

Trabajo de fin de grado

Precisión de la citología exfoliativa en el cribado del carcinoma oral de células escamosas y de los trastornos orales potencialmente malignos: revisión sistemática y metaanálisis.

Precisión da citoloxía exfoliativa no cribado do carcinoma oral de células escamosas e dos trastornos orais potencialmente malignos: revisión sistemática e metaanálisis.

Accuracy of brush cytology in screening of oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: systematic review and meta-analysis.

Autora: Hoda Tayebi Hillali

Tutor: Mario Pérez-Sayáns García

Cotutor: Alejandro Ismael Lorenzo Pouso

Departamento: Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas.

Junio 2024

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional y su paciencia durante todo este proceso.

A mis compañeras de clase, por prestarme su ayuda en cualquier momento durante esta etapa universitaria.

A mi tutor y mi cotutor, por su guía, sus consejos y su dedicación durante la realización de este trabajo.

Muchas gracias a todos.

RESUMEN

Introducción. El cáncer de cabeza y cuello, especialmente el carcinoma oral de células escamosas (COCE), es prevalente y con altas tasas de mortalidad. Afecta globalmente a todo el planeta y principalmente a regiones de Asia y se relaciona con el tabaco y el alcohol, entre otros factores. La citología exfoliativa se presenta como una herramienta prometedora para el diagnóstico precoz y la monitorización de estas lesiones.

Objetivos. Este estudio busca evaluar su eficacia, identificando instrumentos de recolección, técnicas complementarias y diferencias en los diagnósticos del COCE y trastornos orales potencialmente malignos (TOPM).

Materiales y método. Se recopilaron estudios de diversas bases de datos hasta enero de 2024. Se seleccionaron estudios de cohorte que evaluaron la precisión de la citología exfoliativa en el COCE y TOPM. La calidad de los estudios se evaluó utilizando la lista de verificación QUADAS-2. Se utilizó el modelo HSROC para el metaanálisis, proporcionando datos sobre sensibilidad (S), especificidad (E), odds ratio de diagnóstico (DOR), razón de probabilidad positiva (PLR) y razón de probabilidad negativa (NLR).

Resultados. Se seleccionaron 52 estudios de 2461 encontrados. Se evaluaron técnicas de recolección y complementarias. La calidad de los estudios mostró como resultado 4 estudios con una “baja” calidad, 27 artículos calidad “moderada” y “alta” en 36. La citología exfoliativa demostró una buena precisión diagnóstica, con S de 0.879 (IC 95%: 0.841- 0.909), E de 0.930 (IC 95%: 0.906- 0.948), un DOR de 131.270 (IC 95%: 76.480-225.311), el PLR de 11.941 (IC 95%: 8.976 – 15.885) y el NLR de 0.101 (IC 95%: 0.067 – 0.165).

Discusión. Comparado con otros metaanálisis, la citología exfoliativa mostró resultados similares. La combinación con estudios de ADN mejoró la sensibilidad y especificidad, y la cureta dermatológica demostró superioridad en precisión. Aunque ambos tipos de citología son efectivos, la de base líquida mostró algunas mejoras. Las limitaciones incluyen el sesgo en algunos estudios y la heterogeneidad.

Conclusión. Se sugiere su uso como método de cribado, puesto que no reemplaza la biopsia como patrón oro. Por lo que estudios adicionales mejorarán y estandarizarán la citología exfoliativa, aumentando las aplicaciones en detección temprana y precisión diagnóstica, beneficiando así a los pacientes con patología neoplásica o en riesgo.

Palabras clave: citología exfoliativa; COCE; TOPM; diagnóstico.

RESUMO

Introdución. O cancro de cabeza e pescozo, especialmente o carcinoma oral de células escamosas (COCE), é prevalente e con altas taxas de mortalidade. Afecta globalmente a todo o planeta e principalmente a rexións de Asia e relaciónase co tabaco e o alcohol, entre outros factores. A citoloxía exfoliativa preséntase como unha ferramenta prometedora para o diagnóstico precoz e a monitorización destas lesións.

