (IC al 95%)	Cociente de (1-especificidad) (IC al 95%)
≥ CIN2	1,01 veces (0,86, 1,22) ¹	1,19 veces (1,13, 1,25)
≥ CIN3	1,00 veces (n/a) ¹	1,18 veces (1,13, 1,24)

¹El cociente de sensibilidades indica que las sensibilidades de dos pruebas son similares.

Población con NILM (≥ 30 años) en muestras recogidas en SurePath – Estimaciones de riesgo absoluto y relativo

En la tabla 87 se presentan las estimaciones de riesgo absoluto (ajustadas para verificación diagnóstica) de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 para la prueba **cobas**® HPV en muestras recogidas en SurePath y para una prueba aprobada por la FDA basada en PreservCyt®. Los riesgos VBA de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fueron del 5,04% (IC al 95%: 1,55%, 9,50%) y del 1,68% (IC al 95%: 0,0%, 4,29%) para mujeres con resultados citológicos NILM y resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 en la prueba **cobas**® HPV. Los riesgos VBA de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 fueron del 1,21% (IC al 95%: 0,00%, 3,10%) y del 0,46% (IC al 95%: 0,00%, 1,43%), respectivamente, para mujeres con resultados citológicos NILM y resultados negativos para HPV en la prueba **cobas**® HPV.

Tabla 87
Cociente de estimaciones de riesgo (ajustado) de enfermedades del tejido cervical (≥ CIN2 y ≥ CIN3) con la prueba cobas® HPV en muestras recogidas en SurePath y con una prueba aprobada por la FDA basada en PreservCyt® para la población con NILM (≥ 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas® HPV	Riesgo absoluto ajustado (IC al 95%)	
		Resultado de la prueba cobas® HPV (SurePath)	Resultado de la prueba aprobada por la FDA (PreservCyt®)
≥ CIN2	HPV Positive	3,01 (1,77, 4,57)	3,56 (2,02, 5,38)
	HPV 16/18 Positive	5,04 (1,55, 9,50)	4,67 (0,94, 9,30)
	12 Other HPV Positive	2,57 (1,22, 4,16)	3,3 (1,53, 5,30)
	HPV Negative	1,21 (0,00, 3,10)	1,21 (0,01, 3,06)
≥ CIN3	HPV Positive	1,05 (0,30, 1,85)	1,25 (0,36, 2,18)
	HPV 16/18 Positive	1,68 (0,00, 4,29)	0,93 (0,50, 3,09)
	12 Other HPV Positive	0,92 (0,18, 1,78)	1,32 (0,23, 2,50)
	HPV Negative	0,46 (0,00, 1,43)	0,45 (0,37, 1,41)

En la tabla 88 se presentan los riesgos relativos de enfermedad (≥ CIN2 y ≥ CIN3) entre mujeres con diferentes resultados para la prueba **cobas**® HPV ajustados para verificación diagnóstica. Las mujeres con resultados positivos para HPV 16/18 en la prueba **cobas**® HPV tienen 4,16 (IC al 95%: 0,82, 390,45) veces más probabilidades de presentar ≥ CIN2 y 3,67 (IC al 95%: 0,00, 8,80) veces más probabilidades de presentar ≥ CIN3, respectivamente, en comparación con las mujeres con un resultado negativo para la prueba **cobas**® HPV.

Tabla 88
Riesgos relativos (ajustados) de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 al comparar diferentes resultados de la prueba cobas® HPV en la población con NILM (≥ 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Resultado de la prueba cobas® HPV (SurePath)	Riesgo relativo (IC al 95%)
≥ CIN2	HPV Positive vs. Negative	2,48 (0,78, 232,13)
	HPV 16/18 Positive vs. Negative	4,16 (0,82, 390,45)
	HPV 16/18 Positive vs. 12 Other HR HPV Positive	1,96 (0,46, 5,22)
	12 Other HR HPV Positive vs. Negative	2,12 (0,62, 196,24)
≥ CIN3	HPV Positive vs. Negative	2,30 (0,37, 3,98)
	HPV 16/18 Positive vs. Negative	3,67 (0,00, 8,80)
	HPV 16/18 Positive vs. 12 Other HR HPV Positive	1,83 (0,00, 11,90)
	12 Other HR HPV Positive vs. Negative	2,00 (0,23, 3,81)

Características de rendimiento en la población de cribado primario (≥ 25 años) para muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

En el estudio de SurePath para el cribado primario y el procedimiento complementario se cribó un total de 11.511 mujeres de 25 años o más, de las cuales 11.482 (99,75%) cumplían los criterios de elegibilidad para participar en el estudio. Del total de mujeres aptas, 11.260 obtuvieron resultados válidos para la prueba **cobas**® HPV en muestras recogidas en SurePath y conforman la población de cribado primario evaluable.

Un total de 1.971 mujeres (1.358 con resultados positivos y 613 con resultados negativos para la prueba **cobas**® HPV) fueron remitidas a colposcopia. 148 de las 1.952 mujeres (7,6%) con resultados de CPRP válidos en la colposcopia obtuvieron un diagnóstico ≥ CIN2 según el panel CPRP.

En la tabla 89 se muestra el número de mujeres con resultados colposcópicos para cada combinación de resultados citológicos y de la prueba **cobas**®. Fue necesario aplicar un ajuste para la verificación diagnóstica debido a la diferencia en las tasas de colposcopia de cada categoría. Se atribuyeron casos de enfermedad de mujeres sometidas a colposcopia a mujeres para las que no se disponía de datos de colposcopia en cada categoría según sus resultados para la prueba HPV, sus resultados citológicos y su edad.

Tabla 89

Número de mujeres sometidas a colposcopia a partir de resultados citológicos y de la prueba cobas® HPV basados en muestras recogidas en SurePath para la población de cribado primario evaluable (≥ 25 años) – Fluido conservante SurePath™

Prueba cobas® HPV (SurePath™)	Citología (SurePath)				Total
	>ASCUS	ASCUS	Normal ¹	Insatisfactoria	
HPV 16/18 Positive	74	76	186	2	338
	Colpo:60	Colpo:60	Colpo:168	Colpo:2	
12 Other HR HPV Positive	157	228	895	1	1281
	Colpo:127	Colpo:186	Colpo:748	Colpo:0	
HR HPV Negative	76	342	9211	12	9641
	Colpo:59	Colpo:263	Colpo:283	Colpo:8	
Total	307	646	10292	15	11260

¹Las mujeres con resultado citológico NILM u "Other" (células endometriales) se han incluido en la categoría "Normal".

Análisis de rendimiento en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ en la población de cribado primario (≥ 25 años)

El rendimiento de la prueba cobas® HPV se evaluó comparando el rendimiento del algoritmo de cribado primario (prueba de genotipado de HPV 16/18 con prueba confirmatoria mediante citología, tal como refleja la ilustración 1 anterior) con el rendimiento de la citología sola (ilustración 2) y del algoritmo de cribado ASCUS/Co-test.

En la tabla 90 se presentan las estimaciones de rendimiento VBA del algoritmo de cribado primario y la citología sola. Se observaron valores de sensibilidad más elevados para el cribado primario en comparación con la citología sola: ≥ CIN2 (44,30% y 41,95%) y ≥ CIN3 (60,05% y 57,14%). Las diferencias en las sensibilidades no fueron estadísticamente significativas. Los resultados falsos positivos de (1-especificidad) para el cribado primario fueron significativamente inferiores para ≥ CIN2 (5,39% y 7,55%) y ≥ CIN3 (5,84% y 7,94%). El CPP del cribado primario fue significativamente superior que el CPP de la citología para la detección de ≥ CIN2 (8,22 y 5,55) y ≥ CIN3 (10,35 y 7,19). El CPN del cribado primario fue inferior (es decir, más favorable) que el CPN de la citología para la detección de ≥ CIN2 (0,59 y 0,63) y ≥ CIN3 (0,42 y 0,47), si bien no se alcanzó significancia estadística. Asimismo, el algoritmo del cribado primario requirió un 2,04% menos de colposcopias (% de pos.) en comparación con la citología.

En la tabla 91 se muestra la comparación de los parámetros de rendimiento para el grupo de edad de 25 a 29 años. La sensibilidad del cribado primario para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en este grupo de edad demostró el mayor incremento con respecto a la citología, si bien no se alcanzó significancia estadística. También se observó un descenso en el número de colposcopias requeridas por el algoritmo de cribado primario en comparación con la citología.

Tabla 90

Comparación del rendimiento (VBA) del algoritmo de cribado primario y la citología sola para la detección de ≥ CIN2 y ≥ CIN3 en la población de cribado primario (≥ 25 años) – Fluido conservante SurePath™

≥ CIN2							
Prevalencia de ≥ CIN2 = 2,65% con IC al 95%: (1,55%, 4,09%)							
Algoritmo	Pos. (%) ¹	VPP (%)	[1-VPN] (%)	Sensibilidad (%)	[1-esp] (%)	CPP	CPN
Cribado primario	6,42%	18,26%	1,58%	44,30%	5,39%	8,22	0,59
IC al 95%	(5,98, 6,88)	(15,15, 21,29)	(0,43, 3,13)	(28,05, 74,53)	(4,96, 5,82)	(5,09, 14,04)	(0,27, 0,76)
Citología sola	8,46%	13,12%	1,68%	41,95%	7,55%	5,55	0,63
IC al 95%	(7,92, 8,99)	(10,86, 15,66)	(0,49, 3,27)	(26,46, 71,47)	(7,05, 8,07)	(3,40, 9,58)	(0,31, 0,80)
Diferencia	-2,04% ²	5,14% ²	-0,10%	2,35%	-2,16% ²	2,66 ²	-0,04
IC al 95%	(-2,47, -1,63)	(3,40, 6,90)	(-0,22, 0,03)	(-2,26, 7,33)	(-2,58, -1,73)	(1,41, 4,83)	(-0,09, 0,01)
≥ CIN3							
Prevalencia de ≥ CIN3 = 1,06% con IC al 95%: (0,64%, 1,78%)							
Cribado primario	6,42%	9,96%	0,45%	60,50%	5,84%	10,35	0,42
IC al 95%	(5,98, 6,88)	(7,47, 12,26)	(0,09, 1,21)	(34,59, 88,62)	(5,43, 6,32)	(5,86, 15,57)	(0,12, 0,69)
Citología sola	8,46%	7,14%	0,49%	57,14%	7,94%	7,19	0,47
IC al 95%	(7,92, 8,99)	(5,27, 8,89)	(0,12, 1,27)	(32,90, 85,71)	(7,44, 8,45)	(4,08, 10,93)	(0,16, 0,73)
Diferencia	-2,04% ²	2,82% ²	-0,05%	3,36%	-2,10% ²	3,16 ²	-0,05
IC al 95%	(-2,47, -1,63)	(1,48, 4,04)	(-0,13, 0,04)	(-5,00, 13,02)	(-2,51, -1,67)	(1,43, 5,75)	(-0,15, 0,05)

¹Pos. (%) indica el porcentaje de mujeres referidas a colposcopia en función del algoritmo de cribado utilizado.

²indica una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 91
Comparación del rendimiento (VBA) del algoritmo de cribado primario y la citología sola para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en el grupo de edad de 25 a 29 años – Fluido conservante SurePath™

Prevalencia de \geq CIN2 = 4,81% con IC al 95%: (2,78%, 8,22%)							
Algoritmo	Pos. (%) ¹	VPP (%)	[1-VPN] (%)	Sensibilidad (%)	[1-esp.] (%)	CPP	CPN
Cribado primario	11,56%	21,65%	2,61%	52,07%	9,52%	5,47	0,53
IC al 95%	(10,45, 12,87)	(16,38, 27,33)	(0,62, 6,37)	(29,26, 82,81)	(8,26, 10,79)	(2,94, 9,38)	(0,19, 0,78)
Citología sola	12,83%	17,65%	2,92%	47,11%	11,10%	4,24	0,59
IC al 95%	(11,52, 14,12)	(12,80, 22,24)	(0,87, 6,76)	(25,53, 75,15)	(9,75, 12,51)	(2,20, 7,25)	(0,28, 0,84)
Diferencia	-1,27% ²	4,00% ²	-0,31%	4,96%	-1,59% ²	1,23 ²	-0,07
IC al 95%	(-2,22, -0,24)	(1,50, 7,48)	(-0,80, 0,03)	(-1,56, 17,08)	(-2,65, -0,63)	(0,40, 3,05)	(-0,20, 0,01)
Prevalencia de \geq CIN3 = 1,47% con IC al 95%: (1,03%, 2,15%)							
Algoritmo	Pos. (%) ¹	VPP (%)	[1-VPN] (%)	Sen. (%)	[1-esp.] (%)	CPP	CPN
Cribado primario	11,56%	10,65%	0,27%	83,78%	10,48%	7,99	0,18
IC al 95%	(10,45, 12,87)	(7,43, 15,64)	(0,04, 0,54)	(70,66, 97,22)	(9,27, 11,59)	(6,52, 9,83)	(0,03, 0,33)
Citología sola	12,83%	8,05%	0,50%	70,27%	11,98%	5,87	0,34
IC al 95%	(11,52, 14,12)	(5,23, 12,71)	(0,18, 0,87)	(55,08, 88,24)	(10,59, 13,18)	(4,50, 7,69)	(0,13, 0,51)
Diferencia	-1,27% ²	2,60% ²	-0,23%	13,51%	-1,49% ²	2,12 ²	-0,16
IC al 95%	(-2,22, -0,24)	(0,44, 5,26)	(-0,55, 0,08)	(-5,88, 31,58)	(-2,47, -0,44)	(0,40, 4,01)	(-0,36, 0,06)

¹Pos. (%) indica el porcentaje de mujeres referidas a coloscopia en función del algoritmo de cribado utilizado.
²indica una diferencia estadísticamente significativa.

También se compararon los rendimientos del algoritmo de cribado primario y la citología sola mediante el método de cocientes de sensibilidades y 1-especificidad, tal como se muestra en la tabla 92. Se observó una mejora en las sensibilidades (sin significancia estadística). Los cocientes de las tasas de falsos positivos indican una mejora en la especificidad del cribado primario (estadísticamente significativo).

Tabla 92
Comparación (VBA) del rendimiento del algoritmo de cribado primario y la citología sola a partir de los cocientes de sensibilidad y especificidad – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad		Sensibilidad (%)	IC al 95%	1-especificidad	IC al 95%
		\geq CIN2	Cribado primario	44,30%	(28,05, 74,53)
	Citología sola	41,95%	(26,46, 71,47)	7,55%	(7,05, 8,07)
	Cociente	1,056	(0,953, 1,161)	0,714	(0,667, 0,763)
\geq CIN3	Cribado primario	60,50%	(34,59, 88,62)	5,84%	(5,43, 6,32)
	Citología sola	57,14%	(32,90, 85,71)	7,94%	(7,44, 8,45)
	Cociente	1,059	(0,925, 1,208)	0,736	(0,690, 0,783)

En la tabla 93 se muestran las comparaciones entre el algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado de ASCUS/Co-test. La sensibilidad y especificidad observadas para el cribado primario fue superior a la sensibilidad y especificidad observadas para el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test. Las mejoras observadas en la sensibilidad y especificidad no tuvieron significancia estadística.

