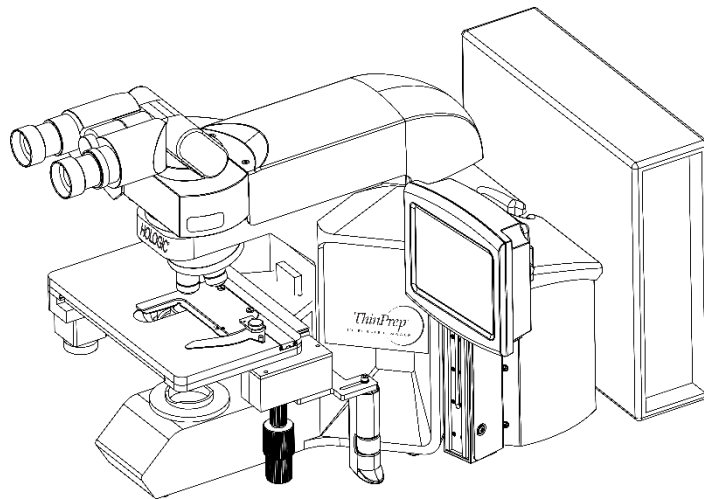




Resumen de funcionamiento e información clínica



ThinPrep™ Integrated Imager



A. USO PREVISTO

El ThinPrep™ Integrated Imager es un dispositivo semiautomático que utiliza la tecnología de obtención de imágenes mediante ordenador para facilitar la detección de cáncer cervical primario en portaobjetos ThinPrep para pruebas de Papanicolaou con el objeto de detectar células atípicas, neoplasia cervical y sus lesiones precursoras (LSIL [lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado], HSIL [lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado]) y carcinoma, así como otros criterios citológicos según se define en *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹. Para uso profesional.

B. RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL SISTEMA

El ThinPrep Integrated Imager es un sistema de revisión y obtención de imágenes automatizado que se utiliza con portaobjetos ThinPrep para pruebas de Papanicolaou. Combina la tecnología de obtención de imágenes para identificar campos microscópicos de interés diagnóstico, con el movimiento automatizado de la plataforma de un microscopio para localizar estos campos. Durante el uso rutinario, el ThinPrep Integrated Imager selecciona 22 campos de visión para que un citotécnico (CT) los revise. Tras la revisión de estos campos, el citotécnico finalizará el diagnóstico si no identifica ninguna anomalía o revisará el portaobjetos completo si identifica alguna anomalía. El ThinPrep Integrated Imager también permite que el citopatólogo marque físicamente las ubicaciones de interés.

C. PRINCIPIOS DE FUNCIONAMIENTO

El ThinPrep Integrated Imager es un sistema combinado que utiliza análisis de imágenes computarizado y ubicación de microscopio automatizado para ayudar a un citotécnico o patólogo a identificar las áreas de un portaobjetos que son de mayor interés. Los portaobjetos utilizados con este sistema deben prepararse primero en el procesador ThinPrep™ Genesis™, el sistema ThinPrep™ 2000 o los procesadores ThinPrep™ 5000 y teñirse con ThinPrep™ Stain. El ThinPrep Integrated Imager se puede utilizar como un microscopio convencional cuando no se utiliza para la obtención de imágenes ThinPrep™.

El ThinPrep Integrated Imager obtiene imágenes de la mancha celular completa del portaobjetos en aproximadamente 90 segundos. El sistema adquiere y procesa los datos de imágenes de los portaobjetos para identificar grupos de células o células relevantes para el diagnóstico basándose en un algoritmo de obtención de imágenes que tiene en cuenta características celulares y la oscuridad nuclear. Durante la obtención de imágenes del portaobjetos, se registra el identificador de acceso alfanumérico del portaobjetos y se almacenan en el sistema las coordenadas x e y de 22 campos de interés.

Después del procesamiento de imágenes, el dispositivo actúa como un microscopio automatizado que presenta los 22 campos con las células de interés al citotécnico para su revisión. El citotécnico utiliza el control de revisión o la pantalla táctil para moverse por cada uno de los campos de interés (localización automática). Además, el Review Scope proporciona un método de marcado automatizado de objetos para realizar una revisión más exhaustiva. Si el citotécnico determina que cualquiera de estos campos contiene objetos anormales, puede marcar electrónicamente ese campo. El Integrated Imager indicará al citotécnico que realice la revisión de la mancha celular completa de cualquier portaobjetos en el que se hayan marcado electrónicamente campos (exploración automática).

El citotécnico determina la idoneidad de las muestras y la presencia de infecciones durante la revisión de los 22 campos de visión presentados por el ThinPrep Integrated Imager. Para determinar la idoneidad de las muestras puede utilizarse cualquiera de los dos métodos siguientes. El primer método consiste en contar células y determinar el número promedio de células en los 22 campos de visión presentados por el Imager. El segundo método consiste en contar y determinar el número promedio de células en 10 campos de visión en todo el diámetro de la mancha celular. Cualquiera de los dos métodos permitirá al citotécnico determinar si hay el número mínimo de células en el portaobjetos, según la recomendación del criterio del Bethesda System. Al finalizar la revisión del portaobjetos, el citotécnico marca

manualmente los objetos marcados electrónicamente en el portaobjetos. La información del portaobjetos se almacena en la base de datos del ordenador, incluidas las coordenadas x e y que representan las ubicaciones marcadas electrónicamente, y el estado del portaobjetos se designa como “completo”.

El citotécnico puede revisar los portaobjetos inmediatamente después de obtener la imagen de cada portaobjetos (modalidad secuencial) o, como un flujo de trabajo alternativo para los laboratorios, se pueden obtener imágenes de los portaobjetos en sucesión y las coordenadas se pueden almacenar en la base de datos del ordenador para su posterior revisión por parte del citotécnico o patólogo (modalidad por lotes).

El resumen de seguridad y rendimiento de este dispositivo se encuentra en el sitio web de Hologic en hologic.com/package-inserts y en la base de datos EUDAMED en ec.europa.eu/tools/eudamed.

Si se produce algún incidente grave relacionado con este dispositivo o cualquier componente utilizado con este dispositivo, notifíquelo al Servicio técnico de Hologic y a la autoridad local competente correspondiente al usuario o a la paciente.

D. LIMITACIONES

- Solo el personal correctamente formado podrá manejar el ThinPrep Integrated Imager.
- Un citotécnico o patólogo deberá volver a analizar manualmente todos los portaobjetos a los que se les ha realizado un análisis automatizado primario con el Integrated Imager.
- El ThinPrep Integrated Imager solo está indicado para uso con los ThinPrep para pruebas de Papanicolaou.
- El ThinPrep Integrated Imager solo está indicado para los portaobjetos ThinPrep para pruebas de Papanicolaou preparados con el procesador ThinPrep™ Genesis™, el sistema ThinPrep™ 2000 y el procesador ThinPrep™ 5000. El ThinPrep Integrated Imager no está indicado para los portaobjetos ThinPrep para pruebas de Papanicolaou preparados con el procesador ThinPrep™ 3000.
- Deben usarse portaobjetos ThinPrep™ con marcas de referencia.
- Los portaobjetos deben teñirse con ThinPrep Stain siguiendo el protocolo de tinción de portaobjetos del ThinPrep Integrated Imager correspondiente.
- Los portaobjetos deberán estar limpios y sin detritos antes de su colocación en el sistema.
- El cubreobjetos del portaobjetos deberá estar seco y bien colocado.
- No deberán usarse portaobjetos que estén rotos o incorrectamente cubiertos.
- Los portaobjetos usados con el ThinPrep Integrated Imager deben contener información de identificación del número de acceso con el formato correcto, tal y como se describe en el manual del usuario.
- No se podrá volver a obtener imágenes de aquellos portaobjetos de los cuales ya se haya obtenido una imagen satisfactoria en el Integrated Imager.
- No se ha evaluado el funcionamiento del ThinPrep Integrated Imager utilizando portaobjetos preparados a partir de viales para muestras procesadas nuevamente. Por tanto, se recomienda revisar manualmente estos portaobjetos.