Obxectivos. Este estudo busca avaliar a súa eficacia, identificando instrumentos de recollida, técnicas complementarias e diferenzas nos diagnósticos do COCE e trastornos orais potencialmente malignos (TOPM).

Materiais e método. Recopiláronse estudos de diversas bases de datos ata xaneiro de 2024. Seleccionáronse estudos de cohorte que avaliaron a precisión da citoloxía exfoliativa no COCE e TOPM. A calidade dos estudos avaliouuse utilizando a lista de verificación QUADAS-2. Utilizouse o modelo HSROC para a metaanálise, proporcionando datos sobre sensibilidade (S), especificidade (E), odds ratio de diagnóstico (DOR), razón de probabilidade positiva (PLR) e razón de probabilidade negativa (NLR).

Resultados. Seleccionáronse 52 estudos de 2461 atopados. Avaliáronse técnicas de recollida e complementarias. A calidade dos estudos mostrou como resultado 4 estudos cunha "baixa" calidade, 27 artigos con calidade "moderada" e "alta" en 36. A citoloxía exfoliativa demostrou unha boa precisión diagnóstica, cunha S de 0.879 (IC 95%: 0.841- 0.909), E de 0.930 (IC 95%: 0.906- 0.948), un DOR de 131.270 (IC 95%: 76.480-225.311), o PLR de 11.941 (IC 95%: 8.976 – 15.885) e o NLR de 0.101 (IC 95%: 0.067 – 0.165).

Discusión. Comparado con outros metaanálises, a citoloxía exfoliativa mostrou resultados similares. A combinación con estudos de ADN mellorou a sensibilidade e especificidade e a cureta dermatolóxica demostrou superioridade en precisión. Aínda que ambos tipos de citoloxía son efectivos, a de base líquida mostrou algunhas melloras. As limitacións inclúen o elevado sesgo nalgúns estudos e a heteroxeneidade.

Conclusión. Suxírese o seu uso como método de cribado, posto que non substitúe a biopsia como patrón ouro. Polo tanto, estudos adicionais mellorarán e estandarizarán a citoloxía exfoliativa, aumentando as aplicacións na detección temperá e precisión diagnóstica, beneficiando así aos pacientes con patoloxía neoplásica ou en risco.

Palabras clave: citoloxía exfoliativa; COCE; TOPM; diagnóstico.

ABSTRACT

Background. Head and neck cancer, particularly oral cavity squamous cell carcinoma (OSCC), is prevalent with high mortality rates. It affects globally across the planet, particularly in regions of Asia, and is linked to tobacco and alcohol, among other factors. Brush cytology presents as a promising tool for the early diagnosis and monitoring of these lesions.

Objectives. This study aims to evaluate its efficacy by identifying collection instruments, complementary techniques, and differences in diagnoses of OSCC and oral potentially malignant disorders (OPMDs).

Materials and Method. Studies were gathered from various databases up to January 2024. Cohort studies that evaluated the accuracy of brush cytology in OSCC and OPMDs were selected. The quality of the studies was assessed using the QUADAS-2 checklist. The HSROC model was used for the meta-analysis, providing data on sensitivity (S), specificity (E), diagnostic odds ratio (DOR), positive likelihood ratio (PLR), and negative likelihood ratio (NLR).

Results. From 2461 studies found, 52 were selected. Collection and complementary techniques were evaluated. The quality of the studies resulted in 4 studies with "low" quality, 27 with "moderate" quality, and 36 with "high" quality. Brush cytology demonstrated good diagnostic accuracy, with an S of 0.879 (IC 95%: 0.841- 0.909), E of 0.930 (IC 95%: 0.906- 0.948), a DOR of 131.270 (95% CI: 76.480-225.311), a PLR of 11.941 (95% CI: 8.976–15.885), and a NLR of 0.101 (95% CI: 0.067–0.165).

Discussion. Compared to other meta-analysis, brush cytology showed similar results. Combining it with DNA studies improved sensitivity and specificity and the dermatological curette demonstrated superior accuracy. Although both types of cytology are effective, liquid-based cytology showed some improvements. Limitations include bias in some studies and heterogeneity.