Tabla 93
Comparación del rendimiento (VBA) del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población de cribado primario (\geq 25 años) – Fluido conservante SurePath™

\geq CIN2							
Prevalencia de \geq CIN2 = 2,65% con IC al 95%: (1,55%, 4,09%)							
Algoritmo	Pos. (%) ¹	VPP (%)	[1-VPN] (%)	Sensibilidad (%)	[1-esp] (%)	CPP	CPN
Cribado primario	6,42%	18,26%	1,58%	44,30%	5,39%	8,22	0,59
IC al 95%	(5,98, 6,88)	(15,15, 21,29)	(0,43, 3,13)	(28,05, 74,53)	(4,96, 5,82)	(5,09, 14,04)	(0,27, 0,76)
Cribado ASCUS/Co-test	6,50%	16,94%	1,65%	41,61%	5,55%	7,50	0,62
IC al 95%	(6,05, 6,97)	(14,17, 20,20)	(0,48, 3,18)	(26,45, 71,01)	(5,11, 5,98)	(4,67, 12,93)	(0,31, 0,78)
Diferencia	-0,08%	1,32%	-0,08%	2,68%	-0,16%	0,71	-0,03
IC al 95%	(-0,28, 0,12)	(-0,11, 2,36)	(-0,15, 0,02)	(-0,73, 6,59)	(-0,36, 0,06)	(-0,06, 1,55)	(-0,07, 0,01)
\geq CIN3							
Prevalencia de \geq CIN3 = 1,06% con IC al 95%: (0,64%, 1,78%)							
Cribado primario	6,42%	9,96%	0,45%	60,50%	5,84%	10,35	0,42
IC al 95%	(5,98, 6,88)	(7,47, 12,26)	(0,09, 1,21)	(34,59, 88,62)	(5,43, 6,32)	(5,86, 15,57)	(0,12, 0,69)
Cribado ASCUS/Co-test	6,50%	9,02%	0,47%	56,90%	5,98%	9,52	0,46
IC al 95%	(6,05, 6,97)	(6,86, 11,71)	(0,10, 1,23)	(33,41, 86,79)	(5,54, 6,43)	(5,55, 14,78)	(0,14, 0,71)
Diferencia	-0,08%	0,94%	-0,03%	3,61%	-0,13%	0,83	-0,04
IC al 95%	(-0,28, 0,12)	(-0,44, 1,63)	(-0,10, 0,04)	(-3,59, 10,97)	(-0,33, 0,10)	(-0,55, 2,17)	(-0,12, 0,04)

¹Pos. (%) indica el porcentaje de mujeres referidas a colposcopia en función del algoritmo de cribado utilizado.

También se compararon los rendimientos del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test mediante el método de cocientes de sensibilidades y 1-especificidad, tal como se muestra en la tabla 94. Se observó un aumento de la sensibilidad (sin significancia estadística) y las especificidades fueron similares.

Tabla 94
Comparación (VBA) del rendimiento del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test a partir de los cocientes de sensibilidad y especificidad – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad		Sensibilidad (%)	IC al 95%	1-especificidad	IC al 95%
\geq CIN2	Cribado primario	44,30%	(28,05, 74,53)	5,39%	(4,96, 5,82)
	Cribado ASCUS/Co-test	41,61%	(26,45, 71,01)	5,55%	(5,11, 5,98)
	Cociente	1,065	(0,981, 1,133)	0,971	(0,937, 1,011)
\geq CIN3	Cribado primario	60,50%	(34,59, 88,62)	5,84%	(5,43, 6,32)
	Cribado ASCUS/Co-test	56,90%	(33,41, 86,79)	5,98%	(5,54, 6,43)
	Cociente	1,063	(0,942, 1,181)	0,977	(0,947, 1,017)

En la tabla 95 se muestran los parámetros de rendimiento del cribado primario en comparación con el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test para la población de entre 25 y 29 años. La sensibilidad fue significativamente superior para el cribado primario para la detección tanto de \geq CIN2 como de \geq CIN3, mientras que el VPN fue significativamente superior para \geq CIN2.

Tabla 95
Comparación del rendimiento (VBA) del algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en el grupo de edad de 25 a 29 años – Fluido conservante SurePath™

\geq CIN2 Prevalencia de \geq CIN2 = 4,81% con IC al 95% (2,78, 8,22)							
Algoritmo	Pos. (%) ¹	VPP (%)	[1-VPN] (%)	Sensibilidad (%)	[1-esp.] (%)	CPP	CPN
Cribado primario	11,56%	21,65%	2,61%	52,07%	9,52%	5,47	0,53
IC al 95%	(10,45, 12,87)	(16,38, 27,33)	(0,62, 6,37)	(29,26, 82,81)	(8,26, 10,79)	(2,94, 9,38)	(0,19, 0,78)
Cribado ASCUS/ Co-test	9,69%	22,13%	2,95%	44,63%	7,93%	5,63	0,60
IC al 95%	(8,62, 10,85)	(16,17, 27,80)	(0,96, 6,59)	(24,62, 73,02)	(6,84, 9,18)	(2,94, 9,84)	(0,29, 0,82)
Diferencia	1,87% ²	-0,48%	-0,34% ²	7,44% ²	1,59% ²	-0,16	-0,07 ²
IC al 95%	(1,13, 2,54)	(-2,99, 3,02)	(-0,78, -0,03)	(1,60, 19,28)	(0,82, 2,23)	(-1,26, 1,11)	(-0,21, -0,00)
\geq CIN3 Prevalencia de \geq CIN3 = 1,47% con IC al 95% (1,03, 2,15)							
Algoritmo	Pos. (%) ¹	VPP (%)	[1-VPN] (%)	Sen. (%)	[1-esp.] (%)	CPP	CPN
Cribado primario	11,56%	10,65%	0,27%	83,78%	10,48%	7,99	0,18
IC al 95%	(10,45, 12,87)	(7,43, 15,64)	(0,04, 0,54)	(70,66, 97,22)	(9,27, 11,59)	(6,52, 9,83)	(0,03, 0,33)
Cribado ASCUS/ Co-test	9,69%	10,25%	0,53%	67,57%	8,83%	7,65	0,36
IC al 95%	(8,62, 10,85)	(6,58, 16,13)	(0,22, 0,92)	(51,19, 85,33)	(7,68, 9,89)	(5,69, 10,11)	(0,16, 0,54)
Diferencia	1,87% ²	0,41%	-0,26%	16,22% ²	1,65% ²	0,34	-0,17
IC al 95%	(1,13, 2,54)	(-1,98, 2,92)	(-0,57, 0,01)	(0,00, 32,56)	(0,93, 2,33)	(-1,59, 2,36)	(-0,36, 0,00)

¹Pos. (%) indica el porcentaje de mujeres referidas a coloscopia en función del algoritmo de cribado utilizado.
²indica una diferencia estadísticamente significativa.

Estimaciones de riesgos de \geq CIN2 y \geq CIN3 por genotipo de HPV en la población de cribado primario (\geq 25 años)

La tabla 96 muestra los riesgos VBA de enfermedad del tejido cervical (\geq CIN2 y \geq CIN3) en mujeres con resultados positivos para HPV16/18, así como los riesgos para mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR y citología \geq ASCUS en la población de cribado primario (\geq 25 años). Las mujeres con resultados positivos para HPV16/18 y para otros 12 HPV-AR con citología \geq ASCUS representaban el 3,0% y el 3,4% de la población \geq 25 años respectivamente y fueron remitidas a coloscopia según el algoritmo de cribado primario. Los riesgos absolutos de \geq CIN3 fueron del 13,31% en mujeres con resultados positivos para HPV16/18 y del 6,73% en mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR con citología \geq ASCUS. Las mujeres con resultados positivos para otros 12 HPV-AR y citología NILM representaron el 8,0% de la población \geq 25 años y el riesgo de \geq CIN3 fue del 0,94%. La mayoría de mujeres (85,6%) obtuvieron resultados negativos para HPV y su riesgo de \geq CIN3 fue del 0,39%. En la tabla 97 también se incluyen los riesgos VBA de enfermedad para el grupo de edad de 25 a 29 años.

Tabla 96
Riesgo (VBA) de enfermedad en cada una de las categorías relacionadas con el algoritmo de cribado primario (\geq 25 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV/ Resultado de la citología	Proporción de mujeres con resultados (%)	Riesgo de \geq CIN3 (%) (IC al 95%)	Riesgo de \geq CIN2 (%) (IC al 95%)
HPV 16/18+	3,0	13,31 (9,31, 17,08)	22,19 (17,52, 27,71)
12 Other HPV+ y \geq ASCUS	3,4	6,73 (4,44, 10,07)	14,74 (11,24, 19,11)
12 Other HPV+ y citología NILM	8,0	0,94 (0,46, 1,93)	3,36 (2,29, 4,91)
HR HPV-	85,6	0,39 (0,03, 1,22)	1,41 (0,15, 3,10)

Tabla 97
Riesgo (VBA) de enfermedad en cada una de las categorías relacionadas con el algoritmo de cribado primario en el grupo de edad de 25 a 29 años) – Fluido conservante SurePath™

Grupo de edad	Categoría	Proporción de mujeres con resultados (%)	Riesgo de \geq CIN3 (%) (IC al 95%)	Riesgo de \geq CIN2 (%) (IC al 95%)
25-29 años	HPV 16/18+	5,0	15,20 (8,54, 22,83)	30,40 (21,74, 39,17)
	12 Other HR HPV+ y citología \geq ASCUS	6,6	8,43 (3,95, 13,37)	15,66 (9,42, 22,15)
	12 Other HR HPV+ y citología NILM	13,9	1,14 (0,00, 2,46)	4,57 (2,44, 7,07)
	HR HPV -	74,5	0,16 (0,00, 0,37)	2,19 (0,05, 6,69)

El rendimiento de los resultados de la prueba cobas® HPV también se evaluó según el estado de vacunación en el grupo de edad de 25 a 29 años, tal como se presenta en la tabla 98.

Tabla 98
Rendimiento del algoritmo de cribado primario para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en mujeres no vacunadas y vacunadas en la población de cribado primario (de 25 a 29 años) – Fluido conservante SurePath™

Estimaciones de rendimiento	No vacunadas		Vacunadas	
	\geq CIN2			
% de sensibilidad (IC al 95%)	48,51% (25,12, 85,35)		71,43% (47,21, 93,33)	
% de 1-especificidad (IC al 95%)	9,75% (8,14, 11,29)		8,91% (6,96, 10,78)	
% de VPP (IC al 95%)	24,50% (18,36, 31,39)		16,67% (8,43, 26,82)	
% de (1-VPN) (IC al 95%)	3,59% (0,62, 9,45)		0,78% (0,13, 1,58)	
CPP (IC al 95%)	4,97 (2,46, 9,28)		8,02 (5,09, 11,64)	
CPN (IC al 95%)	0,57 (0,16, 0,83)		0,31 (0,07, 0,58)	
Prevalencia (IC al 95%)	6,12% (3,09, 11,46)		2,43% (1,39, 3,71)	
\geq CIN3				
% de sensibilidad (IC al 95%)	85,19% (64,96, 100,0)		78,57% (53,33, 100,0)	
% de 1-especificidad (IC al 95%)	10,91% (9,47, 12,50)		9,31% (7,38, 11,24)	
% de VPP (IC al 95%)	11,50% (6,27, 16,07)		12,22% (5,13, 20,65)	
% de (1-VPN) (IC al 95%)	0,28% (0,00, 0,68)		0,39% (0,00, 0,79)	
CPP (IC al 95%)	7,81 (5,78, 9,65)		8,44 (5,36, 12,45)	
CPN (IC al 95%)	0,17 (0,00, 0,39)		0,24 (0,00, 0,51)	
Prevalencia (IC al 95%)	1,64% (0,91, 2,30)		1,62% (0,70, 2,55)	

También se comparó el riesgo de enfermedad para resultados citológicos negativos, negativos para HPV y negativos para NILM y HPV. Tal como se muestra en la tabla 99, la reducción del riesgo al añadir un resultado citológico negativo a un resultado negativo para HPV es leve.

Tabla 99

Riesgo de enfermedad (VBA) en mujeres con citología NILM y prueba cobas® HPV negativa en la población de cribado primario (\geq 25 años) – Fluido conservante SurePath™

Citología y resultado de la prueba cobas® HPV	Proporción de mujeres con resultados (%)	Riesgo de \geq CIN3 (%) (IC al 95%)	Riesgo de \geq CIN2 (%) (IC al 95%)
NILM	91,29% (10279/11260)	0,50 (0,11, 1,32)	1,71 (0,48, 3,33)
HR HPV Negative	85,62% (9641/11260)	0,41 (0,03, 1,30)	1,45 (0,15, 3,14)
NILM & HR HPV Negative	81,69% (9198/11260)	0,37 (0,00, 1,28)	1,38 (0,01, 3,16)

Beneficios y riesgos para la población de cribado primario (\geq 25 años) por cada 10.000 mujeres

En la tabla 100 se presentan los beneficios y riesgos por cada 10.000 mujeres para el algoritmo de cribado primario, la citología sola y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test. El algoritmo de cribado primario detectó más casos de enfermedad (CIN2 y \geq CIN3) en comparación con la citología sola (117 y 111, respectivamente) y menos casos de colposcopias (642 y 846, respectivamente). Asimismo, el algoritmo de cribado primario omitió menos casos de \geq CIN3 en comparación con la citología sola (42 y 45, respectivamente) e identificó menos casos de falsos positivos (525 y 735, respectivamente). El algoritmo de cribado primario también detectó más casos de enfermedad de alto grado (CIN2 y \geq CIN3) que el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test (117 y 110), además de requerir menos colposcopias (642 y 650) y generar menos casos de falsos negativos de \geq CIN3 (42 y 46).

Tabla 100
Beneficios y riesgos de los algoritmos de cribado primario, citología sola y cribado ASCUS/Co-test en la población de cribado primario por cada 10.000 mujeres (\geq 25 años) – Fluido conservante SurePath™

Algoritmo	Número de pruebas y procedimientos			Beneficio		Riesgo		Falsos positivos
	Citología	Prueba cobas® HPV	Colposcopia	\geq CIN3	CIN2	\geq CIN3	CIN2	
Cribado primario	1138	10000	642	64	53	42	106	525
Citología sola	10000	0	846	61	50	45	109	735
Cribado ASCUS/Co-test	10000	7779	650	60	50	46	109	540

Beneficios y riesgos para la población de cribado primario (\geq 25 años) por cada 100 procedimientos colposcópicos

También se estimaron los beneficios y riesgos por cada 100 procedimientos colposcópicos para el algoritmo de cribado primario, la citología sola y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test (tabla 101). En el caso del algoritmo de cribado primario, fue necesario realizar 1.735 (1.558+177) pruebas de cribado para seleccionar 100 mujeres para colposcopia, mientras que el algoritmo de citología sola requirió de 1.182 pruebas y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test, de 2.735 (1.197+1.538). El número de positivos verdaderos obtenidos mediante el algoritmo de cribado primario para la detección de \geq CIN2 fue de 18 por cada 100 colposcopias, en comparación con los 13 de la citología sola y los 17 del algoritmo de cribado ASCUS/Co-test. La probabilidad de enfermedad entre las mujeres no remitidas a colposcopia fue del 1,65% ((7+17)/1.458) mediante el algoritmo de cribado primario, del 1,71% ((5+13)/1.082) mediante la citología sola y del 1,67% ((7+17)/1.438) mediante el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test.

Tabla 101
Beneficios y riesgos de los algoritmos de cribado primario, citología sola y cribado ASCUS/Co-test en la población de cribado primario (\geq 25 años) por cada 100 procedimientos colposcópicos – Fluido conservante SurePath™

Algoritmo	Número de pruebas y procedimientos			Beneficio		Riesgo		Falsos positivos
	Citología	Prueba cobas® HPV	Colposcopia	\geq CIN3	CIN2	\geq CIN3	CIN2	
Cribado primario	177	1558	100	10	8	7	17	82
Citología sola	1182	0	100	7	6	5	13	86
Cribado ASCUS/Co-test	1538	1197	100	9	8	7	17	83

Diseño del estudio para demostrar el rendimiento analítico de la prueba cobas® HPV en mujeres con ASCUS ≥ 21 años

Para demostrar el rendimiento analítico de la prueba cobas® HPV, se compararon aproximadamente 700 muestras con resultados citológicos ASCUS con un comparador compuesto formado por secuenciación de ADN del HPV y una prueba de ADN del HPV-AR aprobada por la FDA realizada a partir de muestras recogidas en STM. Las muestras cervicales se obtuvieron de todas las mujeres ≥ 21 años con resultados citológicos ASCUS que participaron en el estudio de cribado de ASCUS y presentaron resultados válidos para la prueba cobas® HPV con muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ y STM disponibles para evaluación.