E. ADVERTENCIAS

- El Integrated Imager genera, utiliza y puede radiar energía de radiofrecuencia, y podría provocar interferencias en las comunicaciones de radio.
- El ThinPrep Integrated Imager debe ser instalado por un representante de servicio autorizado de Hologic.

F. PRECAUCIONES

- Los portaobjetos de vidrio deben cargarse y descargarse con cuidado en el ThinPrep Integrated Imager, para evitar su rotura o lesiones personales.
- A fin de garantizar un correcto funcionamiento, deberá situar el Integrated Imager sobre una superficie plana y rígida, alejado de cualquier maquinaria que vibre.

G. CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

El ThinPrep Integrated Imager es tecnológicamente similar a ThinPrep Imaging System. Las características de rendimiento del ThinPrep Integrated Imager se compararon con el ThinPrep Imaging System en un estudio clínico multicéntrico. El ThinPrep™ Imaging System se comparó con la revisión manual en un estudio clínico multicéntrico independiente. Ambos estudios clínicos se describen en las siguientes secciones.

G.1 ThinPrep Imaging System frente a revisión manual

Se realizó un estudio clínico multicéntrico de dos grupos durante once (11) meses en cuatro (4) laboratorios citológicos de Estados Unidos². El objetivo del estudio titulado “Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System” (Estudio clínico multicéntrico para la evaluación de la capacidad de detección primaria del ThinPrep Imaging System) fue mostrar que el análisis sistemático de portaobjetos ThinPrep para pruebas de Papanicolaou con el ThinPrep Imaging System es equivalente a una revisión manual de portaobjetos ThinPrep en todas las categorías usadas para diagnósticos citológicos (diagnóstico descriptivo e idoneidad de las muestras) según la definición de los criterios del Bethesda System¹.

El enfoque del estudio de dos grupos permitió comparar la interpretación citológica (diagnóstico descriptivo e idoneidad de las muestras) de un portaobjetos preparado por ThinPrep, analizado primero mediante prácticas citológicas cervicales de laboratorio estándar (*revisión manual*), y de nuevo tras un intervalo de 48 días con la ayuda del ThinPrep Imaging System (*revisión en el Imager*). Un panel formado por tres (3) citopatólogos independientes revisó y valoró un subgrupo de portaobjetos del estudio para tener un diagnóstico consensuado. Se usó el diagnóstico de consenso como estándar de referencia para evaluar los resultados del estudio.

G.1.1 Características del laboratorio y de las pacientes

De las 10 359 participantes en el estudio, 9550 reunían los requisitos para su inclusión en el análisis de diagnóstico descriptivo. Durante el estudio no se pudo leer en el Imager el 7,1 % (732/10.359) de los portaobjetos, por lo que estos se tuvieron que analizar manualmente durante el grupo de *revisión en el Imager*. La principal razón fue el número excesivo de burbujas de aire en los portaobjetos. Otros factores incluían problemas de enfoque, densidad del portaobjetos, fallos de lectura de identificación de portaobjetos, portaobjetos detectados fuera de su sitio, varios portaobjetos en una ranura, y portaobjetos de los cuales ya se habían obtenido imágenes. Los laboratorios citológicos participantes en el estudio pertenecían a cuatro centros. Todos los centros seleccionados tenían amplia experiencia en el procesamiento y evaluación de

portaobjetos ThinPrep ginecológicos y estaban preparados para usar el ThinPrep Imaging System. La población de estudio representaba diversas regiones geográficas y poblaciones de mujeres a las que se realizaban análisis cervicales con el ThinPrep Imaging System en usos clínicos normales. Estos centros incluían mujeres a las que se realizaban análisis rutinarios (población de análisis) y pacientes con anomalías cervicales previas recientes (población de referencia). Las características de los centros de estudio se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Características del centro

Centro	1	2	3	4
Población de análisis (de bajo riesgo)	88 %	82 %	90 %	94 %
Población de referencia (de alto riesgo)	12 %	18 %	10 %	6 %
Prevalencia HSIL+	1,1 %	0,7 %	0,4 %	0,6 %
ThinPrep para pruebas de Papanicolaou al año	120 000	70 200	280 000	105 000
Número de citotécnicos	14	9	32	11
Número de citotécnicos en el estudio	2	2	2	2
Número de citopatólogos	6	5	6	14
Número de citopatólogos en el estudio	1	2	1	2

G.1.2 Estimaciones de especificidad y sensibilidad del diagnóstico descriptivo

Un panel formado por tres citopatólogos independientes valoró los portaobjetos (con una diferencia citológica de un grado o más) de todos los casos de diagnóstico descriptivo discordantes (639), todos los casos positivos concordantes (355) y un subgrupo aleatorio del 5 % de los 8550 casos negativos concordantes (428). Todos los citopatólogos del panel de valoración estaban homologados y ostentaban la certificación de subespecialización en citopatología. Tenían de 6 a 12 años de experiencia en citopatología. Dos de los evaluadores procedían de la universidad y el tercero, de un centro médico privado. Las instituciones de los evaluadores realizaban entre 12 000 y 30 000 pruebas de Papanicolaou con ThinPrep al año.

Se definió el diagnóstico consensuado como el acuerdo entre al menos 2 de 3 de los citopatólogos. Los portaobjetos enviados al panel de citopatólogos no fueron identificados por centro ni ordenados en forma alguna. En aquellos casos en los que no pudo obtenerse un diagnóstico consensuado de al menos 2 de los 3 citopatólogos, el panel completo de citopatólogos revisó cada caso simultáneamente mediante un microscopio de cabezal múltiple para obtener un diagnóstico consensuado.

Los resultados obtenidos se utilizaron como estándar de referencia para definir las siguientes clasificaciones de diagnóstico descriptivas principales “verdaderas” del Bethesda System: Negativo, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, carcinoma de células escamosas (SQ CA) y adenocarcinoma de células glandulares (GL CA). Se calcularon estimaciones de sensibilidad y especificidad junto con intervalos de confianza del 95 % para los grupos de *revisión manual* y *revisión en el Imager* del estudio. También se calcularon las diferencias en sensibilidad y especificidad entre los dos grupos junto con sus intervalos de confianza del 95 %. Entre el

subgrupo aleatorio del 5 % de 8550 casos (428 portaobjetos) que dieron resultado negativo con ambos grupos, había 425 negativos “verdaderos” y 3 portaobjetos ASCUS “verdaderos”. Se utilizó una técnica de imputación múltiple para ajustar los números de positivos “verdaderos” y negativos “verdaderos” para los 8550 casos negativos concordantes basándose en el 5 % de los casos valorados².

En la Tabla 2 se resumen las estimaciones de especificidad y sensibilidad del diagnóstico descriptivo con intervalos de confianza del 95 % para todos los centros combinados para HSIL+, LSIL+ y ASCUS+ “verdaderos”.