Conclusion. Its use is suggested as a screening method, since it does not replace biopsy as the gold standard. Therefore, additional studies will improve and standardize brush cytology, increasing its applications in early detection and diagnostic accuracy, benefiting patients with neoplastic pathology or at risk.

Keywords: brush cytology; OSCC; OPMDs; diagnosis.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	1
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	4
3. MATERIALES Y MÉTODO.....	5
3.1. FUENTE DE DATOS.....	5
3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	5
3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	6
3.4. CALIFICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS	6
3.5. SÍNTESIS CUANTITATIVA.....	7
4. RESULTADOS	8
4.1. RESULTADOS CUALITATIVOS	8
4.1.1. CALIFICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS.....	18
4.2. RESULTADOS CUANTITATIVOS.....	19
4.2.1. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA.....	19
4.2.2. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS	21
4.2.3. BIVARIATE BOXPLOT.....	22
4.2.4. PRUEBA DE EGGER	22
4.2.5. UTILIDAD CLÍNICA DE LA PRUEBA.....	23
5. DISCUSIÓN.....	26
5.1. RESUMEN DE RESULTADOS	26
5.2. COMPARACIÓN CON OTROS METAANÁLISIS	26
5.3. INTERPRETACIÓN DE NUESTROS HALLAZGOS	27
5.4. IMPLICACIONES CLÍNICAS	28
5.5. LIMITACIONES DEL TRABAJO	28
5.6. RECOMENDACIONES.....	28
6. CONCLUSIÓN.....	29
7. BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXOS.....	35
A. LISTA DE COMPROBACIÓN PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS.	35
B. DIAGRAMAS DE BOSQUE CON LA PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD E INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%) DE LOS DIFERENTES SUBGRUPOS.....	36

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es la sexta neoplasia maligna más común en el mundo, con una mayor prevalencia en los países del centro sur asiático, donde es el tercer tipo de cáncer más frecuente [1]. Dentro de los diversos cánceres de cabeza y cuello, el carcinoma oral de células escamosas (COCE) es, sin duda, la neoplasia maligna más frecuente que representa más del 90% de las neoplasias malignas orales [2].

En el año 2018 se diagnosticaron 354.864 casos nuevos de cáncer de labio y cavidad oral, y alrededor de 928.887 nuevos casos de cáncer de orofaringe, lo que representa alrededor del 2% y el 0.5% de todas las neoplasias malignas. Además, se ha registrado una tasa de mortalidad de 2.0 por cada 100.000 individuos afectados [3].

El COCE afecta significativamente a países del sur de Asia, como Sri Lanka, Pakistán, India y Bangladesh, donde su incidencia es alta. Esta situación se debe en gran medida al estatus socioeconómico y a la falta de información sobre los factores de riesgo evitables, como el consumo de tabaco y alcohol. Esto resalta la importancia de abordar estos factores y mejorar el acceso a la información y atención médica [3].

A pesar de los avances en el tratamiento, la supervivencia a los 5 años continúa siendo inferior al 50%. Esto se debe fundamentalmente a un retraso en el diagnóstico. La mayor parte de las lesiones se diagnostican en estadios avanzados cuando el tumor ya ha causado sintomatología [4].

El COCE puede manifestarse de diversas formas en la cavidad oral. La manifestación clínica más frecuente es en forma de úlcera, que se caracteriza por ser única, indolora, inicialmente asintomática, de evolución crónica, de causa desconocida, presentar un fondo sucio, bordes evertidos, más o menos profunda, de consistencia dura y fijada a planos profundos. Asimismo, puede presentarse inicialmente como una lesión exofítica, que en muchos casos evoluciona a una úlcera. Otra manifestación importante son las linfadenopatías, las cuales aparecen en cuadros más avanzados. La localización más frecuente es la región submental, submaxilar y las cadenas parotídeas y cervicales, por lo que es fundamental la palpación del cuello para una completa exploración [5].