Concordancia con un comparador compuesto en muestras recogidas en STM en comparación con muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ para la población con ASCUS ≥ 21 años

El rendimiento analítico de la prueba cobas® se evaluó mediante la comparación de los resultados de una prueba con un comparador compuesto formado por secuenciación de ADN del HPV y una prueba de ADN del HPV-AR aprobada por la FDA. Asimismo, la prueba también se comparó directamente mediante secuenciación del ADN a partir de muestras recogidas en STM. La secuenciación se llevó a cabo en un laboratorio comercial. En primer lugar se extrajo ADN de las muestras cervicales y posteriormente se amplificó mediante PCR con los cebadores β-globina y PGMY. La amplificación mediante β-globina actúa como control del proceso. Los cebadores PGMY son un conjunto de cebadores consenso diseñados para amplificar un fragmento de la región L1 polimórfica del genoma del HPV.^{37,38} Los extractos PGMY-positivos se amplificaron mediante cebadores específicos para HPV-AR para las posteriores reacciones de secuenciación.

Todas las muestras cervicales fueron seleccionadas del estudio de cribado de ASCUS: mujeres ≥21 años con resultados citológicos ASCUS, resultados válidos para la prueba cobas® HPV en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ y volumen de muestra en STM adecuado (n = 678). De ellas, 677 procedían de mujeres elegibles y presentaron resultados válidos para la prueba cobas® HPV en la prealícuota, de las cuales, 640 obtuvieron resultados de secuenciación válidos y 37 fueron no válidos. Las muestras no válidas fueron negativas para los cebadores β-globina y PGMY. En la tabla 102 se muestra la concordancia entre la prueba cobas® HPV y el comparador compuesto (prueba del HPV aprobada por la FDA y secuenciación de ADN del HPV en STM). Los porcentajes PPA, NPA y OPA entre la prueba cobas® HPV y el comparador compuesto fueron del 95,4% (206/216) con IC al 95% = del 91,7% al 97,5%, del 93,2% (288/309) con IC al 95% = del 89,8% al 95,5% y del 94,1% (495/526) con IC al 95% = del 91,8% al 95,8 %, respectivamente. El diecisiete por ciento (17%) de los resultados del comparador compuesto fueron indeterminados (discordantes entre la secuenciación y la prueba del HPV aprobada por la FDA) y el 5,5% (37/678) fueron no válidos con secuenciación.

Tabla 102
Concordancia entre la prueba cobas® HPV y el comparador compuesto (secuenciación/prueba del HPV aprobada por la FDA en STM) en la población con ASCUS (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Prueba cobas® HPV en muestras prealícuota	Comparador compuesto				Total
	Positivo	Negativo	Indeterminado	No válido	
Positivo	206	21	57	16	301
Negativo	10	288	58	21	377
Total	216 (31,9%)	309 (45,6%)	115 (17,0%)	37 (5,5%)	677
PPA: 95,4% (206/216), IC al 95%: (91,7%, 97,5%)					
NPA: 93,2% (288/309), IC al 95%: (89,8%, 95,5%)					
OPA: 94,1% (495/526), IC al 95%: (91,8%, 95,8%)					

En las tablas de la 103 a la 105 se presenta la concordancia de porcentaje específica del genotipo del HPV entre la prueba cobas® HPV y la secuenciación del ADN del HPV estratificada por diagnóstico CPRP (≥ CIN2 y < CIN2) para la detección de HPV16, HPV18 y otros 12 HPV-AR. Los porcentajes PPA, NPA y OPA entre la prueba cobas® HPV y la secuenciación del ADN del HPV fueron del ~94% para la detección de HPV16 y del 100% para la detección de HPV18 entre mujeres con diagnóstico CPRP ≥ CIN2.

Los porcentajes PPA, NPA y OPA entre la prueba cobas® HPV y la secuenciación del ADN del HPV para la detección de otros 12 HPV-AR fueron del ~83,0%, del 79,2% y del 81,5% respectivamente con diagnóstico CPRP ≥ CIN2. De los 3 casos de ≥ CIN2 en los que los resultados de la prueba cobas® HPV fueron negativos para los otros 12 HPV-AR, 2 fueron positivos para HPV16 mediante la prueba cobas® HPV, mientras que tanto HPV16 como 39 fueron positivos mediante secuenciación; uno fue positivo para HPV16 mediante la prueba cobas® HPV y tanto HPV16 como 59 fueron positivos mediante secuenciación. De los 4 casos de < CIN2 negativos para HPV mediante la prueba cobas® HPV, 3 fueron ≥ CIN2 y positivos para los genotipos 33, 45, 56 y 66 del HPV mediante secuenciación y 1 caso fue CIN3 y positivo para HPV 52 mediante secuenciación.

Tabla 103
Concordancia de porcentaje entre los resultados de HPV16 de la prueba cobas® HPV y la secuenciación de HPV16 en comparador STM estratificados por diagnóstico CPRP de ≥ CIN2 o < CIN2 en la población con ASCUS (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota	Resultados de secuenciación					
	≥ CIN2			< CIN2		
	HPV16 Positivo	HPV16 Negative	Total	HPV16 Positivo	HPV16 Negative	Total
HPV16 Detected	15	3	18	12	12	24
HPV16 Not Detected, pero HPV18 Detected y 12 Other HR HPV Detected	1*	46	47	4	534	540
HR HPV Not Detected	0			2		
Total	16	49	65	18	546	564
PPA: 93,8% (15/16), IC al 95%: (71,7%, 98,9%)			PPA: 66,7% (12/18), IC al 95%: (43,7%, 83,7%)			
NPA: 93,9% (46/49), IC al 95%: (83,5%, 97,9%)			NPA: 97,8% (534/546), IC al 95%: (96,2%, 98,7%)			
OPA: 93,8% (61/65), IC al 95%: (85,2%, 97,6%)			OPA: 96,8% (546/564), IC al 95%: (95,0%, 98,0%)			

*Positivo para otros 12 HPV-AR mediante la prueba cobas® HPV y genotipos 51, 56 y 68 del HPV positivos mediante secuenciación.

Tabla 104
Concordancia de porcentaje entre los resultados de HPV18 de la prueba cobas® HPV y la secuenciación de HPV18 en comparador STM estratificados por diagnóstico CPRP de ≥ CIN2 o < CIN2 en la población con ASCUS (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota	Resultados de secuenciación					
	≥ CIN2			< CIN2		
	HPV18 Positivo	HPV18 Negative	Total	HPV18 Positivo	HPV18 Negative	Total
HPV18 Detected	3	0	3	12	3	15
HPV18 Not Detected, pero HPV16 Detected y 12 Other HR HPV Detected	0	62	62	0	549	549
HR HPV Not Detected	0			0		
Total	3	62	65	12	552	564
PPA: 100,0% (3/3), IC al 95%: (43,9%, 100,0%)			PPA: 100,0% (12/12), IC al 95%: (75,8%, 100,0%)			
NPA: 100,0% (62/62), IC al 95%: (94,2%, 100,0%)			NPA: 99,5% (549/552), IC al 95%: (98,4%, 99,8%)			
OPA: 100,0% (65/65), IC al 95%: (94,4%, 100,0%)			OPA: 99,5% (561/564), IC al 95%: (98,4%, 99,8%)			

Tabla 105

Concordancia de porcentaje entre los resultados de otros 12 HPV-AR de la prueba cobas® HPV y la secuenciación de otros 12 HPV-AR en comparador STM estratificados por diagnóstico CPRP de ≥ CIN2 o < CIN2 en la población con ASCUS (≥ 21 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultados de secuenciación						
Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota	≥ CIN2			< CIN2		
	12 Other HR HPV Positivo	12 Other HR HPV Negativo	Total	12 Other HR HPV Positivo	12 Other HR HPV Negativo	Total
12 Other HR HPV Detected	34	5	39	156	57	213
12 Other HR HPV Detected, pero HPV16 Detected o HPV18 Detected	3 ^a	19	26	0	314	351
HR HPV Not Detected	4 ^b			37		
Total	41	24	65	193	371	564
PPA: 82,9% (34/41), IC al 95%: (68,7%, 91,5%)			PPA: 80,8% (156/193), IC al 95%: (74,7%, 85,8%)			
NPA: 79,2% (19/24), IC al 95%: (59,5%, 90,8%)			NPA: 84,6% (314/371), IC al 95%: (80,6%, 87,9%)			
OPA: 81,5% (53/65), IC al 95%: (70,4%, 89,1%)			OPA: 83,3% (470/564), IC al 95%: (80,0%, 86,2%)			

^a 2 casos obtuvieron resultados positivos para HPV16 mediante la prueba cobas® HPV y positivos para HPV16 y 39 mediante secuenciación; 1 caso obtuvo un resultado positivo para HPV16 mediante la prueba cobas® HPV y positivo para HPV16 y 59 mediante secuenciación.

^b 3 casos obtuvieron resultados de ≥ CIN2 y positivos para los genotipos 33, 45, 56 y 66 del HPV mediante secuenciación; 1 caso fue CIN3 y positivo para HPV 52 mediante secuenciación.

Diseño del estudio para demostrar el rendimiento analítico de la prueba cobas® HPV en mujeres ≥ 30 años con resultados citológicos NILM

Las muestras cervicales recogidas en fluido conservante SurePath™ se obtuvieron como parte del estudio global de SurePath™, en el que se tomaban 2 muestras cervicales de mujeres ≥ 25 años, la primera conservada en SurePath™ y la segunda, en PreservCyt®. Del total de muestras obtenidas de las 11.482 mujeres elegibles, la prueba cobas® HPV se realizó en 11.264 muestras con la prealícuota de SurePath™; también se realizó el análisis con 2 pruebas adicionales de ADN del HPV aprobadas por la FDA de 2.519 muestras recogidas en PreservCyt® y seleccionadas aleatoriamente. De entre las muestras obtenidas de mujeres ≥ 30 años con resultados citológicos NILM, 8.091 mujeres se sometieron a una prueba de ADN del HPV aprobada por la FDA para los genotipos 16/18 y otras 1.860 se sometieron a dos pruebas de ADN del HPV aprobadas por la FDA.

Concordancia con un comparador compuesto en muestras recogidas en PreservCyt® en comparación con muestras recogidas en SurePath para la población con NILM ≥ 30 años

El rendimiento analítico de la prueba cobas® HPV en muestras recogidas en SurePath™ se evaluó realizando una estimación de los porcentajes de concordancia con intervalos de confianza (IC) al 95% y comparándolos con el comparador compuesto formado por 2 pruebas de ADN del HPV-AR aprobadas por la FDA efectuadas con muestras recogidas en PreservCyt®. El resultado del comparador compuesto se consideró indeterminado cuando los resultados eran discordantes entre los 2 resultados de la prueba de ADN del HPV-AR aprobados por la FDA. También se evaluó la concordancia de los resultados de genotipos específicos entre las categorías de la prueba cobas® HPV con muestras recogidas en SurePath™ y la prueba de ADN del HPV aprobada por la FDA para el genotipado de 16/18 en PreservCyt®.

Concordancia entre muestras recogidas en SurePath™ y muestras recogidas en PreservCyt® para la población con NILM ≥ 30 años

La tabla 106 muestra la concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en muestras recogidas en SurePath™ (prealícuota) y el comparador compuesto formado por 2 pruebas de ADN del HPV aprobadas por la FDA en PreservCyt® para mujeres ≥ 30 años con resultados citológicos NILM. El PCP y el PCN entre la prueba cobas® HPV y el comparador compuesto fue del 98,3% (IC al 95%: 91,1%, 99,7%) y el 97,7% (IC al 95%: 96,9%, 98,3%), respectivamente.

Tabla 106
Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota de SurePath™ y el comparador compuesto (2 pruebas de ADN del HPV aprobadas por la FDA en PreservCyt®) en la población con NILM (≥ 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Prueba cobas® HPV (prealícuota de SurePath™)	Comparador compuesto				
	Positive	Negative	Indeterminate	Invalid	Total
HPV 14 HR					
Positive	59	40	45	0	144
Negative	1	1684	28	1	1714
Invalid	0	2	0	0	2
Total	60	1726	73	1	1860
PCP: 98,3% (59/60), IC al 95%: (91,1%, 99,7%)					
PCN: 97,7% (1684/1724), IC al 95%: (96,9%, 98,3%)					

Los resultados indeterminados e inválidos no se incluyeron en el cálculo del PCP ni del PCN.

En las tablas de la 107 a la 109 se presenta el porcentaje de concordancia entre la prueba cobas® HPV con muestras recogidas en SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA con muestras recogidas en PreservCyt® mediante diagnóstico CPRP (≥ CIN2 y < CIN2) para la detección de HPV16, HPV18 y otros 12 HPV-AR. En las mujeres con diagnóstico CPRP de ≥ CIN2, el PCP y el PCN entre la prueba cobas® HPV en SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA en PreservCyt® fue del 100% y el 94,4%, respectivamente, para la detección de HPV16. La detección del HPV18 demostró una concordancia del 100% entre ambas categorías. El PCP y el PCN entre la prueba cobas® HPV en SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA en PreservCyt® para la detección de otros 12 HPV-AR fue del 93,8% y el 80,0%, respectivamente, en mujeres con diagnóstico CPRP de ≥ CIN2.

Tabla 107

Porcentaje de concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV para HPV16 en muestras prealícuota de SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA para los resultados de HPV16 con PreservCyt® por diagnóstico CPRP ≥ CIN2 o < CIN2 en la población con NILM (≥ 30 años)

Prueba cobas® HPV (prealícuota de SurePath™)	Prueba del HPV aprobada por la FDA (PreservCyt®)					
	≥ CIN2			< CIN2		
	HPV16 Positivo	HPV16 Negativo	Total	HPV16 Positivo	HPV16 Negativo	Total
HPV16 Detected	3	1	4	46	17	63
HPV 16 Not Detected, pero HPV 18 Detected o 12 Other HR HPV Detected	0	14	14	2	487	489
HR HPV Not Detected	0	3	3	8	210	218
Total	3	18	21	56	714	770
PCP: 100,0% (3/3), IC al 95%: (43,9%, 100,0%)			PCP: 82,1% (46/56), IC al 95%: (70,2%, 90,0%)			
PCN: 94,4% (17/18), IC al 95%: (74,2%, 99,0%)			PCN: 97,6% (697/714), IC al 95%: (96,2%, 98,5%)			

Tabla 108
Porcentaje de concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV para HPV18 en SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA para los resultados de HPV18 con PreservCyt® por diagnóstico CPRP ≥ CIN2 o < CIN2 en la población con NILM (≥ 30 años)

Prueba cobas® HPV (prealiquota de SurePath™)	Prueba de ADN del HPV aprobada por la FDA con PreservCyt®					
	≥ CIN2			< CIN2		
	HPV18 Positive	HPV18 Negative	Total	HPV18 Positive	HPV18 Negative	Total
HPV18 Detected	2	0	2	35	8	43
HPV 18 Not Detected, pero HPV 16 Detected o 12 Other HR HPV Detected	0	16	16	2	507	509
HR HPV Not Detected	0	3	3	4	214	218
Total	2	19	21	41	729	770
PCP: 100,0% (2/2), IC al 95%: (34,2%, 100,0%)			PCP: 85,4% (35/41), IC al 95%: (71,6%, 93,1%)			
PCN: 100,0% (19/19), IC al 95%: (83,2%, 100,0%)			PCN: 98,9% (721/729), IC al 95%: (97,8%, 99,4%)			

Tabla 109
Porcentaje de concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV para otros 12 HPV-AR en SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA para otros 12 HPV-AR con PreservCyt® por diagnóstico CPRP ≥ CIN2 o < CIN2 en la población con NILM (≥ 30 años)

Prueba cobas® HPV (prealiquota de SurePath™)	Prueba del HPV aprobada por la FDA con PreservCyt®					
	≥ CIN2			< CIN2		
	12 Other HR HPV Positive	12 Other HR HPV Negative	Total	12 Other HR HPV Positive	12 Other HR HPV Negative	Total
12 Other HPV Detected	15	1	16	362	113	475
12 Other HPV Not Detected, pero HPV 16 Detected o HPV18 Detected	0	2	2	2	75	77
HR HPV Not Detected	1	2	3	35	183	218
Total	16	5	21	399	371	770
PCP: 93,8% (15/16), IC al 95%: (71,7%, 98,9%)			PCP: 90,7% (362/399), IC al 95%: (87,5%, 93,2%)			
PCN: 80,0% (4/5), IC al 95%: (37,6%, 96,4%)			PCN: 69,5% (258/371), IC al 95%: (64,7%, 74,0%)			

Los porcentajes de concordancia entre la prueba cobas® HPV para la detección de HPV16, HPV18 y otros 12 HPV-AR en muestras recogidas en SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA en muestras recogidas en PreservCyt® con independencia de los resultados CPRP se presentan en las tablas de la 110 a la 112, respectivamente.