Tabla 2: Resumen del diagnóstico descriptivo de la revisión manual frente a la revisión en el Imager

Umbral	Sensibilidad			Especificidad		
	Manual (IC del 95 %)	Imager (IC del 95 %)	Diferencia (IC del 95 %)	Manual (IC del 95 %)	Imager (IC del 95 %)	Diferencia (IC del 95 %)
ASCUS+	75,6 % (del 72,2 % al 78,8 %)	82,0 % (del 78,8 % al 84,8 %)	+6,4 % (del 2,6 % al 10,0 %)	97,6 % (del 97,2 % al 97,9 %)	97,8 % (del 97,4 % al 98,1 %)	+0,2 % (del -0,2 % al 0,6 %)
LSIL+	79,7 % (del 75,3 % al 83,7 %)	79,2 % (del 74,7 % al 83,2 %)	-0,5 % (del -5,0 % al 4,0 %)	99,0 % (del 98,8 % al 99,2 %)	99,1 % (del 98,9 % al 99,3 %)	+0,09 % (del -0,1 % al 0,3 %)
HSIL+	74,1 % (del 66,0 % al 81,2 %)	79,9 % (del 72,2 % al 86,2 %)	+5,8 % (del -1,1 % al 12,6 %)	99,4 % (del 99,2 % al 99,6 %)	99,6 % (del 99,5 % al 99,7 %)	+0,2 % (del 0,06 % al 0,4 %)
UNSAT	29,3 % (del 18,1 % al 42,7 %)	13,8 % (del 6,1 % al 25,4 %)	-15,5 % (del -25,9 % al 5,0 %)	99,5 % (del 99,3 % al 99,6 %)	99,8 % (del 99,7 % al 99,9 %)	+0,3 % (del 0,2 % al 0,4 %)

Los resultados presentados en la Tabla 2 muestran que, para ASCUS+, el aumento en sensibilidad de los grupos de *revisión en el Imager* y *revisión manual* fue estadísticamente significativo siendo el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % del 2,6 % para todos los centros combinados. La diferencia observada entre sensibilidades para ASCUS+ varió entre los centros de -2,8 % con un intervalo de confianza del 95 % de (-10,6 %; 5,0 %) a +14,4 % con un intervalo de confianza del 95 % de (8,2 %; 20,5 %). La diferencia en los resultados de especificidad entre la *revisión en el Imager* y la *revisión manual* no fue estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95 % del -0,2 % al +0,6 %. Las diferencias observadas entre especificidades variaron entre centros del -0,3 % al +0,4 %.

Los resultados presentados en la Tabla 2 muestran que la diferencia entre sensibilidades de los grupos de *revisión en el Imager* y de *revisión manual* para LSIL+ para todos los centros combinados no fue estadísticamente significativa con un intervalo de confianza de 95 % del -5,0 % al +4,0 %. La diferencia observada entre sensibilidades para LSIL+ varió entre los centros de -6,3 % con un intervalo de confianza del 95 % de (-14,7 %; 2,1 %) a +8,1 % con un intervalo de confianza del 95 % de (-4,0 %; 20,1 %). La diferencia en los resultados de especificidad entre la *revisión en el Imager* y la *revisión manual* no fue estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95 % del -0,1% al +0,3 %. Las diferencias observadas entre especificidades variaron entre centros del -0,4 % al +0,6 %.

Los resultados presentados en la Tabla 2 muestran que la diferencia entre sensibilidades de los grupos de *revisión en el Imager* y de *revisión manual* para HSIL+ para todos los centros combinados no fue estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95 % del -1,1 % al +12,6 %. La diferencia observada entre sensibilidades para HSIL+ varió entre

los centros de -2,5 % con un intervalo de confianza del 95 % de (-15,4 %; 10,4 %) a +13,6 % con un intervalo de confianza del 95 % de (-0,7 %; 28,0 %). El aumento de especificidad de la *revisión en el Imager* frente a la *revisión manual* fue estadísticamente significativo con un intervalo de confianza del 95 % del +0,06 % al +0,4 %. Las diferencias observadas entre especificidades variaron entre centros del -0,1 % al +0,7 %.

En la Tabla 3 se muestran los datos de las frecuencias marginales de diagnóstico no valoradas para cambios celulares benignos de todos los centros combinados.

Tabla 3: Resumen de frecuencias marginales no valoradas de diagnósticos descriptivos de cambios celulares benignos - Todos los centros combinados.

	Revisión manual		Revisión en el Imager	
	N	%	N	%
Número de pacientes:	9550		9550	
Diagnóstico descriptivo	N	%	N	%
Cambios celulares benignos:	405	4,2	293	3,1
Infección:				
Trichomonas vaginalis	8	0,1	8	0,1
Organismos fúngicos consistente con Candida spp.	47	0,5	31	0,3
Predominio de cocobacilos	71	0,7	60	0,6
Bacterias consistente con Actinomyces spp.	1	0,0	1	0,0
Cambios celulares asociados con el virus del herpes	1	0,0	1	0,0
Otra infección	1	0,0	0	0,0
Cambios celulares reactivos asociados con:				
Inflamación	218	2,3	156	1,6
Atrófica con inflamación (vaginitis atrófica)	68	0,7	46	0,5
Radiación	0	0,0	0	0,0
Dispositivo intrauterino (DIU)	0	0,0	0	0,0
Otros cambios celulares reactivos	34	0,4	14	0,1

Nota: Algunas pacientes presentaron más de una subcategoría diagnóstica.

La *revisión manual* mostró un índice de cambios celulares benignos (405) mayor que los casos de la *revisión en el Imager* (293).

Para obtener más información sobre el rendimiento de ThinPrep Imaging System, consulte el Resumen de funcionamiento e información clínica de ThinPrep™ Imaging System (MAN-03938-001).

G.2 ThinPrep Integrated Imager frente a ThinPrep Imaging System

Se realizó un estudio clínico multicéntrico de dos grupos en tres (3) centros en los Estados Unidos. El objetivo del estudio titulado “Multi-Center Evaluation of the ThinPrep™ Integrated Imager” (Evaluación multicéntrica del ThinPrep™ Integrated Imager) fue mostrar que el análisis sistemático de portaobjetos ThinPrep para pruebas de Papanicolaou preparados en el sistema ThinPrep™ 2000 y el procesador ThinPrep™ 5000 con el ThinPrep Integrated Imager es similar a la revisión de portaobjetos ThinPrep con el ThinPrep Imaging System en todas las categorías usadas para diagnósticos citológicos (diagnóstico descriptivo e idoneidad de las muestras) según la definición de los criterios del Bethesda System¹.

El enfoque del estudio de dos grupos permitió comparar la interpretación citológica (diagnóstico descriptivo e idoneidad de las muestras) de un portaobjetos preparado por ThinPrep (de diagnóstico conocido), analizado primero mediante el Integrated Imager, y de nuevo tras un intervalo de dos semanas con la ayuda del ThinPrep Imaging System. Se usó el diagnóstico de valoración en el momento de la inscripción como estándar de referencia para evaluar los resultados del estudio.

Los portaobjetos utilizados en este estudio se procesaron en el sistema ThinPrep™ 2000 y el procesador ThinPrep™ 5000. Los portaobjetos del estudio se prepararon, se revisaron manualmente y se valoraron durante la realización de un estudio anterior².

Todos los portaobjetos se revisaron de forma independiente para ambos grupos del estudio. Los portaobjetos se asignaron aleatoriamente antes de la revisión de los portaobjetos en cada grupo del estudio. Los diagnósticos citológicos y la idoneidad de las muestras se determinaron de acuerdo con los criterios del Bethesda System para ambos grupos del estudio.

G.2.1 Características del laboratorio y de las pacientes

Los laboratorios citológicos participantes en el estudio pertenecían a tres (3) centros. Todos los centros seleccionados tenían amplia experiencia en el procesamiento y evaluación de portaobjetos ThinPrep ginecológicos y estaban preparados para usar el ThinPrep Integrated Imager.

Número de pacientes (planificados y analizados)

En este estudio se analizaron 2520 portaobjetos (840 en cada centro). Se excluyeron seis (6) de 2520 (0,2 %) portaobjetos de la revisión y del análisis porque estaban rotos e ilegibles.