Las lesiones pueden aparecer en los labios o en el interior de la boca. En el labio, el bermellón del labio inferior es la zona más afectada, concretamente, entre el tercio medio y lateral, ya sea por la exposición a radiación actínica, por el apoyo del cigarrillo en fumadores o ambos factores combinados. En el interior de la boca, la zona más afectada es el borde lateral de la lengua, específicamente, entre el tercio medio y posterior, seguido de la cara ventral y, por último, en el dorso lingual. Otras localizaciones menos frecuentes son el suelo de boca, mucosa yugal, encía y paladar. De las dos localizaciones más frecuentemente afectadas, la lengua es la que presenta peor pronóstico debido a las metástasis precoces y frecuentes [6].

Los síntomas aparecen fundamentalmente en lesiones avanzadas que pueden cursar con dolor, alteraciones funcionales como la disfagia, así como alteraciones neurológicas cuando afectan a troncos nerviosos causando parestesias o anestias. Además, las lesiones profundas pueden lesionar vasos sanguíneos y producir hemorragias [7].

Los factores de riesgo más relevantes son el tabaco y el alcohol. Sin embargo, existen numerosos factores que favorecen la carcinogénesis, por lo que se deberían conocer y evitar. Entre ellos está la radiación solar, más relacionada con la queilitis actínica; infecciones, ya sean bacterianas (esclerosis sifilítica lingual), víricas (VPH, Epstein-Barr) o fúngicas (candidiasis crónica); irritación crónica mecánica; sepsis oral; así como la inmunosupresión, deficiencias nutricionales y los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM). Además, también se ha observado cierta predisposición genética [8].

Muchos carcinomas orales están precedidos por TOPM. Los pacientes que presentan un TOPM tienen mayor riesgo de desarrollar COCE en cualquier lugar de la cavidad oral, sin tener que coincidir necesariamente con la lesión visible. Las patologías incluidas dentro de este grupo son: la leucoplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, eritroplasia, liquen plano oral, fibrosis oral submucosa, queilitis actínica, lesiones palatinas por hábito de fumar invertido, lupus eritematoso oral, disqueratosis congénita, lesiones liquenoides orales y la enfermedad de injerto contra huésped. Las dos últimas lesiones son las recién agregadas en la clasificación del 2020 del WHO [9]. La tasa de transformación maligna es diferente según el trastorno, siendo mayor, por ejemplo, en la leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) que en la leucoplasia oral. La detección temprana y el seguimiento de los TOPM son fundamentales para la prevención del cáncer oral y de las secuelas secundarias a su tratamiento [10].

El estándar de oro para el diagnóstico del COCE sigue siendo la biopsia, sin embargo, este método se convierte en muy invasivo para el diagnóstico de los TOPM. A esto hay que sumarle una curva de aprendizaje mayor, ya que la mayoría de los odontólogos no presenta la formación necesaria para realizar una biopsia y finalmente remiten al paciente a un especialista, lo que retrasa todavía más el diagnóstico [11].

Otras técnicas descritas para el diagnóstico de estas lesiones son el azul de toluidina, que tiñe selectivamente de color azul intenso las áreas sospechosas, con una relativamente alta sensibilidad y especificidad [12]. La luz fluorescente también se utiliza para identificar lesiones incipientes en la cavidad oral. Esta técnica emplea dispositivos de quimioluminiscencia como el VELscope que permite visualizar anomalías en los tejidos orales que no son visibles con luz blanca [13].

La tendencia actual se centra en el estudio histológico acompañado de estudios complementarios como análisis de biomarcadores inmunohistoquímicos. Sin embargo, la saliva se está convirtiendo en un fluido esencial por la presencia de proteínas, ácidos nucleicos y otros metabolitos que varían en respuesta a diferentes condiciones de salud, como COCE, TOPM, enfermedades autoinmunes, entre otras. La detección de estos biomarcadores en saliva puede ser beneficiosa para el diagnóstico precoz de estas lesiones, así como para un mejor pronóstico y seguimiento, destacando por su no invasividad y facilidad de aplicación. Un estudio realizado en la unidad que dirige el presente trabajo de fin de grado ha investigado el perfil proteómico de la LVP en tejido y saliva para identificar biomarcadores diagnósticos y terapéuticos, comparándolos con lesiones de leucoplasia oral y controles sanos. Como resultado, hubo varios marcadores tales como la calreticulina (CALR), el receptor de proteína activada C quinasa 1 (RACK1) y la proteína Tau 14-3-3 (YWHAQ) que tuvieron mayor manifestación en la LVP que en la leucoplasia oral [14].