Tabla 110
Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en muestras prealiquota de SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA en medio PreservCyt® en la población con NILM (≥ 30 años) para la detección de HPV 16

Prueba cobas® HPV (prealiquota de SurePath™)	Prueba aprobada por la FDA con PreservCyt®			Total
	HPV 16 Positive	HPV 16 Negative	Invalid	
HPV 16 Positive	53	20	0	73
HPV 16 Negative	11	8001	3	8015
Invalid	0	3	0	3
Total	64	8024	3	8091
PCP: 82,8% (53/64), IC al 95%: (71,8%, 90,1%)				
PCN: 99,8% (8001/8021), IC al 95%: (99,6%, 99,8%)				

Nota: los resultados inválidos no se incluyeron en el cálculo del PCP ni del PCN.

Tabla 111
Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en muestras prealiquota de SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA en medio PreservCyt® en la población con NILM (≥ 30 años) para la detección de HPV 18

Prueba cobas® HPV (prealiquota de SurePath™)	Prueba aprobada por la FDA con PreservCyt®			Total
	HPV 18 Positive	HPV18 Negative	Invalid	
HPV18 Positive	38	9	0	47
HPV 18 Negative	7	8031	3	8041
Invalid	0	3	0	3
Total	45	8043	3	8091
PCP: 84,4% (38/45), IC al 95%: (71,2%, 92,3%)				
PCN: 99,9% (8031/8040), IC al 95%: (99,8%, 99,9%)				

Nota: los resultados inválidos no se incluyeron en el cálculo del PCP ni del PCN.

Tabla 112
Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en muestras prealiquota de SurePath™ y la prueba aprobada por la FDA en medio PreservCyt® en la población con NILM (≥ 30 años) para la detección de otros 12 HPV-AR

Prueba cobas® HPV (prealiquota de SurePath™)	Prueba aprobada por la FDA con PreservCyt®			Total
	12 Other HR HPV Positive	12 Other HR HPV Negative	Invalid	
12 Other HR HPV Positive	445	136	0	581
12 Other HR HPV Negative	42	7462	3	7507
Invalid	0	3	0	3
Total	487	7601	3	8091
PCP: 91,4% (445/487), IC al 95%: (88,5%, 93,6%)				
PCN: 98,2% (7462/7598), IC al 95%: (97,9%, 98,5%)				

Nota: los resultados inválidos no se incluyeron en el cálculo del PCP ni del PCN.

Concordancia entre muestras recogidas en SurePath™ y muestras recogidas en PreservCyt® para la población de cribado primario ≥ 25 años

En la tabla 113 se presentan las concordancias entre los resultados de la prueba **cobas® HPV** procedentes de muestras recogidas en SurePath™ y el comparador compuesto basado en dos pruebas de ADN del HPV aprobadas por la FDA en la población de cribado primario (≥ 25 años). En las tablas de la 114 a la 116 se muestra la comparación entre la prueba **cobas® HPV** y la prueba aprobada por la FDA con genotipado de HPV16/18 por categoría de prueba. El PCP y el PCN para la detección de HPV 16/18 es del 91,7% (IC al 95%: 88,1%, 94,3%) y el 99,5% (IC al 95%: 99,4%, 99,7%), respectivamente (tabla 115). El PCP y el PCN para la detección de otros 12 HPV-AR es del 94,6% (IC al 95%: 93,2 %, 95,7 %) y el 97,6% (IC al 95%: 97,3%, 97,9%), respectivamente (tabla 116).

Tabla 113

Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en SurePath™ y el comparador compuesto basado en dos pruebas de ADN del HPV aprobadas por la FDA en la población de cribado primario ≥ 25 años

Prueba cobas® HPV (prealícuota de SurePath™)	Comparador compuesto (pruebas aprobadas por la FDA)				Total
	Positivo	Negative	Indeterminate	Invalid	
HPV16+/18+	59	10	10	0	79
12 Other HPV	158	44	75	0	277
Negative	3	2105	48	2	2158
Invalid	0	2	0	0	2
Total	220	2161	133	2	2516
PCP: 98,6% (217/220), IC al 95%: (96,1%, 99,5%)					
PCN: 97,4% (2105/2159), IC al 95%: (96,8%, 98,1%)					
Nota: los resultados indeterminados e inválidos no se incluyeron en el cálculo del PCP ni del PCN.					

Tabla 114

Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en SurePath™ y una prueba aprobada por la FDA en PreservCyt® en la población de cribado primario ≥ 25 años

Prueba cobas® HPV (prealícuota de SurePath™)	Prueba aprobada por la FDA (PreservCyt®)			Total
	Positive	Negative	Invalid	
HPV 14 HR				
Positive	1363	256	0	1619
Negative	81	9556	4	9641
Invalid	0	4	0	4
Total	1444	9816	4	11264
PCP: 94,4% (1363/1444), IC al 95%: (93,1%, 95,5%)				
PCN: 97,4% (9556/9812), IC al 95%: (97,1%, 97,7%)				
IC = intervalo de confianza				
Nota: los resultados inválidos no se incluyeron en el cálculo del PCP ni del PCN.				

Tabla 115

Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en SurePath™ y una prueba de ADN del HPV aprobada por la FDA en PreservCyt® para la detección de HPV16 y/o 18 en la población de cribado primario ≥ 25 años

Prueba cobas® HPV (prealícuota de SurePath™)	Prueba aprobada por la FDA (PreservCyt®)			Total
	Positive	Negative	Invalid	
HPV 16 y/o 18				
Positive	288	50	0	338
Negative	26	10892	4	10922
Invalid	0	4	0	4
Total	314	10946	4	11264
PCP: 91,7% (288/314), IC al 95%: (88,1%, 94,3%)				
PCN: 99,5% (10892/10942), IC al 95%: (99,4%, 99,7%)				
IC = intervalo de confianza				
Nota: los resultados inválidos no se incluyeron en el cálculo del PCP ni del PCN.				

Tabla 116

Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en SurePath™ y una prueba de ADN del HPV aprobada por la FDA en PreservCyt® para la detección de otros 12 HPV-AR en la población de cribado primario ≥ 25 años

Prueba cobas® HPV (prealícuota de SurePath™)	Prueba aprobada por la FDA (PreservCyt®)			Total
	Positive	Negative	Invalid	
12 Other HR HPV				
Positive	1189	236	0	1425
Negative	68	9763	4	9835
Invalid	0	4	0	4
Total	1257	10003	4	11264
PCP: 94,6% (1189/1257), IC al 95%: (93,2%, 95,7%)				
PCN: 97,6% (9763/9999), IC al 95%: (97,3%, 97,9%)				
IC = intervalo de confianza				
Nota: los resultados inválidos no se incluyeron en el cálculo del PCP ni del PCN.				

Concordancia entre las muestras pre y postcitológicas para la población con ASCUS (≥ 21 años) en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

Durante la realización del estudio clínico también se determinó el rendimiento de las muestras precitológicas (prealícuota) y postcitológicas (postalícuota). Las muestras postalícuota demostraron un rendimiento clínico similar (sensibilidad y especificidad) al de las muestras prealícuota. Por ejemplo, para las biopsias directas por lesión, la sensibilidad de detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población no vacunada fue del 88,9% (24/27) y del 92,3% (12/13), respectivamente tanto para las muestras prealícuota como para las muestras postalícuota. La especificidad de detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 fue del 39,4% (69/175) y del 37,6% (71/189), respectivamente, y resultó similar a la de la prealícuota (tabla 117).

Tabla 117
Rendimiento de la prueba cobas® HPV en muestras postalícuota y prealícuota para la detección de \geq CIN2 y \geq CIN3 en la población con ASCUS (≥ 21 años) no vacunada con biopsia directa por lesión – Fluido conservante SurePath™

Criterio de valoración de la enfermedad	Punto de estimación		
	Rendimiento	Postalícuota	Prealícuota
\geq CIN2	Sensibilidad (%) IC al 95%	88,9 (24/27) (71,9, 96,1)	88,9% (24/27) (71,9, 96,1)
	Especificidad (%) IC al 95%	39,4 (69/175) (32,5, 46,8)	41,2% (73/177) (34,3, 48,7)
	Prevalencia (%) IC al 95%	13,4 (27/202) (9,4, 18,7)	13,2% (27/204) (9,3, 18,6)
\geq CIN3	Sensibilidad (%) IC al 95%	92,3 (12/13) (66,7, 98,6)	92,3%(12/13) (66,7, 98,6)
	Especificidad (%) IC al 95%	37,6 (71/189) (31,0, 44,7)	38,3%(75/191) (32,6, 46,3)
	Prevalencia (%) IC al 95%	6,4 (13/202) (3,8, 10,7)	6,4% (13/204) (3,8, 10,6)

En la tabla 118 se muestra la concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en fluido conservante SurePath™ con muestras prealícuota y postalícuota. Los porcentajes PCP, PCN y PCG entre los resultados prealícuota y postalícuota de la prueba cobas® HPV fueron del 96,4% (374/388) (IC al 95% = del 94,0% al 97,8%), del 98,1% (453/462) (IC al 95% = del 96,3% al 99,0 %) y del 97,3% (827/850) (IC al 95% = del 96,0% al 98,2 %), respectivamente.

En la tabla 119 se muestra la concordancia entre los resultados de las cuatro categorías de la prueba cobas® HPV con muestras recogidas en fluido conservante SurePath™ prealícuota y postalícuota por genotipo.

Tabla 118
Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota y postalícuota en la población con ASCUS ≥ 21 años – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras postalícuota	Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	374	9	383
Negativo	14	453	467
Total	388 (45,6%)	462 (54,4%)	850
PCP: 96,4% (374/388), IC al 95%: (94,0%, 97,8%)			
PCN: 98,1% (453/462), IC al 95%: (96,3%, 99,0%)			
PCG: 97,3% (827/850), IC al 95%: (96,0%, 98,2%)			
IC = intervalo de confianza			

Tabla 119
Resumen de los resultados de las cuatro categorías de la prueba cobas® HPV por muestras prealícuota y postalícuota en la población con ASCUS ≥ 21 años – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras postalícuota	Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota				Total
	HPV 16 Positivo	HPV 18 Positivo	12 Other HPV HR Positivo	HPV Negativo	
HPV16 Positivo	48	2	0	2	52
HPV18 Positivo	0	17	0	0	17
12 Other HPV HR Positivo	2	0	305	7	314
Negativo	3	1	10	453	467
Total	53	20	315	462	850
Concordancia para HPV16/18 = 91,8% (67/73), IC al 95%: (83,2%, 96,2%)					
Concordancia para otros 12 HPV-AR = 96,8% (305/315), IC al 95%: (94,3%, 98,3%)					
Concordancia para HPV negativo = 98,1% (453/462), IC al 95%: (96,3%, 99,0%)					

Concordancia entre las muestras pre y postcitológicas para las poblaciones con NILM (≥ 30 años) y cribado primario (≥ 25 años) en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™
 En las tablas de la 120 a la 123 se presentan las concordancias entre los resultados de la prueba cobas® HPV en SurePath™ con muestras postalícuota y prealícuota.

Tabla 120

Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota y postalícuota en la población con NILM (≥ 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras postalícuota	Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota			Total
	Positive	Negative	Invalid	
Positive	131	16	0	147
Negative	14	1722	1	1737
Invalid	1	5	1	7
Total	146	1743	2	1891
PCP: 90,3% (131/145), IC al 95%: (84,5%, 94,2%)				
PCN: 99,1% (1722/1738), IC al 95%: (98,5%, 99,4%)				

Tabla 121

Resumen de las cuatro categorías de resultados de la prueba cobas® HPV por muestras prealícuota y postalícuota en la población con NILM (≥ 30 años) – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras postalícuota	Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota				Total
	HPV16 y/o 18+	12 Other HR HPV+	HPV Negative	Invalid	
HPV16 y/o 18+	20	1	2	0	23
12 Other HR HPV+	0	110	14	0	124
HPV Negative	4	10	1722	1	1737
Invalid	0	1	5	1	7
Total	24	122	1743	2	1891
Concordancia para HPV16/18 = 83,3% (20/24), IC al 95%: (64,1%, 93,3%)					
Concordancia para otros 12 HPV = 90,9% (110/121), IC al 95%: (84,5%, 94,8%)					
Concordancia para HPV negativo = 99,1% (1722/1738), IC al 95%: (98,5%, 99,4%)					

Tabla 122

Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota y postalícuota en la población de cribado primario ≥ 25 años – Fluido conservante SurePath™

Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras postalícuota	Resultado de la prueba cobas® HPV en muestras prealícuota			Total
	Positive	Negative	Invalid	
Positive	338	20	0	358
Negative	26	2180	1	2207
Invalid	1	7	1	9
Total	365	2207	2	2574
PCP: 92,9% (338/364), IC al 95%: (89,7%, 95,1%)				
PCN: 99,1% (2.180/2.200), IC al 95%: (98,6%, 99,4%)				

Tabla 123

Resumen de los resultados de las cuatro categorías de la prueba cobas® HPV por muestras prealícuota y postalícuota en la población de cribado primario ≥ 25 años – Fluido conservante SurePath™

Prueba cobas® HPV (postalícuota de SurePath™)	Prueba cobas® HPV (prealícuota de SurePath™)				Total
	HPV16 y/o 18+	12 Other HR HPV+	HPV Negative	Invalid	
HPV16 y/o 18+	74	4	3	0	81
12 Other HR HPV+	1	259	17	0	277
HPV Negative	5	21	2180	1	2207
Invalid	0	1	7	1	9
Total	80	285	2207	2	2574
Concordancia para HPV16/18: 92,5% (74/80), IC al 95%: (84,6%, 96,5%)					
Concordancia para otros 12 HPV: 91,2% (259/284), IC al 95%: (87,3%, 94,0%)					
Concordancia para HPV negativo: 99,1% (2.180/2.200), IC al 95%: (98,6%, 99,4%)					

RENDIMIENTO ANALÍTICO

Determinación del valor de corte clínico de la prueba **cobas**® HPV

La selección del valor de corte clínico para la detección de enfermedades del tejido cervical de alto grado (\geq CIN2) en la prueba **cobas**® HPV se realizó basándose en aproximadamente 29.000 mujeres que participaron en la fase 1 del estudio ATHENA. El método de selección del valor de corte se basó en el procedimiento de Kondratovich⁴⁹ y se eligió para lograr un nivel de sensibilidad predefinido del 93% para \geq CIN2 en la población con ASCUS. Según estos criterios, se seleccionaron los valores de corte (40,0, 40,5, 40,0) de los 3 canales (otros 12 HPV-AR, HPV16 y HPV18, respectivamente) para la prueba **cobas**® HPV.

Límite de detección del valor de corte clínico en la solución PreservCyt®

Se determinó el límite de detección (LDD) del valor de corte clínico de los genotipos de alto riesgo del HPV HPV16, HPV18 y HPV31 para la prueba **cobas**® HPV. Los valores del LDD se determinaron mediante 1) plásmidos de HPV31, HPV16 y HPV18 como referencia para muestras de pacientes negativas para el HPV con pools conservadas en solución PreservCyt® y 2) líneas celulares SiHa (HPV16) y HeLa (HPV18) positivas para HPV conservadas en solución PreservCyt® con una referencia de línea celular negativa para el HPV (HCT-15). Se diluyeron los plásmidos y las líneas celulares en concentraciones inferiores y superiores a los niveles del LDD esperado. Se analizaron un mínimo de 60 réplicas para cada plásmido o nivel de línea celular para cada uno de los 3 lotes de reactivos. Se analizaron un total de 30 series en un período de 5 días con 4 sistemas de equipos. El LDD del valor de corte clínico es el nivel de ADN del HPV en la muestra que da resultados positivos (por encima del valor de corte clínico) en un 95% de las ocasiones como mínimo. La tabla 124 contiene los resultados del lote de reactivos que ha producido el LDD más conservador (alto) del análisis.