Se recopiló información demográfica básica para cada portaobjetos analizado en cada centro para ayudar al citotécnico a realizar un diagnóstico de los portaobjetos resultantes. En la Tabla 4 se muestra un resumen de esta información demográfica para todos los centros.

Tabla 4: Información demográfica de los centros

N.º de centro	Edad (años) mediana	N.º de histerectomías (% de inscritos)	N.º de postmenopáusicas (% de inscritos)
1	36 años	11 (2,6 %)	30 (7,1 %)
2	33 años	15 (3,6 %)	25 (6,0 %)
3	37 años	25 (6,0 %)	51 (12,1 %)
En general	35 años	51 (4,0 %)	106 (8,4 %)

Cada portaobjetos se revisó de forma independiente tres (3) veces en cada centro por parte de tres (3) parejas de citotécnicos y patólogos mediante procedimientos clínicos y de laboratorio comunes. Se obtuvieron un total de 7542 resultados de diagnóstico. Ninguno de estos resultados se excluyó del análisis.

Principales criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Los portaobjetos del estudio (dos portaobjetos por caso, un portaobjetos se preparó en el sistema ThinPrep 2000 y otro portaobjetos en el procesador ThinPrep 5000) se prepararon, se revisaron manualmente y se valoraron durante la realización de un estudio anterior². Los portaobjetos ThinPrep para pruebas de Papanicolaou de tres centros incluyeron lo siguiente:

- NILM: 1260 portaobjetos de 630 casos
- ASC-US: 300 portaobjetos de 150 casos
- LSIL: 300 portaobjetos de 150 casos
- ASC-H: 300 portaobjetos de 150 casos
- AGUS: 30 portaobjetos de 15 casos
- HSIL: 300 portaobjetos de 150 casos
- Cánceres: 30 portaobjetos de 15 casos

Criterios de exclusión

Portaobjetos roto o ilegible para el objetivo de este estudio.

Criterios de evaluación

El objetivo principal de este estudio fue estimar la sensibilidad, la especificidad y el índice de probabilidad al diagnosticar portaobjetos obtenidos y revisados en el Integrated Imager (modalidad secuencial) y compararlos con el ThinPrep Imaging System (TIS). El estándar de referencia para los portaobjetos de este estudio fue el diagnóstico de valoración por consenso de patólogos de un estudio anterior².

G.2.2 Estimaciones de especificidad y sensibilidad del diagnóstico descriptivo

Abreviaturas de los umbrales de diagnóstico:

Particiones de categoría

Umbral	Negativo	Positivo
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Cáncer
LSIL+	NILM, ASCUS	LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Cáncer
ASC-H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC-H, AGUS, HSIL, Cáncer
HSIL+	NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS	HSIL, Cáncer

Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 5. En todas las categorías anormales, la sensibilidad del Integrated Imager fue más alta que la del ThinPrep Imaging System en todos los umbrales enumerados en la Tabla 5. Hubo una ligera disminución en la especificidad del Integrated Imager en comparación con el ThinPrep Imaging System.

Tabla 5: ThinPrep Imaging System (TIS) frente a ThinPrep Integrated Imager, resumen del diagnóstico descriptivo (todos los portaobjetos)

Umbral	Sensibilidad			Especificidad		
	TIS (IC del 95 %)	Integrated Imager (IC del 95 %)	Diferencia (IC del 95 %)	TIS (IC del 95 %)	Integrated Imager (IC del 95 %)	Diferencia (IC del 95 %)
ASCUS+	86,0 % (del 84,7 % al 87,3 %)	89,8 % (del 88,6 % al 90,9 %)	3,8 % (del 2,6 % al 5,0 %)	89,8 % (del 88,9 % al 90,6 %)	87,9 % (del 86,9 % al 88,8 %)	-1,9 % (del -2,8 % al -1,0 %)
LSIL+	77,8 % (del 76,0 % al 79,6 %)	83,7 % (del 82,0 % al 85,2 %)	5,8 % (del 4,1 % al 7,5 %)	92,5 % (del 91,7 % al 93,2 %)	90,6 % (del 89,8 % al 91,4 %)	-1,9 % (del -2,6 % al -1,2 %)
ASC-H+	73,3 % (del 70,4 % al 75,9 %)	80,7 % (del 78,1 % al 83,0 %)	7,4 % (del 4,7 % al 10,1 %)	92,7 % (del 92,0 % al 93,3 %)	91,1 % (del 90,4 % al 91,8 %)	-1,6 % (del -2,1 % al -1,0 %)
HSIL+	59,6 % (del 55,9 % al 63,3 %)	67,5 % (del 63,9 % al 70,9 %)	7,9 % (del 4,5 % al 11,2 %)	95,1 % (del 94,6 % al 95,6 %)	94,0 % (del 93,4 % al 94,6 %)	-1,1 % (del -1,6 % al -0,6 %)
UNSAT	78,9 % (del 71,6 % al 84,7 %)	77,6 % (del 70,2 % al 83,5 %)	-1,4 % (del -7,3 % al 4,5 %)	98,4 % (del 98,1 % al 98,6 %)	98,4 % (del 98,1 % al 98,7 %)	0,1 % (del -0,2 % al 0,3 %)

Además, los datos se presentan a continuación estratificados por el tipo de procesador utilizado (sistema ThinPrep 2000 y procesador ThinPrep 5000). En todos los casos anormales, la sensibilidad del Integrated Imager fue más alta que la del ThinPrep Imaging System en todos los umbrales. Hubo una ligera disminución en la especificidad del Integrated Imager en comparación con el ThinPrep Imaging System.

Tabla 6: ThinPrep Imaging System (TIS) frente a ThinPrep Integrated Imager (I2), resumen del diagnóstico descriptivo (solo portaobjetos procesados por el sistema ThinPrep 2000)

Umbral	Sensibilidad			Especificidad		
	TIS [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	I2 [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	Diferencia [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	TIS [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	I2 [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	Diferencia [n.º de lecturas] (IC del 95 %)
ASCUS+	85,7 % [1209/1411] (del 83,8 % al 87,4 %)	90,0 % [1270/1411] (del 88,3 % al 91,5 %)	4,3 % [61/1411] (del 2,6 % al 6,1 %)	90,3 % [2006/2222] (del 89,0 % al 91,4 %)	88,9 % [1975/2222] (del 87,5 % al 90,1 %)	-1,4 % [-31/2222] (del -2,7 % al -0,1 %)
LSIL+	77,6 % [820/1057] (del 75,0 % al 80,0 %)	84,3 % [891/1057] (del 82,0 % al 86,4 %)	6,7 % [71/1057] (del 4,3 % al 9,1 %)	92,7 % [2388/2576] (del 91,6 % al 93,6 %)	91,3 % [2353/2576] (del 90,2 % al 92,4 %)	-1,4 % [-35/2576] (del -2,3 % al -0,4 %)
ASC-H+	73,1 % [370/506] (del 69,1 % al 76,8 %)	81,8 % [414/506] (del 78,2 % al 84,9 %)	8,7 % [44/506] (del 4,9 % al 12,5 %)	92,8 % [2903/3127] (del 91,9 % al 93,7 %)	91,1 % [2849/3127] (del 90,1 % al 92,1 %)	-1,7 % [-54/3127] (del -2,5 % al -1,0 %)
HSIL+	59,0 % [214/363] (del 53,8 % al 63,9 %)	70,2 % [255/363] (del 65,4 % al 74,7 %)	11,3 % [41/363] (del 6,4 % al 16,1 %)	95,4 % [3118/3270] (del 94,6 % al 96,0 %)	94,2 % [3081/3270] (del 93,4 % al 95,0 %)	-1,1 % [-37/3270] (del -1,8 % al -0,5 %)
UNSAT	83,3 % [65/78] (del 73,5 % al 90,0 %)	82,1 % [64/78] (del 72,1 % al 89,0 %)	-1,3 % [1/78] (del -8,9 % al 6,2 %)	98,6 % [3647/3699] (del 98,2 % al 98,9 %)	98,6 % [3649/3699] (del 98,2 % al 99,0 %)	0,1 % [2/3699] (del -0,3 % al 0,4 %)