En el presente trabajo, se estudiará la citología exfoliativa. Se trata de una técnica de estudio e interpretación de las células que se desprenden de la mucosa oral, que, tras su recolección, fijación y tinción, se observa al microscopio la morfología de las células obtenidas. Se considera una técnica sencilla, no agresiva, relativamente indolora y bien aceptada por los pacientes, lo que la convierte en un método muy útil para el diagnóstico precoz del COCE y de los TOPM [15].

La obtención del material celular para el estudio citológico se puede realizar de tres formas diferentes: punción y aspiración, cuando existe una cavidad cerrada, enjuague energético, o raspado (método de elección). Para esta última se dejó de utilizar depresores de madera por ser muy absorbentes y adherir el material a su superficie [16].

Actualmente se usan diversos tipos de cepillos, entre ellos el Cytobrush® (Med-Scand Medical, Malmo, Suiza) que recoge un mayor número de células en comparación con el depresor lingual, aunque presenta el inconveniente de recoger solo células superficiales. Para solucionar este problema, se ha introducido el concepto de “brush biopsy” en el que se usa un cepillo que es capaz de penetrar en el espesor de la mucosa y coger células desde la capa superficial hasta la basal del epitelio. Oral CDx® (Cdx Laboratories, Suffern, NY, USA) es un método que utiliza un cepillo circular para obtener las muestras de las tres capas superficial, intermedia y basal, que posteriormente se analizan en un ordenador, el cual se encarga clasificar las células en relación a la morfología anormal. Posteriormente el patólogo interpreta los resultados clasificándolos como “negativos o benignos”, “positivos” o “atípicos”. Además de cepillos, también se usan curetas dermatológicas para el raspado de la mucosa oral hasta producir el sangrado para confirmar la llegada a la capa basal, haciendo una especie de “microbiopsia” [16].

La citometría de imagen de ADN es un método que estudia el contenido de ADN de las células obtenidas en la citología. En las células somáticas el ADN es diploide, ya que presentamos 23 pares de cromosomas, mientras que una célula cancerígena tiene ADN aneuploide o perfil anormal [17]. Sin embargo, se ha visto que no todas las células cancerígenas presentan perfiles de ADN alterados, por lo que una combinación de la morfometría celular y nuclear con el estudio del contenido de ADN se convierte en una técnica con una alta sensibilidad y especificidad [18].

Durante la evolución de la citología convencional surge también la citología en base líquida. En esta técnica donde tanto la muestra como el instrumento de recolección se introducen en un líquido conservador lo que permite la fijación inmediata de las células. Esta técnica permite obtener muestras con abundantes células que se encuentran dispersas en una capa fina y homogénea. Además, esta técnica permite realizar pruebas inmunohistoquímicas entre otras [19].

Las alteraciones que se observan a nivel microscópico incluyen cambios en el núcleo, donde la cromatina se encuentra en grupos de tamaños y formas desiguales, distribuidos de manera irregular y alternando áreas con paracromatina. Además, puede haber múltiples nucléolos con morfología anormal, membranas nucleares con grosor y forma alterados, y figuras mitóticas anormales. En cuanto al citoplasma, puede presentar queratina que le confiere un color anaranjado y bordes afilados. También se observa una reducción en la proporción núcleo-citoplasma en comparación con las células sanas. Por otro lado, la interacción entre las células se ve afectada, mostrando grupos celulares con poca cohesión y células individuales con falta de polaridad en la orientación de los núcleos [20].