Tabla 124
Niveles del límite de detección para los genotipos 31, 16 y 18 del HPV y las líneas celulares SiHa (HPV16) y HeLa (HPV18) en solución PreservCyt®

Genotipo de HPV	Concentración (copias o células/ml)	Número de positivos/análisis	Ct medio	% positivos	Intervalo de confianza al 95%	
					Inferior	Superior
31	600	60/60	36,6	100,0%	94,0%	100,0%
	300	59/61	37,9	96,7%	88,7%	99,6%
	150	49/60	38,7	81,7%	69,6%	90,5%
16	1500	60/60	36,5	100,0%	94,0%	100,0%
	600	60/60	37,7	100,0%	94,0%	100,0%
	300	55/61	39,1	90,2%	79,8%	96,3%
18	1.500	60/60	36,9	100,0%	94,0%	100,0%
	600	60/60	38,0	100,0%	94,0%	100,0%
	300	42/61	39,6	68,9%	55,7%	80,1%
SiHa (HPV16)	200	60/60	36,9	100,0%	94,6%	100,0%
	100	60/60	38,0	100,0%	94,6%	100,0%
	50	53/60	39,3	88,3%	77,4%	95,2%
HeLa (HPV18)	80	60/60	35,7	100,0%	94,0%	100,0%
	40	60/60	36,8	100,0%	94,0%	100,0%
	20	56/60	38,2	93,3%	83,8%	98,1%

Límite de detección del valor de corte clínico en fluido conservante SurePath™

Se determinó el límite de detección (LDD) del valor de corte clínico de los genotipos de alto riesgo del HPV HPV16, HPV18 y HPV31 para la prueba **cobas**® HPV. Los valores del LDD se determinaron mediante 1) plásmidos de HPV31, HPV16 y HPV18 como referencia para muestras de pacientes negativas para el HPV con pools recogidas en fluido conservante SurePath™ y 2) líneas celulares SiHa (HPV16) y HeLa (HPV18) positivas para HPV recogidas en fluido conservante SurePath™ con una referencia de línea celular negativa para el HPV (HCT-15). Se diluyeron los plásmidos y las líneas celulares en concentraciones inferiores y superiores a los niveles del LDD esperado. Se analizaron un mínimo de 60 réplicas para cada plásmido o nivel de línea celular para cada uno de los 3 lotes de reactivos. Se analizaron un total de 49 series en un período de 12 días con 3 sistemas de equipos. El LDD del valor de corte clínico es el nivel de ADN del HPV en la muestra que da resultados positivos (por encima del valor de corte clínico) en un 95% de las ocasiones como mínimo. La tabla 125 contiene los resultados del lote de reactivos que ha producido el LDD más conservador (alto) del análisis.

Tabla 125

Niveles del límite de detección para los genotipos 31, 16 y 18 del HPV y las líneas celulares SiHa (HPV16) y HeLa (HPV18) en fluido conservante SurePath™

Genotipo de HPV	Concentración (copias o células/ml)	Número de positivos/análisis	Ct medio	% positivos	Intervalo de confianza al 95%	
					Inferior	Superior
31	600	60/60	37,0	100,0%	94,0%	100,0%
	300	60/60	38,0	100,0%	94,0%	100,0%
	150	54/60	39,1	90,0%	79,5%	96,2%
16	600	60/60	37,9	100,0%	94,0%	100,0%
	300	60/60	39,0	100,0%	94,0%	100,0%
	150	51/60	40,1	85,0%	73,4%	92,9%
18	1500	60/60	36,5	100,0%	94,0%	100,0%
	600	60/60	37,9	100,0%	94,0%	100,0%
	300	55/59*	38,9	93,2%	83,5%	98,1%
SiHa (HPV16)	400	60/60	36,7	100,0%	94,6%	100,0%
	200	60/60	37,8	100,0%	94,6%	100,0%
	100	55/60	39,3	91,7%	81,6%	97,2%
HeLa (HPV18)	80	60/60	37,0	100,0%	94,0%	100,0%
	40	59/60	38,3	98,30%	91,1%	100,0%
	20	43/60	39,6	71,7%	58,6%	82,5%

*Una muestra no procesada debido a un error de pipeteo

Verificación de la inclusividad en muestras recogidas en solución PreservCyt®

Para verificar que la prueba **cobas**® HPV puede detectar con precisión todos los genotipos de alto riesgo del HPV, se determinó el límite de detección (LDD) del valor de corte clínico para los genotipos 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Se diluyeron cultivos de plásmidos cuantificados de cada genotipo del HPV en las colecciones de muestras de pacientes negativas para HPV de referencia recogidas en solución PreservCyt® con concentraciones inferiores, superiores y equivalentes a los niveles del LDD esperado. Se utilizaron dos lotes de reactivos para producir un mínimo de 24 réplicas para cada nivel positivo con cada lote de reactivos. Para cada tipo de HPV, se definió el LDD como la concentración de análisis más baja para la que se obtiene una tasa de positividad > 95%. La tabla 126 contiene los resultados del lote de reactivos que ha producido el LDD más conservador (alto) del análisis.

Tabla 126

Resumen del límite de detección del genotipo de alto riesgo en el estudio de inclusividad de genotipos para la prueba cobas® 4800 HPV en muestras recogidas en solución PreservCyt®

Tipo* de ADN de HPV	LDD (copias/ml)	Número de positivos/análisis	Ct medio	Tasa de positividad	Intervalo de confianza al 95%	
					Inferior	Superior
33	300	24/24	38,2	100,0%	85,7%	100,0%
35	600	23/24	38,4	95,8%	78,8%	99,8%
39	300	24/24	37,9	100,0%	85,7%	100,0%
45	150	23/24	38,0	95,8%	78,8%	99,8%
51	300	24/24	38,4	100,0%	85,7%	100,0%
52	2400	24/24	39,1	100,0%	85,7%	100,0%
56	1200	23/24	38,4	95,8%	78,8%	99,8%
58	600	24/24	38,6	100,0%	85,7%	100,0%
59	300	23/24	39,0	95,8%	78,8%	99,8%
66	1200	24/24	37,7	100,0%	85,7%	100,0%
68	1200	24/24	38,0	100,0%	85,7%	100,0%

*El LDD de la prueba **cobas**® HPV para los genotipos 16, 18 y 31 del HPV se determinó tal como se ha descrito anteriormente en este boletín técnico.

Verificación de la inclusividad en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

Para verificar que la prueba **cobas**® HPV puede detectar con precisión todos los genotipos de alto riesgo del HPV, se determinó el límite de detección (LDD) del valor de corte clínico para los genotipos 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68. Se diluyeron cultivos de plásmidos cuantificados de cada genotipo del HPV en las colecciones de muestras de pacientes negativas para HPV de referencia recogidas en fluido conservante SurePath™ con concentraciones inferiores, superiores y equivalentes a los niveles del LDD esperado. Se utilizaron dos lotes de reactivos para producir un mínimo de 24 réplicas para cada nivel positivo con cada lote de reactivos. Para cada tipo de HPV, se definió el LDD como la concentración de análisis más baja para la que se obtiene una tasa de positividad > 95%. La tabla 127 contiene los resultados del lote de reactivos que ha producido el LDD más conservador (alto) del análisis.

Tabla 127
Resumen del límite de detección del genotipo de alto riesgo en el estudio de inclusividad de genotipos para la prueba cobas® 4800 HPV
en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

Tipo de ADN del HPV*	LDD (copias/ml)	Número de positivos/análisis	Ct medio	Tasa de positividad	Intervalo de confianza al 95%	
					Inferior	Superior
33	600	24/24	37,5	100,0%	85,7%	100,0%
	300	24/24	38,6	100,0%	85,7%	100,0%
	150	22/24	39,4	91,7%	73,0%	99,0%
35	1200	22/24	37,9	100,0%	85,7%	100,0%
	600	23/24	39,2	95,8%	78,8%	99,8%
	300	13/24	40,1	54,2%	32,8%	74,4%
39	300	48/48**	37,2	100,0%	92,6%	100,0%
	150	24/24	38,1	100,0%	85,7%	100,0%
	80	23/24	39,1	95,8%	78,8%	99,8%
45	600	48/48**	36,7	100,0%	92,6%	100,0%
	300	24/24	37,3	100,0%	85,7%	100,0%
	150	22/24	37,9	91,7%	73,0%	99,0%
51	1200	24/24	37,5	100,0%	85,7%	100,0%
	600	23/24	38,9	95,8%	78,8%	99,9%
	300	19/24	39,5	79,2%	57,8%	92,9%
52	7200	48/48**	38,5	100,0%	92,6%	100,0%
	4800	24/24	38,9	100,0%	85,7%	100,0%
	2400	11/24	40,0	45,8%	25,6%	67,2%
56	2400	24/24	38,2	100,0%	85,7%	100,0%
	1200	23/24	39,3	95,8%	78,8%	99,8%
	600	5/24	40,5	20,8%	7,1%	42,2%
58	1200	48/48**	37,0	100,0%	92,6%	100,0%
	600	24/24	38,3	100,0%	85,7%	100,0%
	300	20/24	39,6	83,3%	62,6%	95,3%
59	1200	24/24	37,4	100,0%	85,7%	100,0%
	600	24/24	38,5	100,0%	85,7%	100,0%
	300	22/24	39,6	91,7%	73,0%	99,0%
66	2400	24/24	37,0	100,0%	85,7%	100,0%
	1200	24/24	38,6	100,0%	85,7%	100,0%
	600	16/24	39,8	66,7%	44,7%	84,4%
68	600	48/48**	37,2	100,0%	92,6%	100,0%
	300	24/24	38,4	100,0%	85,7%	100,0%
	150	19/24	39,5	79,2%	57,8%	92,9%

*El LDD de la prueba **cobas®** HPV para los genotipos 16, 18 y 31 del HPV se determinó tal como se ha descrito anteriormente en este boletín técnico.

**Nivel del genotipo analizado con un lote de reactivo

Reproducibilidad en muestras recogidas en solución PreservCyt®

Se analizó un panel de 18 miembros compuesto de pooles realizados a partir de muestras clínicas recogidas en solución PreservCyt® y de muestras derivadas de líneas celulares SiHa y HeLa para evaluar su reproducibilidad. Cada miembro del panel se analizó durante 18 días (6 días por lote de kit), con 2 réplicas por serie, en 3 centros de análisis. En cada uno de los 3 centros, 2 usuarios realizaron 2 series por día durante 3 días cada uno en cada uno de los 3 lotes de reactivos. Se definió una serie como 36 alicuotas de miembros del panel y un control positivo y otro negativo.

En total, se realizaron 111 series de las que se obtuvieron 108 series válidas. Las 3 series no válidas fueron fruto de errores en el equipo (el porcentaje de series no válidas fue del 2,7% [3/111] con un IC al 95%: 0,6%, 7,7%). Se realizaron un total de 3.888 pruebas con los 18 miembros del panel en las series válidas. De dichas pruebas, 5 resultaron no válidas debido a errores del equipo.

Todos los resultados se incluyeron en los análisis que indicaban el porcentaje de resultados correctos. No se obtuvieron resultados de falsos positivos en los 216 realizados a los miembros del panel negativo (célula negativa de referencia y la muestra clínica negativa con pooles; consulte la tabla 128 que aparece a continuación).

El porcentaje de resultados positivos para los miembros del panel positivo se muestran en la tabla 129. Con respecto a los centros, el centro número 1 normalmente presentaba un porcentaje de positivos inferior para algunos miembros del panel con resultados débiles o moderadamente positivos. Esta tendencia se puede atribuir al usuario 1, que normalmente obtenía un porcentaje de valores positivos inferior en los miembros del panel con resultados débiles o moderadamente positivos.

El análisis de variación de los valores de Ct de las pruebas válidas realizado con los miembros del panel positivos (consulte la tabla 130) obtuvo rangos de CV (%) globales comprendidos entre 1,1% y 2,5% para el tipo de líneas celulares SiHa; entre 1,5% y 2,5% para el tipo de líneas celulares HeLa y entre 3,5% y 10,3% para las muestras clínicas con pooles.

Tabla 128
Resultados por tipo de muestra y miembro del panel negativo para lotes y centros/equipos

Tipo de muestra	Miembro del panel	SD de Ct	% de CV de Ct	Número de negativos/Número total de resultados válidos					
				Lote			Centro/Equipo		
				ID	Negativos/Válidos	%	ID	Negativos/Válidos	%
Línea celular de referencia	Línea celular negativa	N/A	N/A	1	72/72	100,0	1	72/72	100,0
				2	72/72	100,0	2	72/72	100,0
				3	72/72	100,0	3	72/72	100,0
Muestra clínica negativa con pooles	Negativo	N/A	N/A	1	72/72	100,0	1	72/72	100,0
				2	72/72	100,0	2	72/72	100,0
				3	72/72	100,0	3	72/72	100,0

Tabla 129
Resultados por tipo de muestra y miembro del panel positivo para lotes y centros/equipos

Tipo de muestra	Miembro del panel	SD de Ct	% de CV de Ct	Número de positivos/Número total de resultados válidos					
				Lote			Centro/Equipo		
				ID	Positivos/Válidos	%	ID	Positivos/Válidos	%
Línea celular SiHa	HPV16 - Positivo débil A (25 células/ml)	0,45	1,1	1	41/72	56,9	1	22/72	30,6
				2	25/72	34,7	2	38/72	52,8
				3	23/72	31,9	3	29/72	40,3
Línea celular SiHa	HPV16 - Positivo débil B (60 células/ml)	0,68	1,7	1	66/72	91,7	1	56/72	77,8
				2	64/72	88,9	2	71/72	98,6
				3	63/72	87,5	3	66/72	91,7
Línea celular SiHa	HPV16 - Positivo débil C (80 células/ml)	0,68	1,8	1	68/72	94,4	1	61/72	84,7
				2	67/72	93,1	2	72/72	100,0
				3	69/72	95,8	3	71/72	98,6
Línea celular SiHa	HPV16 - Positivo (150 células/ml)	0,94	2,5	1	71/72	98,6	1	71/72	98,6
				2	71/72	98,6	2	72/72	100,0
				3	72/72	100,0	3	71/72	98,6
Línea celular HeLa	HPV18 - Positivo débil A (8 células/ml)	0,60	1,5	1	43/72	59,7	1	34/72	47,2
				2	35/72	48,6	2	46/72	63,9
				3	42/72	58,3	3	40/72	55,6
Línea celular HeLa	HPV18 - Positivo débil B (22 células/ml)	0,90	2,4	1	67/72	93,1	1	59/72	81,9
				2	63/72	87,5	2	72/72	100,0
				3	67/72	93,1	3	66/72	91,7
Línea celular HeLa	HPV18 - Positivo débil C (27 células/ml)	0,90	2,4	1	69/72	95,8	1	65/72	90,3
				2	67/72	93,1	2	71/72	98,6
				3	72/72	100,0	3	72/72	100,0
Línea celular HeLa	HPV18 - Positivo (50 células/ml)	0,91	2,5	1	70/72	97,2	1	69/72	95,8
				2	71/72	98,6	2	72/72	100,0
				3	72/72	100,0	3	72/72	100,0
Muestra clínica para HPV16 con pooles	HPV16 - Positivo moderado	1,59	4,3	1	66/71	93,0	1	64/72	88,9
				2	66/71	93,0	2	68/70	97,1
				3	69/72	95,8	3	69/72	95,8
Muestra clínica para HPV16 con pooles	HPV16 - Positivo	1,21	3,5	1	72/72	100,0	1	72/72	100,0
				2	71/71	100,0	2	72/72	100,0
				3	72/72	100,0	3	71/71	100,0
Muestra clínica para HPV18 con pooles	HPV18 - Positivo moderado	2,30	6,1	1	62/71	87,3	1	56/71	78,9
				2	63/72	87,5	2	71/72	98,6
				3	67/72	93,1	3	65/72	90,3
Muestra clínica para HPV18 con pooles	HPV18 - Positivo	3,51	10,3	1	72/72	100,0	1	71/71	100,0
				2	72/72	100,0	2	72/72	100,0
				3	71/71	100,0	3	72/72	100,0
Muestra clínica para HPV31 con pooles	HPV31 - Positivo moderado	2,95	8,0	1	67/72	93,1	1	61/72	84,7
				2	62/72	86,1	2	68/72	94,4
				3	63/72	87,5	3	63/72	87,5
Muestra clínica para HPV31 con pooles	HPV31 - Positivo	3,01	8,3	1	72/72	100,0	1	70/72	97,2
				2	68/72	94,4	2	72/72	100,0
				3	72/72	100,0	3	70/72	97,2
Muestra clínica para HPV45 con pooles	HPV45 - Positivo moderado	1,88	5,0	1	70/72	97,2	1	66/72	91,7
				2	66/72	91,7	2	70/72	97,2
				3	64/72	88,9	3	64/72	88,9
Muestra clínica para HPV45 con pooles	HPV45 - Positivo	1,80	5,0	1	72/72	100,0	1	72/72	100,0
				2	72/72	100,0	2	72/72	100,0
				3	72/72	100,0	3	72/72	100,0

*Concentración en células/ml incluida para los niveles de líneas celulares SiHa y HeLa.