Tabla 7: ThinPrep Imaging System (TIS) frente a ThinPrep Integrated Imager (I2), resumen del diagnóstico descriptivo (solo portaobjetos procesados por el procesador ThinPrep 5000)

Umbral	Sensibilidad			Especificidad		
	TIS [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	I2 [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	Diferencia [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	TIS [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	I2 [n.º de lecturas] (IC del 95 %)	Diferencia [n.º de lecturas] (IC del 95 %)
ASCUS+	86,4 % [1190/1377] (del 84,5 % al 88,1 %)	89,6 % [1234/1377] (del 87,9 % al 91,1 %)	3,2 % [44/1377] (del 1,6 % al 4,8 %)	89,3 % [1989/2228] (del 87,9 % al 90,5 %)	86,8 % [1935/2228] (del 85,4 % al 88,2 %)	-2,4 % [-54/2228] (del -3,8 % al -1,1 %)
LSIL+	78,1 % [796/1019] (del 75,5 % al 80,5 %)	83,0 % [846/1019] (del 80,6 % al 85,2 %)	4,9 % [50/1019] (del 2,5 % al 7,3 %)	92,2 % [2385/2586] (del 91,1 % al 93,2 %)	89,9 % [2324/2586] (del 88,6 % al 91,0 %)	-2,4 % [-61/2586] (del -3,4 % al -1,4 %)
ASC-H+	73,4 % [354/482] (del 69,3 % al 77,2 %)	79,5 % [383/482] (del 75,6 % al 82,8 %)	6,0 % [29/482] (del 2,2 % al 9,8 %)	92,5 % [2888/3123] (del 91,5 % al 93,3 %)	91,1 % [2845/3123] (del 90,0 % al 92,0 %)	-1,4 % [-43/3123] (del -2,2 % al -0,6 %)
HSIL+	60,4 % [194/321] (del 55,0 % al 65,6 %)	64,5 % [207/321] (del 59,1 % al 69,5 %)	4,0 % [13/321] (del -0,6 % al 8,6 %)	94,9 % [3116/3284] (del 94,1 % al 95,6 %)	93,8 % [3082/3284] (del 93,0 % al 94,6 %)	-1,0 % [-34/3284] (del -1,7 % al -0,3 %)
UNSAT	73,9 % [51/69] (del 62,5 % al 82,8 %)	72,5 % [50/69] (del 61,0 % al 81,6 %)	-1,4 % [1/69] (del -11,3 % al 8,4 %)	98,2 % [3628/3696] (del 97,7 % al 98,5 %)	98,2 % [3630/3696] (del 97,7 % al 98,6 %)	0,1 % [2/3696] (del -0,3 % al 0,4 %)

Entre las Tablas 8 y 14 se muestran los resultados de la revisión del TIS y de la revisión en el Integrated Imager comparados con el diagnóstico de valoración realizado por el panel de valoración (verdad, del estudio anterior) para las siguientes clasificaciones de diagnóstico descriptivas principales del Bethesda System: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL y Cáncer.

Tabla 8: Tabla de contingencia de “Negativos verdaderos” (NILM) (para todos los centros combinados) NILM valorados en total TIS frente a I2

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Cáncer
I2	UNSAT	75	29	2	0	1	1	0	0
	NILM	25	3.735	147	5	13	7	3	0
	ASCUS	5	187	123	11	16	1	1	0
	LSIL	0	21	22	14	2	0	2	0
	ASC-H	1	29	20	1	23	1	4	0
	AGUS	1	15	3	0	0	5	0	0
	HSIL	0	8	4	0	10	0	10	0
	Cáncer	0	0	2	0	0	1	0	4

**Tabla 9: Tabla de contingencia de “ASCUS verdadero” (para todos los centros combinados)
ASCUS valorados en total
TIS frente a I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Cáncer
I2	UNSAT	2	0	1	0	2	0	0	0
	NILM	1	143	36	7	4	5	2	1
	ASCUS	0	76	113	23	15	0	3	0
	LSIL	1	11	33	45	5	0	2	0
	ASC-H	0	16	18	5	37	1	19	0
	AGUS	1	0	0	0	1	2	0	0
	HSIL	0	5	6	5	19	0	53	0
	Cáncer	0	0	0	1	0	0	0	0

**Tabla 10: Tabla de contingencia de “LSIL verdaderas” (para todos los centros combinados)
LSIL valoradas en total
TIS frente a I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Cáncer
I2	UNSAT	1	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	13	11	8	0	0	1	0
	ASCUS	0	18	107	49	4	0	1	0
	LSIL	0	19	86	516	10	0	17	0
	ASC-H	0	3	12	13	16	1	16	0
	AGUS	0	0	0	0	0	0	0	0
	HSIL	0	1	3	40	11	2	107	0
	Cáncer	0	0	0	2	0	0	0	1

**Tabla 11: Tabla de contingencia de “ASC-H verdadero” (para todos los centros combinados)
ASC-H valorados en total
TIS frente a I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Cáncer
I2	UNSAT	0	0	0	0	1	0	0	0
	NILM	0	5	4	0	2	1	1	0
	ASCUS	0	9	16	1	13	0	4	0
	LSIL	0	1	3	2	7	0	1	0
	ASC-H	0	4	14	1	31	1	9	0
	AGUS	0	1	1	0	0	0	0	0
	HSIL	0	4	4	2	17	0	31	1
	Cáncer	0	0	1	0	0	0	0	2

**Tabla 12: Tabla de contingencia de “AGUS verdadero” (para todos los centros combinados)
AGUS valorados en total
TIS frente a I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Cáncer
I2	UNSAT	1	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	1	30	2	0	1	3	0	0
	ASCUS	0	2	0	0	1	0	1	0
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	1	0	0	4	1	2	0
	AGUS	2	10	3	0	1	12	1	1
	HSIL	1	2	2	0	4	3	9	0
	Cáncer	2	2	1	0	0	1	1	9

**Tabla 13: Tabla de contingencia de “HSIL verdaderas” (para todos los centros combinados)
HSIL valoradas en total
TIS frente a I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Cáncer
I2	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	4	0	0	0	0	0	0
	ASCUS	0	3	12	1	7	0	2	1
	LSIL	0	2	7	28	7	0	5	0
	ASC-H	0	0	16	13	58	1	23	2
	AGUS	0	1	3	0	1	1	3	0
	HSIL	0	3	12	26	44	6	243	5
	Cáncer	0	0	0	1	0	1	16	12

**Tabla 14: Tabla de contingencia de “Cáncer verdadero” (para todos los centros combinados)
Cáncer valorado en total
TIS frente a I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Cáncer
I2	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASCUS	0	0	0	0	1	0	0	0
	LSIL	0	0	1	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	0	1	1	2	0	0	0
	AGUS	0	0	0	1	0	6	0	8
	HSIL	0	0	0	0	1	0	19	1
	Cáncer	0	0	0	0	0	4	5	63

En la Tabla 15 se muestran las frecuencias marginales de diagnósticos descriptivos para cambios celulares benignos de todos los centros combinados. Cada portaobjetos se analizó tres veces, primero por un citotécnico y luego por un patólogo.

Tabla 15: Resumen de frecuencias marginales no valoradas de diagnósticos descriptivos de cambios celulares benignos - Todos los centros combinados.

Numero de lecturas Diagnóstico descriptivo	Revisión de TIS.		Revisión de I2	
	7542		7542	
	N	%	N	%
Cambios celulares benignos	402	5,3 %	420	5,6 %
Organismos:				
Trichomonas vaginalis	20	0,3 %	28	0,4 %
Organismos fúngicos consistente con Candida spp.	122	1,6 %	128	1,7 %
Cambio en flora o vaginosis bacteriana	183	2,4 %	208	2,8 %
Bacterias consistente con Actinomyces spp.	2	0,0 %	3	0,0 %
Cambios celulares consistente con el virus del herpes	2	0,0 %	1	0,0 %
Otra infección	0	0,0 %	0	0,0 %
Otros hallazgos no neoplásicos				0,0 %
Cambios celulares reactivos asociados con inflamación	34	0,5 %	16	0,2 %
Atrofia	33	0,4 %	26	0,3 %
Cambios celulares reactivos asociados con radiación	0	0,0 %	0	0,0 %
Cambios celulares reactivos asociados con DIU	0	0,0 %	1	0,0 %
Estado de células glandulares tras histerectomía	0	0,0 %	0	0,0 %
Células endometriales en una mujer \geq 45 años	6	0,1 %	9	0,1 %

El Integrated Imager demostró una tasa ligeramente más alta de cambios celulares benignos (420 de 7542, o el 5,6 %) que la revisión de TIS (402 de 7542, o el 5,3 %), sin embargo, no fue estadísticamente significativa.

Conclusión

La sensibilidad y especificidad del Integrated Imager para la revisión de portaobjetos ThinPrep 2000 y ThinPrep 5000 son similares a la sensibilidad y especificidad del ThinPrep Imaging System.

G2.3 Rendimiento analítico del Integrated Imager

Reproducibilidad dentro del instrumento

El rendimiento analítico se evaluó mediante la revisión del contenido de los 22 campos de visión (FOV) que presenta el Integrated Imager. Varios citotécnicos realizaron las evaluaciones. Ningún patólogo revisó los FOV. No se llevaron a cabo revisiones completas de portaobjetos para esta evaluación.

Los resultados de reproducibilidad dentro del instrumento se obtuvieron por parte de tres (3) citotécnicos que realizaron la revisión de los portaobjetos tres (3) veces en el mismo instrumento con un período de lavado de un mínimo de 14 días.

Los 260 portaobjetos utilizados en este estudio se prepararon previamente a partir de muestras ThinPrep y tenían un diagnóstico de citología valorado.

Se registró el diagnóstico de mayor clasificación de la revisión de 22 campos de visión y el número de campos de visión anormales para cada una de las tres pruebas, tanto para la revisión de TIS como para la revisión de I2.

En la Tabla 16 se resumen los resultados dentro del instrumento para cada categoría de diagnóstico de portaobjetos (según los resultados verdaderos valorados). A cada grupo se asignaron las siguientes métricas:

- % anormal
La proporción de portaobjetos en la que se observaron FOV anormales.
(Para los portaobjetos de NILM o UNSAT, la columna de % normal se utiliza para registrar la proporción que no es anormal).
- % categoría+
La proporción de portaobjetos para la que se observó al menos un FOV con contenido de la categoría verdadera o superior del portaobjetos.
- % N/A
La proporción de portaobjetos en esa categoría que está excluida del análisis (el Imager no puede obtener imágenes del portaobjetos o faltan datos).
- FOV anormal, % cero
La proporción de portaobjetos en la que se observaron FOV anormales.
- FOV anormal, mediana
El número mediano de FOV anormales observado (de un total de 22).

Tabla 16: Resumen de resultados del estudio dentro del instrumento

Dx	Imager	% anormal	% categoría+	% normal	% N/A	FOV anormal	
						% cero	mediana
NILM	TIS			69,6 %	11,0 %	70,4 %	0
	I2			78,1 %	4,3 %	78,4 %	0
ASCUS	TIS	75,9 %	75,9 %		13,3 %	25,0 %	6
	I2	71,9 %	71,9 %		5,0 %	28,1 %	7
LSIL	TIS	97,3 %	93,2 %		3,3 %	2,8 %	14
	I2	96,0 %	94,0 %		0,7 %	4,0 %	15
ASC-H	TIS	93,3 %	86,7 %		0,0 %	6,7 %	11,5
	I2	100 %	83,3 %		0,0 %	0,0 %	14
AGUS	TIS	63,0 %	51,9 %		6,7 %	35,7 %	2
	I2	55,6 %	48,1 %		10,0 %	44,4 %	2
HSIL	TIS	98,0 %	77,3 %		0,0 %	2,0 %	20
	I2	97,3 %	71,3 %		0,7 %	2,7 %	20
CÁNCER	TIS	100 %	46,7 %		0,0 %	0,0 %	22
	I2	100 %	53,3 %		0,0 %	0,0 %	22
UNSAT	TIS			72,2 %	40,0 %	72,2 %	0
	I2			85,7 %	36,7 %	94,7 %	0

Reproducibilidad entre los instrumentos

Los resultados de reproducibilidad entre los instrumentos se derivaron del estudio clínico. En el estudio clínico, tres (3) parejas de citotécnicos/patólogos revisaron los portaobjetos en distintos instrumentos.

En la Tabla 17 se resumen los resultados entre los instrumentos para cada categoría de diagnóstico de portaobjetos (según los resultados verdaderos valorados). A cada grupo se asignaron las siguientes métricas:

- % anormal
La proporción de portaobjetos en la que se observó un diagnóstico anormal. (Para los portaobjetos de NILM o UNSAT, la columna de % normal se utiliza para registrar la proporción que no es anormal).
- % categoría+
La proporción de portaobjetos para la que el diagnóstico del centro fue equivalente o superior a la categoría valorada del portaobjetos.

Tabla 17: Resumen de resultados del estudio entre los instrumentos

Dx	Imager	% anormal	% categoría+	% normal
NILM	TIS	--	--	90,0 %
	I2	--	--	88,1 %
ASCUS	TIS	64,4 %	64,4 %	--
	I2	71,7 %	71,7 %	--
LSIL	TIS	95,0 %	75,0 %	--
	I2	96,9 %	80,6 %	--
ASC-H	TIS	87,7 %	62,6 %	--
	I2	92,8 %	63,6 %	--
AGUS	TIS	53,8 %	37,6 %	--
	I2	67,5 %	57,3 %	--
HSIL	TIS	97,7 %	54,7 %	--
	I2	99,3 %	64,7 %	--
CÁNCER	TIS	100 %	63,2 %	--
	I2	100 %	63,2 %	--
UNSAT	TIS	--	--	95,2 %
	I2	--	--	93,2 %

G2.4 Tasas de detección de citotécnicos durante el estudio clínico

Durante el estudio, nueve (9) citotécnicos (CT) registraron la cantidad de horas que trabajaron cada día y el número de portaobjetos examinados para las revisiones TIS e I2. Los citotécnicos tenían de 4 a 30 años de experiencia. Durante el estudio, los tiempos de detección de los citotécnicos tanto para la revisión de TIS como para la revisión de I2 incluyeron la detección automatizada de los 22 campos de visión, la revisión completa de portaobjetos si la detección automatizada no era aplicable y la detección automatizada de los 22 campos de visión seguida de una revisión completa de portaobjetos cuando se identificaron células anormales durante la detección automatizada. El número de horas que cada citotécnico analizó los portaobjetos por día varió debido a problemas logísticos y a la programación. Solo se evaluó la modalidad secuencial de la revisión de I2 durante el estudio clínico.

Estos datos se resumen en la Tabla 18 a continuación.

Nota: Estas cifras representan el número total de portaobjetos y no consideran el tipo de revisión; solo campo de visión (FOV), revisión manual completa (FMR) o FOV + FMR. Estas tasas son más bajas que las que se observan habitualmente en la práctica clínica, ya que el número de casos anormales en este estudio clínico fue mucho más alto que el observado normalmente en la práctica clínica normal (el 50 % frente al 10-20 %).