Tabla 130
Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%)
para el ciclo umbral estimados a partir de muestras válidas de miembros del panel con tipo de muestras positivas

		Desviación estándar [SD] y porcentaje de coeficiente de variación [% de CV]														
Tipo de muestra/Conc. ¹ (células/ml)	N ² N	Ct medio	Intraensayo		Entre series analíticas		Entre días		Entre usuarios		Entre lotes		Entre centros/equipos		Total	
			SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV
SiHa GT 16 Positivo débil A (25/ml)	<u>89</u> 216	39,80	0,38	0,96%	0,20	0,50%	0,08	0,21%	0,00	0,00%	0,09	0,23%	0,00	0,00%	0,45	1,13%
SiHa GT 16 Positivo débil B (60/ml)	<u>193</u> 216	39,14	0,53	1,36%	0,17	0,43%	0,19	0,48%	0,03	0,08%	0,25	0,64%	0,23	0,59%	0,68	1,74%
SiHa GT 16 Positivo débil C (80/ml)	<u>204</u> 216	38,73	0,58	1,50%	0,00	0,00%	0,18	0,47%	0,08	0,21%	0,21	0,55%	0,21	0,54%	0,68	1,76%
SiHa GT 16 Positivo (150/ml)	<u>214</u> 216	37,89	0,45	1,19%	0,22	0,57%	0,35	0,91%	0,35	0,91%	0,21	0,57%	0,58	1,53%	0,94	2,47%
HeLa GT 18 Positivo débil A (8/ml)	<u>120</u> 216	39,02	0,57	1,45%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,12	0,32%	0,16	0,41%	0,60	1,54%
HeLa GT 18 Positivo débil B (22/ml)	<u>197</u> 216	38,10	0,72	1,89%	0,38	1,00%	0,11	0,29%	0,13	0,33%	0,17	0,44%	0,30	0,78%	0,90	2,36%
HeLa GT 18 Positivo débil C (27/ml)	<u>208</u> 216	37,77	0,73	1,93%	0,13	0,35%	0,17	0,44%	0,31	0,83%	0,25	0,67%	0,26	0,69%	0,90	2,38%
HeLa GT 18 Positivo (50/ml)	<u>213</u> 216	36,76	0,64	1,74%	0,07	0,20%	0,29	0,79%	0,38	1,05%	0,32	0,87%	0,29	0,80%	0,91	2,48%
GT 16 clínica Positivo débil	<u>201</u> 214	37,33	1,46	3,92%	0,44	1,18%	0,44	1,17%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	1,59	4,26%
GT 16 clínica Positivo	<u>215</u> 215	34,95	1,05	3,02%	0,50	1,44%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,18	0,51%	0,27	0,76%	1,21	3,46%
GT 18 clínica Positivo débil	<u>192</u> 215	37,63	2,27	6,02%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,39	1,05%	2,30	6,11%
GT 18 clínica Positivo	<u>215</u> 215	34,17	3,16	9,25%	1,26	3,68%	0,00	0,00%	0,42	1,23%	0,00	0,00%	0,73	2,13%	3,51	10,26%
GT 31 clínica Positivo débil	<u>192</u> 216	36,91	2,95	7,98	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,22	0,60%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	2,95	8,00%
GT 31 clínica Positivo	<u>212</u> 216	36,49	2,81	7,69%	0,00	0,00%	0,67	1,84%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,86	2,35%	3,01	8,25%
GT 45 clínica Positivo débil	<u>200</u> 216	37,37	1,88	5,03%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	1,88	5,03%
GT 45 clínica Positivo	<u>216</u> 216	35,66	1,74	4,87%	0,21	0,58%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,00	0,00%	0,41	1,14%	1,80	5,04%

¹ Se incluyen concentraciones de analitos para las líneas celulares SiHa y HeLa.

² N es el número de pruebas positivas, que ayuda a generar los valores CT del análisis. N es el número total de pruebas válidas para el miembro del panel. Dado que únicamente se han incluido los resultados positivos de la prueba, se pueden infravalorar los valores de SD (y % de CV).

Reproducibilidad en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

Se analizó un panel de 13 miembros formado por líneas celulares de HPV16/18 y pooles compuestos de muestras clínicas recogidas en fluido conservante SurePath™ para evaluar su reproducibilidad. Cada miembro del panel se analizó durante 15 días (5 días por lote de kit), con 3 réplicas por serie, en 3 centros de análisis. En cada uno de los 3 centros, 2 usuarios realizaron 1 serie por día durante 5 días cada uno en cada uno de los 3 lotes de reactivos. Se definió una serie como 39 alícuotas de miembros del panel y un control positivo y otro negativo.

En total, se realizaron 92 series de las que se obtuvieron 90 series válidas. Una de las series no válidas obtuvo este resultado debido a un control positivo no válido y la otra fue cancelada por un usuario. El porcentaje de series no válidas fue del 2,2% (2/92) con IC al 95%: 0,3%, 7,6%. Se realizaron un total de 3.510 pruebas con los 13 miembros del panel en las series válidas. De dichas pruebas, 4 réplicas no se procesaron debido a errores de pipeteo, es decir, resultados erróneos.

Todos los resultados se incluyeron en los análisis que indicaban el porcentaje de resultados correctos. Se obtuvo un resultado positivo falso en 270 pruebas realizadas en los miembros del panel negativos (muestra clínica negativa con pooles, consulte la tabla 131 a continuación).

Los porcentajes de resultados positivos para los miembros del panel positivo se muestran en la tabla 132. Con respecto a los centros, el centro número 3 normalmente presentaba un porcentaje de concordancia inferior para las líneas celulares de HPV16/18, tendencia que puede atribuirse al usuario 5, que solía obtener un porcentaje inferior de valores positivos en los miembros del panel con líneas celulares de HPV16/18.

En el análisis de variación de los valores de Ct de las pruebas válidas realizado con los miembros del panel positivos (consulte la tabla 133) se obtuvieron rangos de CV (%) globales comprendidos entre el 1,7% y el 5,8% para todos los miembros del panel. El porcentaje total del CV(%) osciló entre el 0,0% y el 2,5% para las muestras de las líneas celulares y del 0,0% al 5,6% para las muestras clínicas con pooles.

Tabla 131
Resultados por tipo de muestra y miembro del panel negativo para lotes y centros/equipos – Fluido conservante SurePath™

Miembro del panel	SD de Ct	% de CV de Ct	Número de positivos/Número total de resultados válidos					
			Lote			Centro/Equipo		
			ID	Negativos/Válidos	%	ID	Negativos/Válidos	%
Línea celular de referencia negativa	N/A	N/A	1	90/90	100,0	1	90/90	100,0
			2	89/89	100,0	2	89/89	100,0
			3	90/90	100,0	3	90/90	100,0
Muestras clínicas con pooles negativas	N/A	N/A	1	90/90	100,0	1	89/90	98,9
			2	89/90	98,9	2	90/90	100,0
			3	90/90	100,0	3	90/90	100,0

Tabla 132
Resultados por tipo de muestra y miembro del panel positivo para lotes y centros/equipos – Fluido conservante SurePath™

Miembro del panel		SD de Ct		% de CV de Ct		Número de positivos/Número total de resultados válidos					
						Lote			Centro/Equipo		
						ID	Positivos/ Válidos	%	ID	Positivos/ Válidos	%
Negativo alto para HPV16/18 (~0,5 x LDD)	Negativo alto para HPV16	1,02	2,5	1	62/90	68,9	1	61/90	67,8		
				2	62/90	68,9	2	82/90	91,1		
				3	67/90	74,4	3	48/90	53,3		
	Negativo alto para HPV18	1,17	3,0	1	60/90	66,7	1	59/90	65,6		
				2	68/90	75,6	2	80/90	88,9		
				3	57/90	63,3	3	46/90	51,1		
Positivo débil para HPV16/18 (~1 x LDD)	Positivo débil para HPV16	0,89	2,3	1	86/90	95,6	1	88/90	97,8		
				2	86/88	97,7	2	89/89	100,0		
				3	87/90	96,7	3	82/89	92,1		
	Positivo débil para HPV18	1,22	3,2	1	75/90	83,3	1	85/90	94,4		
				2	75/88	85,2	2	88/89	98,9		
				3	87/90	96,7	3	64/89	71,9		
Positivo para HPV16/18 (~3 x LDD)	Positivo para HPV16	0,64	1,7	1	88/90	97,8	1	89/89	100,0		
				2	89/89	100,0	2	90/90	100,0		
				3	90/90	100,0	3	88/90	97,8		
	Positivo para HPV18	0,61	1,7	1	89/90	98,9	1	89/89	100,0		
				2	89/89	100,0	2	90/90	100,0		
				3	90/90	100,0	3	89/90	98,9		
Positivo moderado para HPV16 con pooles (~1 x LDD)	1,69	4,6	1	87/90	96,7	1	90/90	100,0			
			2	90/90	100,0	2	90/90	100,0			
			3	90/90	100,0	3	87/90	96,7			
Positivo para HPV16 con pooles (~3 x LDD)	2,02	5,8	1	90/90	100,0	1	90/90	100,0			
			2	90/90	100,0	2	90/90	100,0			
			3	90/90	100,0	3	90/90	100,0			
Positivo moderado para HPV18 con pooles (~1 x LDD)	1,72	4,7	1	87/90	96,7	1	89/90	98,9			
			2	90/90	100,0	2	90/90	100,0			
			3	89/90	98,9	3	87/90	96,7			
Positivo para HPV18 con pooles (~3 x LDD)	1,48	4,3	1	90/90	100,0	1	90/90	100,0			
			2	90/90	100,0	2	90/90	100,0			
			3	90/90	100,0	3	90/90	100,0			
Positivo moderado para HPV A con pooles (~1 x LDD)	1,09	2,9	1	87/90	96,7	1	90/90	100,0			
			2	90/90	100,0	2	89/90	98,9			
			3	89/90	98,9	3	87/90	96,7			
Positivo para HPV A con pooles (~3 x LDD)	1,77	4,9	1	88/90	97,8	1	90/90	100,0			
			2	90/90	100,0	2	90/90	100,0			
			3	90/90	100,0	3	88/90	97,8			
Positivo moderado para HPV B con pooles (~1 x LDD)	1,72	4,6	1	85/90	94,4	1	87/90	96,7			
			2	89/90	98,9	2	88/90	97,8			
			3	88/90	97,8	3	87/90	96,7			
Positivo para HPV B con pooles (~3 x LDD)	1,86	5,2	1	89/90	98,9	1	90/90	100,0			
			2	90/90	100,0	2	90/90	100,0			
			3	90/90	100,0	3	89/90	98,9			

Tabla 133
Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral estimados a partir de muestras válidas de miembros del panel con tipos de muestras positivas – Fluido conservante SurePath™

Tipo de muestra	N	Ct medio	Desviación estándar [SD] y porcentaje de coeficiente de variación [% de CV]					
			Entre lotes	Entre centros/equipos	Entre usuarios	Entre días	Intraensayo	Total
Negativo alto para HPV 16/18 (~0,5 x LDD)								
Negativo alto para HPV16	270	40,2	0,00, (0,00%)	0,38, (0,95%)	0,13, (0,32%)	0,49, (1,21%)	0,80, (1,99%)	2,5
Negativo alto para HPV18	270	39,5	0,11, (0,28%)	0,50, (1,28%)	0,09, (0,23%)	0,38, (0,97%)	0,98, (2,48%)	3,0
Positivo débil para HPV 16/18 (~1 x LDD)								
Positivo débil para HPV16	268	39,0	0,08, (0,21%)	0,41, (1,06%)	0,08, (0,19%)	0,43, (1,09%)	0,65, (1,67%)	2,3
Positivo débil para HPV18	268	38,6	0,00, (0,00%)	0,59, (1,53%)	0,16, (0,41%)	0,59, (1,53%)	0,88, (2,27%)	3,2
Positivo para HPV 16/18 (~3 x LDD)								
Positivo para HPV16	269	37,1	0,00, (0,00%)	0,27, (0,72%)	0,07, (0,19%)	0,46, (1,24%)	0,36, (0,96%)	1,7
Positivo para HPV18	269	36,2	0,03, (0,09%)	0,28, (0,76%)	0,15, (0,42%)	0,38, (1,06%)	0,36, (0,99%)	1,7
Positivo moderado para HPV16 con pooles (~1 x LDD)								
Positivo moderado para HPV16 con pooles (~1 x LDD)	270	37,0	0,00, (0,00%)	0,00, (0,00%)	0,30, (0,80%)	0,68, (1,84%)	1,52, (4,11%)	4,6
Positivo para HPV16 con pooles (~3 x LDD)								
Positivo para HPV16 con pooles (~3 x LDD)	270	34,9	0,35, (1,01%)	0,33, (0,93%)	0,12, (0,34%)	0,28, (0,81%)	1,94, (5,56%)	5,8
Positivo moderado para HPV18 con pooles (~1 x LDD)								
Positivo moderado para HPV18 con pooles (~1 x LDD)	270	36,9	0,28, (0,76%)	0,00, (0,00%)	0,25, (0,68%)	0,73, (1,98%)	1,51, (4,10%)	4,7
Positivo para HPV18 con pooles (~3 x LDD)								
Positivo para HPV18 con pooles (~3 x LDD)	270	34,7	0,14, (0,40%)	0,00, (0,00%)	0,00, (0,00%)	0,38, (1,09%)	1,43, (4,11%)	4,3
Positivo moderado para HPV A con pooles (~1 x LDD)								
Positivo moderado para HPV A con pooles (~1 x LDD)	270	37,6	0,09, (0,23%)	0,23, (0,62%)	0,28, (0,74%)	0,24, (0,65%)	0,99, (2,64%)	2,9
Positivo para HPV A con pooles (~3 x LDD)								
Positivo para HPV A con pooles (~3 x LDD)	270	36,6	0,00, (0,00%)	0,14, (0,38%)	0,00, (0,00%)	0,36, (0,98%)	1,73, (4,74%)	4,9
Positivo moderado para HPV B con pooles (~1 x LDD)								
Positivo moderado para HPV B con pooles (~1 x LDD)	270	37,3	0,00, (0,00%)	0,00, (0,00%)	0,36, (0,95%)	0,00, (0,00%)	1,68, (4,51%)	4,6
Positivo para HPV B con pooles (~3 x LDD)								
Positivo para HPV B con pooles (~3 x LDD)	270	35,6	0,00, (0,00%)	0,12, (0,33%)	0,00, (0,00%)	0,23, (0,64%)	1,85, (5,18%)	5,2

Precisión en muestras recogidas en solución PreservCyt®

La precisión interna se evaluó con un panel compuesto de líneas celulares positivas y negativas para HPV diluidas en solución PreservCyt® y muestras cervicales positivas y negativas para HPV con pooles recogidas en solución PreservCyt®. El panel de precisión se diseñó para incluir miembros por debajo del límite de detección (tasa de positividad < 70%), dentro del límite de detección (tasa de positividad del 90% al 99%) y por encima del límite de detección (tasa de positividad > 99%) de la prueba cobas® HPV. Los miembros 1-9 y 19-22 del panel se prepararon con líneas celulares positivas y negativas para HPV (SiHa, HPV16; HeLa, HPV18; HCT-15, negativo para HPV) diluidas a diferentes niveles en solución PreservCyt® (el nivel 1 del panel se preparó únicamente con línea celular negativa para HPV). Los miembros 10-18 del panel se prepararon con muestras positivas para HPV de alto riesgo en pooles de solución PreservCyt® (HPV16, HPV18, HPV31 y HPV45) diluidas a diferentes niveles en muestras negativas para HPV con pooles en solución PreservCyt® (el nivel 10 del panel se preparó únicamente con pooles de muestras negativas para HPV).