Tabla 18: Tasas de detección de CT

	TIS Portaobjetos promedios/hora	I2 Portaobjetos promedios/hora
Centro 1		
CT 1	9,8	9,9
CT 2	10,4	9,7
CT 3	11,1	8,1
Centro 2		
CT 1	6,2	6,1
CT 2	9,0	6,4
CT 3	9,1	6,5
Centro 3		
CT 1	9,2	6,6
CT 2	9,9	6,8
CT 3	10,1	6,5
Mediana combinada	9,8	6,6
	100 %	67 %

En este estudio, no se pudo determinar el número de portaobjetos equivalentes revisados porque no se realizó un seguimiento del tipo de revisión.

Los CT que utilizaron Integrated Imager escanearon y revisaron el 67 % de los portaobjetos que los CT revisaron al utilizar TIS.

Nota: El tiempo registrado para los portaobjetos revisados por TIS no tiene en cuenta el tiempo de escaneo. El tiempo de escaneo añade aproximadamente 90 segundos por portaobjetos cuando se utiliza la modalidad secuencial del Integrated Imager.

G2.5 Estudio de tiempos de citotécnicos (modalidades secuencial y por lotes)

Se realizó un estudio adicional denominado “Cytotechnologist Screening Time Study ThinPrep™ Integrated Imager” (Estudio de los tiempos de detección de citotécnicos con ThinPrep™ Integrated Imager) para caracterizar los volúmenes de detección de los citotécnicos (CT) al implementar la obtención de imágenes de asistencia como parte del proceso de revisión de portaobjetos. Estos datos se recopilaron utilizando Integrated Imager de las siguientes maneras:

1. Se obtuvieron imágenes de cada portaobjetos mediante el Integrated Imager y luego el CT revisó los portaobjetos. Esto se conoce como *modalidad secuencial* en este estudio (es decir, la obtención de imágenes y la revisión de portaobjetos se realiza de forma consecutiva por parte del CT).
2. Se obtuvieron imágenes de todos los portaobjetos por lotes mediante el Integrated Imager y luego el CT revisó los portaobjetos como un lote. Esto se denomina *modalidad por lotes* en este estudio. En la modalidad por lotes, la obtención de imágenes de los portaobjetos se realiza con antelación, independientemente de la revisión de portaobjetos.

Tres (3) CT participaron en este estudio. Los CT revisaron los portaobjetos durante tres (3) días (detección de portaobjetos en una jornada laboral de 8 horas) para cada grupo del estudio. Cada uno de los tres CT obtuvo imágenes de los portaobjetos y los revisó de forma independiente.

Todos los portaobjetos se prepararon a partir de muestras ThinPrep™ de diagnósticos citológicos conocidos en un procesador ThinPrep, y se tiñeron con ThinPrep Stain. Se proporcionaron conjuntos de 400 portaobjetos aleatorizados por CT, cada uno con aproximadamente un 10 % de diagnóstico anormal para que los CT estuvieran completamente ocupados con la detección durante tres (3) días. Los CT desconocían los diagnósticos.

Se realizó un “período de lavado” mínimo de una semana entre los grupos del estudio para cada CT.

En la Tabla 19 se muestra el desglose total de los tipos de revisiones realizadas en el estudio de los tiempos de CT.

Tabla 19: Número total de portaobjetos revisados por tipo de revisión/CT
(% de exploración automática = n.º FOV + FMR/n.º total de portaobjetos revisados durante 3 días)

	Revisión secuencial				Revisión por lotes			
	CT n.º 1	CT n.º 2	CT n.º 3	Total	CT n.º 1	CT n.º 2	CT n.º 3	Total
N.º total de portaobjetos revisados	255	285	300	840	365	340	353	1058
Solo n.º de FOV	212	179	239	630	308	226	265	799
N.º de FOV + FMR	42	100	37	179	51	109	75	235
Solo n.º de FMR	1	6	4	11	6	5	13	24
% de referencia de exploración automática	16 %	35 %	19 %	24 %	14 %	32 %	21 %	22 %

Los resultados se muestran en la **Tabla 20**. El número mediano de portaobjetos examinados por día mediante el Integrated Imager en la modalidad secuencial para la detección y la revisión de portaobjetos fue **92** portaobjetos. Los CT que utilizaron el Integrated Imager en la modalidad por lotes revisaron el 86 % del número máximo de portaobjetos que los CT revisaron al utilizar TIS.

Tabla 20: Tasas de revisión de portaobjetos diarias de citotécnicos

	CT	N.º de portaobjetos revisados				
		Día 1	Día 2	Día 3	Mediana diaria	Mediana diaria general
Modalidad secuencial	CT n.º 1	87	80	88	87	92 (67 %*)
	CT n.º 2	90	100	95	95	
	CT n.º 3	92	108	100	100	
Modalidad por lotes	CT n.º 1	119	123	123	123	119 (86 %*)
	CT n.º 2	124	106	110	110	
	CT n.º 3	119	120	114	119	

* Porcentaje con respecto a TIS siendo el 100 %.

La concordancia del diagnóstico de los CT se comparó con los resultados valorados y se muestran en la Tabla 21. Las altas tasas de concordancia en el diagnóstico con los resultados de los portaobjetos valorados respaldan la utilidad clínica de este estudio.

Tabla 21: Resultados de PPA y NPA por citotécnico basados en resultados valorados. (Media de resultados positivos ASC-US+)

	Modalidad secuencial		Modalidad por lotes	
	PPA	NPA	PPA	NPA
CT n.º 1	100 %	97 %	97 %	96 %
CT n.º 2	100 %	76 %	100 %	79 %
CT n.º 3	91 %	94 %	100 %	90 %
Total	97 %	89 %	99 %	89 %

La carga de trabajo está definida por CLIA con un límite máximo de 100 portaobjetos en no menos de una jornada laboral de 8 horas. Esto se refiere a una revisión manual completa de 100 portaobjetos.

Cuando se utilizan sistemas de obtención de imágenes automatizados, puede que los usuarios deban revisar solo una parte del portaobjetos para elaborar un diagnóstico de NILM, lo que reduce el tiempo necesario para la revisión por parte de un CT. Por el contrario, en los casos en los que exista una anomalía, la revisión parcial del portaobjetos va seguida de una revisión manual completa, lo que aumenta el tiempo de revisión por parte de un CT. En ambos casos, se utilizan valores distintos para tener en cuenta la diferencia en los tiempos de revisión con el fin de llegar a las estimaciones de carga de trabajo de portaobjetos (consulte las Tablas 22 y 23).

Cuando se utiliza la modalidad secuencial, el Integrated Imager escanea el portaobjetos en aproximadamente 90 segundos. Este tiempo se debe tener en cuenta al determinar el valor utilizado para los cálculos de la carga de trabajo.

Cuando se utiliza la modalidad por lotes, el tiempo de escaneo no se considera en el tiempo de revisión y, como tal, se pueden revisar más portaobjetos en una jornada laboral de 8 horas.

Para ayudar a los laboratorios a determinar la carga de trabajo, según el número de portaobjetos revisados con solo FOV y FOV + FMR, para sus citotécnicos cuando utilizan el Integrated Imager, los laboratorios deben utilizar el siguiente método en la **Tabla 22 y 24 para la modalidad secuencial y la Tabla 23 y 25 para la modalidad por lotes** al calcular la carga de trabajo:

Las Tablas 24 y 25 están destinadas a ayudar a cada citotécnico a mantener un recuento continuo de los portaobjetos solo de FOV y FOV + FMR examinados durante cada día de trabajo.