En la tabla 134 se muestra una descripción de la precisión del panel, el rendimiento previsto referente a la tasa de positividad (%) y el rendimiento real del estudio en cuanto a la tasa de positividad (%). Todos los niveles del panel en el límite de detección y por encima de él generaron las tasas de positividad previstas. El análisis de variación de los valores de Ct de las pruebas válidas realizado con los miembros del panel positivos (consulte la tabla 135) obtuvo rangos de CV (%) globales comprendidos entre 1,1% y 1,7% para el tipo de líneas celulares SiHa; entre 1,5% y 2,2% para el tipo de líneas celulares HeLa y entre 3,7% y 8,5% para las muestras clínicas con pooles.

Tabla 134
Resumen del panel de precisión y las tasas de positividad del estudio de precisión de la prueba cobas® HPV en muestras recogidas en solución PreservCyt®

Número de panel	HPV objetivo	Descripción	Tasa de positividad prevista	N pruebas	N Pos.	Tasa de positividad	IC al 95%	
							Inferior	Superior
1	N/A	Línea celular HCT15 (negativo para HPV)	0%	144	0	0,0%	0%	3%
2	HPV16	Línea celular SiHa	< 70%	143	80	55,9%	47%	64%
3	HPV16	Línea celular SiHa	90%-95%	144	138	95,8%	91%	98%
4	HPV16	Línea celular SiHa	95%-99%	144	144	100,0%	97%	100%
5	HPV16	Línea celular SiHa	> 99%	143	142	99,3%	96%	100%
6	HPV18	Línea celular HeLa	< 70%	144	96	66,7%	58%	74%
7	HPV18	Línea celular HeLa	90%-95%	144	143	93,3%	96%	100%
8	HPV18	Línea celular HeLa	95%-99%	144	142	98,6%	95%	100%
9	HPV18	Línea celular HeLa	> 99%	144	144	100,0%	97%	100%
10	N/A	Muestra negativa para HPV con pooles	0%	141	1	0,7%	0%	4%
11	HPV16	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	90%-99%	144	140	97,2%	93%	99%
12	HPV16	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	> 99%	143	143	100,0%	97%	100%
13	HPV18	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	90%-99%	144	140	97,2%	93%	99%
14	HPV18	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	> 99%	144	144	100,0%	97%	100%
15	HPV31	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	90%-99%	143	142	99,3%	96%	100%
16	HPV31	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	> 99%	144	144	100,0%	97%	100%
17	HPV45	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	90%-99%	144	133	92,4%	87%	96%
18	HPV45	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	> 99%	144	144	100,0%	97%	100%
*19	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	< 70%	143	88	61,5%	53%	70%
*20	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	90%-95%	144	144	100,0%	97%	100%
*21	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	95%-99%	144	144	100,0%	97%	100%
*22	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	> 99%	144	144	100,0%	97%	100%
**19	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	< 70%	143	103	72,0%	64%	79%
**20	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	90%-95%	144	143	93,3%	96%	100%
**21	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	95%-99%	144	142	98,6%	95%	100%
**22	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	> 99%	144	144	100,0%	97%	100%

*Resultados mostrados desde el canal de detección 2 (HPV16)

**Resultados mostrados desde el canal de detección 3 (HPV18)

N/A = No aplicable

Tabla 135
Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral estimados a partir de muestras válidas de miembros del panel de precisión con tipos de muestras positivas recogidas en solución PreservCyt®

	Tipo de muestra/Conc. ¹ (células/ml)	Desviación estándar [SD] y porcentaje de coeficiente de variación [% de CV]													
		Nº N	Ct medio	Entre lotes		Entre series analíticas/sistemas		Entre usuarios		Entre días		Intraensayo		Total	
				SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV
1	SiHa HPV16 (25/ml)	80/143	39,8	0,000	0,000%	0,000	0,000%	0,065	0,20%	0,168	0,40%	0,410	1,00%	0,448	1,10%
2	SiHa HPV16 (60/ml)	138/144	38,8	0,172	0,40%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,640	1,70%	0,663	1,70%
3	SiHa HPV16 (80/ml)	144/144	38,4	0,055	0,10%	0,000	0,00%	0,116	0,30%	0,142	0,40%	0,569	1,50%	0,601	1,60%
4	SiHa HPV16 (150/ml)	142/143	37,3	0,067	0,20%	0,092	0,20%	0,000	0,00%	0,284	0,80%	0,405	1,10%	0,508	1,40%
5	HeLa HPV18 (8/ml)	96/144	38,9	0,116	0,30%	0,073	0,20%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,665	1,70%	0,680	1,70%
6	HeLa HPV18 (22/ml)	143/144	37,7	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,076	0,20%	0,074	0,20%	0,811	2,20%	0,818	2,20%
7	HeLa HPV18 (27/ml)	142/144	37,5	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,229	0,60%	0,675	1,80%	0,712	1,90%
8	HeLa HPV18 (50/ml)	144/144	36,5	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,157	0,40%	0,578	1,60%	0,599	1,60%
9	HPV16 clínica	140/144	37,2	0,000	0,00%	0,258	0,70%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	1,650	4,40%	1,670	4,50%
10	HPV16 clínica	143/143	34,5	0,220	0,60%	0,135	0,40%	0,000	0,00%	0,441	1,30%	1,183	3,40%	1,288	3,70%
11	HPV18 clínica	140/144	36,7	0,378	1,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	3,081	8,40%	3,104	8,50%
12	HPV18 clínica	144/144	34,9	0,000	0,00%	0,692	2,00%	0,000	0,00%	1,291	3,70%	2,180	6,20%	2,626	7,50%
13	HPV31 clínica	142/143	37,1	0,000	0,00%	0,255	0,70%	0,323	0,90%	0,000	0,00%	2,351	6,30%	2,387	6,40%
14	HPV31 clínica	144/144	35,8	0,190	0,50%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,746	2,10%	2,825	7,90%	2,928	8,20%
15	HPV45 clínica	133/144	37,3	0,000	0,00%	0,186	0,50%	0,101	0,30%	0,000	0,00%	1,915	5,10%	1,926	5,20%
16	HPV45 clínica	144/144	35,0	0,393	1,10%	0,246	0,70%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	1,780	5,10%	1,839	5,30%
*17	SiHa HPV16 (25/ml) HeLa HPV18 (8/ml)	88/143	39,8	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,014	0,00%	0,000	0,00%	0,461	1,20%	0,461	1,20%
*18	SiHa HPV16 (60/ml) HeLa HPV18 (22/ml)	144/144	38,4	0,106	0,30%	0,000	0,00%	0,034	0,10%	0,000	0,00%	0,591	1,50%	0,601	1,60%
*19	SiHa HPV16 (80/ml) HeLa HPV18 (27/ml)	144/144	38,3	0,134	0,30%	0,060	0,20%	0,000	0,00%	0,238	0,60%	0,405	1,10%	0,479	1,30%
*20	SiHa HPV16 (150/ml) HeLa HPV18 (50/ml)	144/144	37,2	0,088	0,20%	0,039	0,10%	0,000	0,00%	0,238	0,60%	0,405	1,10%	0,479	1,30%
**17	SiHa HPV16 (25/ml) HeLa HPV18 (8/ml)	103/143	38,8	0,000	0,00%	0,127	0,30%	0,065	0,20%	0,274	0,70%	0,579	1,50%	0,656	1,70%
**18	SiHa HPV16 (80/ml) HeLa HPV18 (22/ml)	143/144	37,6	0,182	0,50%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,145	0,40%	0,710	1,90%	0,747	2,00%
**19	SiHa HPV16 (80/ml) HeLa HPV18 (27/ml)	142/144	37,3	0,000	0,00%	0,062	0,20%	0,000	0,00%	0,131	0,40%	0,626	1,70%	0,643	1,70%
**20	SiHa HPV16 (150/ml) HeLa HPV18 (50/ml)	144/144	36,4	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,244	0,70%	0,481	1,30%	0,540	1,50%

¹ Se incluyen concentraciones de analitos para las líneas celulares SiHa y HeLa.

² N es el número de pruebas positivas, que ayuda a generar los valores CT del análisis. N es el número total de pruebas válidas para el miembro del panel. Dado que únicamente se han incluido los resultados positivos de la prueba, se pueden infravalorar los valores de SD (y % de CV).

*Resultados mostrados desde el canal de detección 2 (HPV16)

**Resultados mostrados desde el canal de detección 3 (HPV18)

Precisión en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

La precisión interna se evaluó con un panel compuesto de muestras clínicas positivas para HPV recogidas en fluido conservante SurePath™ y líneas celulares positivas para HPV (SiHa y HeLa) diluidas en muestras cervicales negativas con pooles recogidas en fluido conservante SurePath™. El panel de precisión se diseñó para incluir miembros por debajo del límite de detección (tasa de positividad < 70%), dentro del límite de detección (tasa de positividad del 90% al 99%) y por encima del límite de detección (tasa de positividad > 99%) de la prueba cobas® HPV. Los miembros del panel del 2 al 9 se prepararon con líneas celulares positivas para HPV (SiHa, HPV16; HeLa, HPV18) diluidas a diferentes niveles en fluido conservante SurePath™. Los miembros del panel del 10 al 12 se prepararon con muestras positivas para HPV de alto riesgo en pooles de fluido conservante SurePath™ (HPV16, HPV18 y positivo para HPV-AR) diluidas en muestras negativas para HPV con pooles en fluido conservante SurePath™. El nivel 1 del panel se preparó únicamente con pooles de muestras negativas para HPV.

En la tabla 136 se muestra una descripción de la precisión del panel, el rendimiento previsto referente a la tasa de positividad (%) y el rendimiento real del estudio en cuanto a la tasa de positividad (%). Todos los niveles del panel en el límite de detección y por encima de él generaron las tasas de positividad previstas. El análisis de variación de los valores de Ct de las pruebas válidas realizado con los miembros del panel positivos (consulte la tabla 137) obtuvo rangos de CV (%) globales comprendidos entre 1,1% y 1,7% para el tipo de líneas celulares SiHa; entre 1,5% y 2,2% para el tipo de líneas celulares HeLa y entre 3,7% y 8,5% para las muestras clínicas con pooles.

Tabla 136

Resumen del panel de precisión y las tasas de positividad del estudio de precisión de la prueba cobas® HPV en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

Número de panel	HPV objetivo	Descripción	Tasa de positividad prevista	N Positivos	N pruebas	Tasa de positividad (%)	IC al 95%	
							Inferior	Superior
1	N/A	Muestra negativa para HPV con pooles	0%	0	216	0	0,0	1,7
2	HPV16	Línea celular SiHa	90%-95%	216	216	100	98,3	100,0
3	HPV18	Línea celular HeLa	90%-95%	216	216	100	98,3	100,0
4	HPV16	Línea celular SiHa	95%-99%	216	216	100	98,3	100,0
5	HPV18	Línea celular HeLa	95%-99%	216	216	100	98,3	100,0
6*	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	90%-95%	216	216	100	98,3	100,0
6**	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	90%-95%	216	216	100	98,3	100,0
7	HPV16	Línea celular SiHa	< 70%	53	216	25	19,0	30,8
8	HPV18	Línea celular HeLa	< 70%	135	216	63	55,7	69,0
9*	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	< 70%	78	216	36	29,7	42,9
9**	HPV16 y HPV18	Líneas celulares SiHa y HeLa	< 70%	122	216	57	49,6	63,2
10	Canal 1 de alto riesgo	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	90%-95%	216	216	100	98,3	100,0
11	HPV16	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	90%-95%	216	216	100	98,3	100,0
12	HPV18	Muestra positiva para HPV de alto riesgo	90%-95%	208	216	96	92,8	98,4

*Resultados mostrados desde el canal de detección 2 (HPV16)

**Resultados mostrados desde el canal de detección 3 (HPV18)

N/A = No aplicable

Tabla 137
Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral estimados a partir de muestras válidas de miembros del panel de precisión con tipos de muestras positivas recogidas en fluido conservante SurePath™

	Tipo de muestra/Conc. ¹ (células/ml)	Ct medio	Desviación estándar [SD] y porcentaje de coeficiente de variación [% de CV]											
			Entre lotes		Entre series analíticas/sistemas		Entre usuarios		Entre días		Intraensayo		Total	
			SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV
2	SiHa HPV16 (200/ml)	37,9	0,188	0,50%	0,000	0,00%	0,072	0,20%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,513	1,40%
3	HeLa HPV18 (40/ml)	37,6	0,161	0,40%	0,071	0,20%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,015	0,00%	0,59	1,60%
4	SiHa HPV16 (600/ml)	36,4	0,132	0,40%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,09	0,20%	0,343	0,90%
5	HeLa HPV18 (120/ml)	36,0	0,091	0,30%	0,056	0,20%	0,044	0,10%	0,000	0,00%	0,071	0,20%	0,392	1,10%
6*	SiHa HPV16 (200/ml)	37,9	0,023	0,10%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,073	0,20%	0,436	1,10%
6**	HeLa HPV18 (40/ml)	37,7	0,081	0,20%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,134	0,40%	0,604	1,60%
7	SiHa HPV16 (20/ml)	41,2	0,000	0,00%	0,092	0,20%	0,116	0,30%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,979	2,40%
8	HeLa HPV18 (8/ml)	39,8	0,125	0,30%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	1,042	2,60%
9*	SiHa HPV16 (20/ml)	40,9	0,146	0,40%	0,000	0,00%	0,155	0,40%	0,000	0,00%	0,084	0,20%	0,987	2,40%
9**	HeLa HPV18 (8/ml)	39,9	0,195	0,50%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	1,095	2,70%
10	Canal 1 de alto riesgo clínico (N/A)	37,2	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	1,135	3,10%
11	HPV16 clínica (N/A)	36,7	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,119	0,30%	0,000	0,00%	1,772	4,80%
12	HPV18 clínica (N/A)	36,9	0,151	0,40%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,000	0,00%	0,128	0,30%	1,848	5,00%

*Resultados mostrados desde el canal de detección 2 (HPV16)

**Resultados mostrados desde el canal de detección 3 (HPV18)

Especificidad analítica en muestras recogidas en solución PreservCyt®

Se analizó un panel de bacterias, fungi y virus (incluidos los virus de mayor presencia en el tracto urogenital femenino, así como varios tipos de virus del papiloma humano clasificados de bajo riesgo o indeterminados) con la prueba **cobas® HPV** a fin de valorar la especificidad analítica de la misma. Los organismos que se incluyen en la tabla 138 se añadieron con concentraciones elevadas ($\geq 1 \times 10^6$ *unidades/reacción con la excepción de *Treponema pallidum* y Adenovirus-5, ambos analizados con una concentración de 1×10^5 *unidades/reacción) en muestras negativas para HPV recogidas en solución PreservCyt® y en muestras negativas para HPV recogidas en solución PreservCyt® con adición de ADN plasmídico de HPV31, HPV16 y HPV18 con 3 veces el límite de detección. Los resultados indicaron que ninguno de estos organismos interfirió en la detección de HPV31, HPV16 y HPV18 ni generó ningún resultado falso positivo en la muestra negativa para HPV.

*Todas las bacterias se cuantificaron como unidades formadoras de colonias (UFC), a excepción de *Chlamydia trachomatis*, cuantificada como cuerpos elementales (CE). El microorganismo *Treponema pallidum* y todos los genotipos del HPV se cuantificaron como copias de ADN. Adenovirus se cuantificó como unidad formadora de placas (UFP). Los virus CMV, VED, VHS-1 y VHS-2 se cuantificaron como partículas víricas (PV). El VHB y el VIH-1 se cuantificaron en unidades internacionales (UI) y el VS40 en unidades infecciosas (UI).

Tabla 138
Microorganismos analizados para especificidad analítica en solución PreservCyt®

<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Acinetobacter calcaceticus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria gonorrhoea</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	<i>Ewingella americana</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogrupo A	HPV 6
<i>Acinetobacter sp. genospecies 3</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Pasteurella maltocida</i>	HPV 11
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	HPV 26
Adenovirus 5	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	HPV 30
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	HPV 34
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Virus de la hepatitis B (VHB)	<i>Proteus mirabilis</i>	HPV 40
<i>Bacillus thuringiensis</i>	Virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1)	<i>Proteus vulgaris</i>	HPV 42
<i>Bacteroides fragilis</i>	Virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2)	<i>Providencia stuartii</i>	HPV 53
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	Virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	HPV 54
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Ruminococcus productus</i>	HPV 55
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae ss ozaenae</i>	<i>Salmonella minnesota</i>	HPV 61
<i>Bifidobacterium brevi</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Serratia marcescens</i>	HPV 62
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	HPV 64
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii s. lactis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	HPV 67
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	HPV 69
<i>Chromobacter violaceum</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	HPV 70
<i>Citrobacter braakii</i>	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>	HPV 71
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	HPV 72
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>	HPV 73
Citomegalovirus (CMV)	<i>Mobiluncus curtisii s. curtisii</i>	Virus del simio 40 (VS40)	HPV 81
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Treponema pallidum</i>	HPV 82
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Morganella morgani</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	HPV 83
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	HPV 84
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Veillonella parvula</i>	HPV 85
Virus Epstein Barr (EBV)	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	HPV 89 (CP6108)

Especificidad analítica en muestras recogidas en fluido conservante SurePath™

Se analizó un panel de bacterias, fungi y virus (incluidos los virus de mayor presencia en el tracto urogenital femenino, así como varios tipos de virus del papiloma humano clasificados de bajo riesgo o indeterminados) con la prueba **cobas® HPV** a fin de valorar la especificidad analítica de la misma. Los organismos que se incluyen en la tabla 139 se añadieron con concentraciones elevadas ($\geq 1 \times 10^6$ *unidades/reacción con la excepción de *Chlamydia trachomatis* y todos los virus, que se analizaron con una concentración de 1×10^5 *unidades/reacción) en muestras negativas para HPV recogidas en fluido conservante SurePath™ y en muestras negativas para HPV recogidas en fluido conservante SurePath™ con adición de ADN plasmídico de HPV31, HPV16 y HPV18 con 3 veces el límite de detección. Los resultados indicaron que ninguno de estos organismos interfirió en la detección de HPV31, HPV16 y HPV18 ni generó ningún resultado falso positivo en la muestra negativa para HPV.

*Todas las bacterias se cuantificaron como unidades formadoras de colonias (UFC), a excepción de *Chlamydia trachomatis*, cuantificada como cuerpo elemental (CE). Todos los genotipos del HPV se cuantificaron como copias de ADN. Adenovirus se cuantificó como unidad formadora de placas (UFP). Los virus CMV, VED, VHS-1 y VHS-2 se cuantificaron como partículas víricas (PV).

Tabla 139
Microorganismos analizados para especificidad analítica en fluido conservante SurePath™

Adenovirus 5	Virus Epstein Barr (EBV)	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	HPV 30
<i>Bacteriodes caccae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	HPV 34
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Fusobacterium varium</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	HPV 53
<i>Candida albicans</i>	Virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1)	<i>Streptococcus agalactiae</i>	HPV 67
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2)	<i>Streptococcus faecalis</i>	HPV 69
<i>Clostridium beijerinckii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae ss ozaenae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	HPV 70
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	HPV 73
Citomegalovirus (CMV)	<i>Neisseria gonorrhoea</i>	HPV 6	HPV 82
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	HPV 11	HPV 85
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	HPV 26	

Sustancias interferentes

Se utilizaron muestras cervicales positivas para HPV y negativas para HPV, así como muestras artificiales, para valorar los efectos de sustancias interferentes endógenas y exógenas que podrían estar presentes en las muestras cervicales. En la tabla 140 se describen los materiales de análisis utilizados en los estudios. Las concentraciones de sustancias endógenas y exógenas analizadas representan condiciones que podrían darse durante la obtención de las muestras.

Se analizó la sangre total, las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y el moco cervical como posibles sustancias interferentes endógenas presentes en las muestras cervicales. En la tabla 141 se describen los niveles de cada posible sustancia interferente y las observaciones de rendimiento. No se detectó ninguna interferencia para las CMSP ni para el moco en ninguno de los niveles de análisis. La sangre total no generó interferencias aun estando presente en volúmenes detectables visiblemente de hasta el 1,5% en muestras recogidas en PreservCyt® y hasta el 2% en muestras recogidas en SurePath™.

Tabla 140
Descripciones de las muestras para el análisis de interferencias

Tipo de muestra	Descripción	Estudio
Muestras cervicales positivas para HPV	Se extrajeron 10 partes alícuotas individuales de muestras cervicales positivas para HPV en solución PreservCyt® para el análisis con y sin sustancias interferentes endógenas.	Interferencia endógena
Muestras cervicales negativas para HPV	Se extrajeron 10 partes alícuotas individuales de muestras cervicales negativas para HPV en solución PreservCyt® para el análisis con y sin sustancias interferentes endógenas.	Interferencia endógena
Muestra cervical artificial positiva para HPV	Se diluyeron muestras cervicales en solución PreservCyt® positivas para un genotipo del HPV de alto riesgo distinto de HPV16 y/o HPV18 con muestras negativas para HPV a fin de generar una señal que se correspondiera aproximadamente a 3 veces el LDD. A continuación se añadieron plásmidos de los tipos 16 y 18 de HPV en concentraciones de aproximadamente 3 veces el LDD.	Interferencia endógena
Pool de muestras con una concentración de 3 veces el LDD	Se diluyeron los plásmidos de los genotipos 31, 16 y 18 del HPV con una concentración de 3 veces el LDD en pool de muestras cervicales negativas en solución PreservCyt® y fluido conservante SurePath™.	Interferencia exógena

Tabla 141
Resultados del análisis de interferencia con sustancias interferentes endógenas

Sustancia analizada	Medio de recogida	Concentraciones analizadas	Interferencia observada
Sangre total	PreservCyt®	1%, 1,5%, 2%, 3% v/v	Superior a 1,5%
Sangre total	SurePath™	2%, 4%, 6%, 8% v/v	Superior a 2%
CMSP	PreservCyt® y SurePath™	10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ células/ml	Ninguna
Moco cervical	PreservCyt® y SurePath™	Moco obtenido del procedimiento de limpieza cervical estándar	Ninguna

Se analizó un total de 21 productos de higiene femenina y contracepción disponibles en el mercado como posibles sustancias interferentes. En la tabla 142 se resumen los tipos de posibles sustancias interferentes analizadas y las observaciones de rendimiento en pool de muestras con concentraciones de 3 x LDD preparados a partir de muestras cervicales negativas para el HPV recogidas en solución PreservCyt® y fluido conservante SurePath™.

Tabla 142
Resultados del análisis de interferencia con sustancias interferentes exógenas

Nombre del producto	Medio de recogida	Ingredientes activos	Interferencia observada
Prodiem	PreservCyt®	Clorhidrato de fenazopiridina	Ninguna
Azo-Standard	SurePath™	Clorhidrato de fenazopiridina	Ninguna
Espuma anticonceptiva vaginal	PreservCyt® y SurePath™	Nonoxinol-9	Ninguna
Clotrimazole 7	PreservCyt® y SurePath™	Clotrimazol	Ninguna
Gyne-Lotrimin 7	PreservCyt® y SurePath™	Clotrimazol	Ninguna
Gynecort	PreservCyt® y SurePath™	Hidrocortisona	Ninguna
Vagisil Satin	PreservCyt® y SurePath™	Hidrocortisona	Ninguna
Vagi-Gard (ducha vaginal)	PreservCyt® y SurePath™	Iodopovidona	Ninguna
Miconazole	PreservCyt® y SurePath™	Nitrato de miconazol	Ninguna
Crema Monistat 3	PreservCyt® y SurePath™	Nitrato de miconazol	Ninguna
Equate Tioconazole 1	PreservCyt®	Tioconazol	Ninguna
Vagistat 1	SurePath™	Tioconazol	Ninguna
Crema medicinal Vagi-Gard	PreservCyt®	Benzocaína	Ninguna
VH essentials Medicated Cream	SurePath™	Benzocaína	Ninguna
Crema antipicoreos Vagicaïne	PreservCyt® y SurePath™	Benzocaína	Ninguna
Yeast Gard	PreservCyt® y SurePath™	Pulsatilla, Candida Parapsilosis, Candida Albicans	Ninguna
Norforms	PreservCyt® y SurePath™	Estearato PEG-32, PEG-18, Peg-20	Ninguna
KY Jelly	PreservCyt® y SurePath™	Hidroxiethylcelulosa, gluconato de clorhexidina	Ninguna
Hidratante Vagisil	PreservCyt® y SurePath™	Hidantoína DMDM, urea de diazolidinilo	Ninguna
Replens	PreservCyt®	Policarbófilo	Ninguna
Replens	SurePath™	Policarbófilo	Sí*
RepHresh	PreservCyt®	Policarbófilo	Sí**
Vagi-Gard (gel lubricante)	PreservCyt® y SurePath™	Glucono delta lactona, gluconato de clorhexidina	Ninguna

*La adición de 15 mg a la muestra de análisis produjo resultados falsos negativos.

**La adición de 16 mg a la muestra de análisis produjo resultados falsos negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burd, Eileen M. 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*. **16**:1-17.
2. zur Hausen, H. 2002. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nat Rev Cancer*. **2(5)**:342-50.
3. Walboomers, Jan M.M., Jacobs, Marcel V., Manos, M.M., et al. 1999. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *Journal of Pathology*. **189**:12-19.
4. Bernard HU. Review: The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2005; **32S**, S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn, L. Review: Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005; **32S**:S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996; **122**: 3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; **324**:17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; **91**:506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jensen AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992; **79**:328-37.
10. Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., et al. 1995. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 87, No. **11**:796-802.
11. Bosch, F.X., A. Lorincz, N. Muñoz, C.J.L.M. Meijer, K.V. Shah (2002) "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer" *J Clin Path* **55**: 244-265.
12. Muñoz N, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsagué, K.V. Shah, P.J.F. Snijders, and Chris J.L.M. Meijer, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003) "Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer" *N Engl J Med* **348(6)**: 518-527.
13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; **88**:63-73.
14. Koutsky, L. 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*. **102(5A)**:3-8.
15. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;**191**:731-738.
16. Moscicki, A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; **24(S3)**: 42-51.
17. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1;**190(1)**:37-45.
18. Palmer Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005 Jun 1;**191(11)**:1808-16.
19. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal I, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis; long term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001;**195**:300-306.
20. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix, *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**:252-58.
21. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001;**358(9295)**:1782-1783.
22. Myers, T.W. and Gelfand, D.H. 1991. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. **30**:7661-7666.
23. Davies, P., Kornegay, J., Iftner, T. 2001. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol. 15, No. **5**:677-700.
24. Birch, D.E. 1996. *Nature*. Vol 381, No 6581:445-446...or US patent no.5,677,152.
25. Meng et al. 2001. *J Clin Microbiol*. Vol 39, No 8 :2937-2945.
26. Longo, M.C., Berninger, M.S. and Hartley, J.L. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. **93**:125-128.
27. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* **10**:413-417.
28. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.
29. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.
31. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
32. Wheeler, C.M., Hunt, W.C., Joste, N.E., Key, C.R., Quint, W.G.V. and Castle, P.E. 2009. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. *J Natl Cancer Inst*. **101**: 475-487
33. Khan, M.J., Castle, P.E., Lorincz, A.T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D.R., Rush, B.B., Glass, A.G. and Schiffman, M. 2005. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J Natl Cancer Inst*. **97**: 1072-1079.
34. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D. 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. *Am J Obstet Gynecol* **197 (4)**: 346-355.
35. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. 2002, American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Can Jour Clin* **53**: 342-362.
36. hc2 High-Risk HPV DNA Test[®] [package insert]. Gaithersburg, MD: Digene Corporation, 2007.
37. Bauer, H.M., Greer, C.E., and Manos, M.M. 1992. Determination of Genital Human Papillomavirus Infection Using Consensus PCR, p. 132-152. In Herrington, C.S., and McGee, J.O.D. (ed.), *Diagnostic Molecular Pathology: A Practical Approach*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom.
38. Gravitt, P., C. L. Peyton, T. Q. Alessi, C. Wheeler, F. Coutlée, A. Hildesheim, M. Schiffman, D. R. Scott, and R. J. Apple. 2000. *Improved amplification of genital human papillomaviruses*. *J. Clin. Microbiol*. **38**:357-361.
39. Castle PE., Sideri M., Jeronimo J., Solomon D., Schiffman M.2007. *Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer*. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:356.e1-356.e6.
40. Kondratovich MV, Yousef WA. Evaluation of Accuracy and 'Optimal' cutoff of Diagnostic Devices in the Same Study. *Joint Statistical Meeting Proceedings*. 2005:2547-2551.
41. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA et al. (2013). 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Screening Test and Cancer Precursors: for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. *Journal of Lower Genital Tract Disease*:17(5);S1-27.

Los siguientes símbolos se emplean actualmente en el rotulado de todos los productos diagnósticos por PCR de Roche.



Programa auxiliar



Distribuido por



Representante autorizado en la Comunidad Europea



Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*



Código de lote



Fabricante



Riesgo biológico



Almacenar en la oscuridad



Número de catálogo



Límite de temperatura



Consulte las instrucciones de uso



Archivo de definición de pruebas



Suficiente para <n> pruebas



Fecha de caducidad



Contenido del kit



Número mundial de artículo comercial

Rx Only

Solamente para EE. UU.: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica

Servicio técnico para clientes de EE. UU.: 1-800-526-1247

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 15.0 07/2017	<p>Se ha cambiado el programa del sistema a la versión 2.2 o posterior.</p> <p>Se ha añadido la dirección web de Roche www.roche.com.</p> <p>Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.</p>
Doc Rev. 16.0 02/2018	<p>Se ha añadido "Asistencia al usuario del cobas[®] 4800 System".</p> <p>Se ha eliminado "Manual de usuario del cobas[®] 4800 System" y "Manual de usuario para la prueba cobas[®] HPV".</p> <p>Se ha añadido una tabla de avisos de resultados.</p> <p>Se ha añadido información sobre los productos de higiene vaginal RepHresh[®] al apartado Limitaciones del procedimiento y a la nota al pie de página de la Tabla 21.</p> <p>Se ha movido el humectante vaginal Replens[®] al apartado Limitaciones del procedimiento.</p> <p>Se ha actualizado la información sobre el bloque de calefacción digital con otro número de referencia.</p> <p>Se ha añadido el periodo de estabilidad de una botella abierta de tampón de preparación de muestras cobas[®] (CSPB).</p> <p>Se ha clarificado la instrucción relativa al tratamiento de muestras conservadas en SurePath[™].</p> <p>Se ha cambiado "Tampón Tris-HCl" por "Tampón Tris" como componente de reactivo.</p> <p>Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.</p>
Doc Rev. 17.0 07/2018	<p>Se han añadido texto y datos sobre la utilización de muestras recogidas en SurePath[™] para realizar el cribado primario y el Co-test.</p> <p>Se han añadido el símbolo y la descripción de Rx Only y se han actualizado descripciones de la página de símbolos armonizada.</p> <p>Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.</p>



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com



Roche Diagnostics
9115 Hague Road
Indianapolis, IN 46250-0457 USA
(For Technical Assistance call the Roche
Response Center toll-free: 1-800-526-1247)

Distributed by

Marcas registradas y patentes

Consulte la página <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

©2018 Roche Molecular Systems, Inc.

07/2018
Doc Rev. 17.0

05641268001-17