Tabla 22: Valores para calcular la carga de trabajo, Integrated Imager, modalidad secuencial

FMR = 1 portaobjetos
FOV = 0,85 portaobjetos
FMR + FOV = 1,85 portaobjetos
Límite superior = 100 portaobjetos

Cuando utilice la modalidad secuencial, utilice la siguiente ecuación para determinar la carga de trabajo:

$$[(n.º \text{ portaobjetos FMR}) (1) + (n.º \text{ portaobjetos FOV}) (0,85) + (n.º \text{ portaobjetos FOV + FMR}) (1,85)] = 100 \text{ portaobjetos}$$

Tabla 23: Valores para calcular la carga de trabajo, Integrated Imager, modalidad por lotes

FMR = 1 portaobjetos
FOV = 0,65 portaobjetos
FMR + FOV = 1,65 portaobjetos
Límite superior = 100 portaobjetos

Cuando utilice la modalidad por lotes, utilice la siguiente ecuación para determinar la carga de trabajo:

$$[(n.º \text{ portaobjetos FMR}) (1) + (n.º \text{ portaobjetos FOV}) (0,65) + (n.º \text{ portaobjetos FOV + FMR}) (1,65)] = 100 \text{ portaobjetos}$$

Nota: El límite de carga de trabajo del ThinPrep™ Integrated Imager en una jornada laboral de 8 horas incluye todas las actividades necesarias para procesar los casos, no solo el tiempo dedicado al uso del microscopio:

- **Detección de 22 campos de visión**
- **Revisión manual completa de los portaobjetos mediante la función de exploración automática**
- **Revisión de historia clínica**
- **Registro de resultados y clasificación de manera adecuada**

- Los portaobjetos en los que solo se utilizan 22 campos de visión (FOV) para el diagnóstico se deben considerar como menos de un portaobjetos completo.
 - Cuando se utiliza la *modalidad secuencial*, un portaobjetos se debe considerar como 0,85 de un portaobjetos.
 - Cuando se utiliza la *modalidad por lotes*, un portaobjetos se debe considerar 0,65 de un portaobjetos.
- Los portaobjetos en los que se realiza una revisión manual completa (FMR) mediante la indexación de plataformas manual o con la función de exploración automática se deben considerar como un (1) portaobjetos (según CLIA'88 para la detección manual).
- Los portaobjetos en los que se realizan **ambas** revisiones de FOV y FMR se deben considerar como:
 - 1,85 portaobjetos cuando se utiliza la modalidad secuencial, o bien
 - 1,65 portaobjetos cuando se utiliza la modalidad por lotes.
- Si se trata de una jornada laboral de menos de 8 horas, se deberá aplicar la siguiente fórmula para determinar el número máximo de portaobjetos que se deben revisar en esa jornada:

$$\left(\frac{\text{Número de horas examinando portaobjetos}}{8} \right) \times 100$$

- **Nota:** TODOS los laboratorios deben tener un procedimiento de funcionamiento estándar claro para la documentación del método de recuento de trabajo y para establecer límites de trabajo.
- Es responsabilidad del supervisor técnico evaluar y establecer los límites de trabajo para los citotécnicos individuales en función del rendimiento clínico de laboratorio.
- **Nota:** El límite de trabajo manual no anula el requisito de CLIA de 100 portaobjetos en 24 horas en un día de trabajo de al menos 8 horas. Cuando realice una revisión manual, consulte los requisitos CLIA para calcular los límites de trabajo. La revisión manual incluye los siguientes tipos de portaobjetos:
 - Portaobjetos revisados en ThinPrep Imaging System utilizando la función de exploración automática.
 - Portaobjetos revisados sin ThinPrep Imaging System.
 - Portaobjetos no ginecológicos.
 - Según la norma CLIA '88, estos límites de trabajo deben volver a evaluarse cada seis meses.

H. Conclusiones de la investigación clínica

- Cuando se compara ThinPrep Integrated Imager con ThinPrep Imaging System, los revisores obtienen una mayor sensibilidad en todas las categorías anormales. Hubo una ligera disminución en la especificidad.
 - Para los portaobjetos ASCUS+, el aumento de la sensibilidad fue del 3,8 % con un intervalo de confianza del 95 % de 2,6 % a 5,0 %, y la disminución de la especificidad fue del -1,9 % con un intervalo de confianza del 95 % de -2,8 % a -1,0 %.
 - Para los portaobjetos LSIL+, el aumento en la sensibilidad fue del 5,8 % con un intervalo de confianza del 95 % de 4,1 % a 7,5 % y la disminución de la especificidad fue del -1,9 % con un intervalo de confianza del 95 % de -2,6 % a -1,2 %.
 - Para los portaobjetos HSIL+, el aumento en la sensibilidad fue del 7,9 % con un intervalo de confianza del 95 % de 4,5 % a 11,2 % y la disminución de la especificidad fue del -1,1 % con un intervalo de confianza del 95 % de -1,6 % a -0,6 %.
- Teniendo en cuenta la similitud tecnológica del ThinPrep Imaging System y los resultados del estudio clínico comparativo, se concluye que el ThinPrep Integrated Imager es similar al ThinPrep Imaging System y se puede utilizar como reemplazo para la revisión manual de los portaobjetos ThinPrep™ para pruebas de Papanicolaou preparados en el sistema ThinPrep 2000 y el procesador ThinPrep 5000 para detectar la presencia de células atípicas, neoplasia cervical, incluidas sus lesiones precursoras (LSIL [lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado], HSIL [lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado]) y carcinoma, así como todos los demás criterios citológicos según lo que se define en el Bethesda System.
- El volumen de detección de los CT cuando se utiliza el Integrated Imager para la obtención de imágenes y la revisión de portaobjetos se encuentra en las directrices de CLIA (Enmiendas de mejoras de laboratorios clínicos) que indican el número total de portaobjetos que se pueden examinar en un día.
- Para aumentar el número de portaobjetos que un citotécnico puede revisar en un día, se pueden obtener imágenes de los portaobjetos con antelación (en la modalidad por lotes) y luego el citotécnico revisa los portaobjetos en un lote.
- El número de portaobjetos que un citotécnico puede escanear y revisar en un día es menor en el Integrated Imager que en el ThinPrep Imaging System.
 - El rendimiento puede variar de un centro a otro como resultado de las diferencias en las poblaciones de pacientes y de las prácticas de lectura. Como resultado, los laboratorios que utilicen este dispositivo deberán emplear sistemas de control de calidad para garantizar el uso correcto y la selección de los límites de trabajo apropiados.
 - Para estos centros clínicos y estas poblaciones de estudio, los datos de los ensayos clínicos demuestran que el uso del ThinPrep Integrated Imager para ayudar durante la detección primaria de cáncer de cuello uterino en los portaobjetos ThinPrep™ para pruebas de Papanicolaou de células atípicas, neoplasia cervical, incluidas lesiones precursoras, y carcinoma, así como otros criterios citológicos según se define en el Bethesda System, es seguro y efectivo para la detección de anomalías cervicales.

Bibliografía

1. Nayar R, Wilbur DC. (eds). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer: 2015
2. Hologic, Inc. ThinPrep™ Imaging System Operation Summary and Clinical Information. Part number MAN-03938-001.

Historial de revisiones

Revisión	Fecha	Descripción
AW-22850-301 Rev. 001	5-2021	Se ha reemplazado la marca CE. Se han agregado datos de estudios clínicos. Se han agregado instrucciones sobre cómo notificar incidentes graves. Se ha realizado un cambio administrativo.



Hologic, Inc.
250 Campus Drive
Marlborough, MA 01752, EE. UU.
1-800-442-9892
www.hologic.com



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem, Bélgica

AW-22850-301 Rev. 001
5-2021
© 2021 Hologic, Inc.
Reservados todos los derechos.