JUSTIFICACIÓN

Dada la elevada incidencia del COCE y de los TOPM, es imperativo implementar sistemas de detección y diagnóstico menos invasivos y sencillos como la citología exfoliativa, con el objetivo de lograr un diagnóstico precoz y reducir el retraso en la identificación de estas lesiones.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis es determinar la eficacia de la citología exfoliativa convencional y en base líquida para el diagnóstico precoz del COCE y de los TOPM.

Como objetivos específicos se encuentran:

- Identificar los diferentes instrumentos utilizados para la recogida de la muestra.
- Diferenciar las técnicas complementarias utilizadas en combinación con la citología exfoliativa.
- Evaluar la eficacia diagnóstica diferencial de la citología en el diagnóstico del COCE y de TOPM.

La hipótesis nula (H0) en nuestro trabajo establece que no hay diferencia significativa en la especificidad y sensibilidad entre la citología exfoliativa y la biopsia (estándar de oro). Por otro lado, la hipótesis alternativa (H1) plantea que sí existe una diferencia significativa en la especificidad y sensibilidad entre ambas pruebas.

3. MATERIALES Y MÉTODO

El protocolo de este metaanálisis y revisión sistemática fue debidamente registrado en PROSPERO con el número [CRD42023438610](#). Para su realización se han seguido estrictamente las guías de PRISMA [21].

3.1. Fuente de datos

Se hallaron estudios relacionados con este tema a través de una búsqueda exhaustiva llevada a cabo en diversas bases de datos, incluidas PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Library y Web of Science. Se incluyeron todas las fechas hasta enero del 2024.

En todas las bases de datos se aplicó la siguiente sintaxis de búsqueda utilizando sinónimos y términos libres para maximizar la sensibilidad: ("oral" OR "mouth" OR "buccal" OR "oral cavity" OR "oral mucosa" OR "lip" OR "lips" OR "tongue" OR "gingiva" OR "palate" OR "cheek" OR "intra-oral" OR "intraoral" OR "gum" OR "gums" OR "labial") AND ("tumor" OR "cancer" OR "carcinoma" OR "carcinogen" OR "neoplasm" OR "malignant" OR "metastasis" OR "dysplasia" OR "lesion" OR "ulcer" OR "precancer" OR "pre-cancer" OR "premalignant" OR "precursor" OR "lichen planus" OR "leukoplakia" OR "submucous fibrosis" OR "actinic keratosis" OR "candidiasis" OR "erythroplakia" OR "erythroplasia" OR "erythroleukoplakia" OR "hyperplasia" OR "hyperkeratosis") AND ("cytodiagnosis" OR "cytophotometry" OR "brush biopsy" OR "oral cdx" OR "oralcdx" OR "modified liquid based cytology" OR "exfoliative cytology").

3.2. Criterios de elegibilidad y proceso de selección de estudios.

Se incluyeron todos aquellos estudios de cohorte de diagnóstico que evaluaron la precisión de la citología exfoliativa en personas afectadas por COCE o cualquier TOPM, aunque los criterios de selección de los participantes no estuviesen claros. Sin embargo, la población estudiada debe tener un COCE o TOPM. Los estudios se incluyeron sin restricciones en cuanto a su fecha de publicación o idioma.

Se excluyeron los informes realizados en personas con neoplasias recurrentes. Asimismo, ciertos tipos de publicaciones, como los artículos retractados, cartas, comentarios, editoriales, artículos de opinión, estudios transversales, así como estudios in vitro y aquellos que involucran sujetos no humanos, fueron excluidos. También se excluyeron los estudios que contaban con menos de 20 muestras.

Los estudios incluidos fueron necesarios para confirmar el diagnóstico utilizando la citología por cepillo como estándar de referencia y para informar los números de resultados de las pruebas verdadero positivo (VP), falso positivo (FP), falso negativo (FN) y verdadero negativo (VN) o datos suficientes para su cálculo.

Los artículos se seleccionaron en dos fases, primero examinando los títulos y resúmenes de los artículos recuperados en una selección inicial, y posteriormente leyendo el texto completo de los artículos seleccionados, excluyendo aquellos que no cumplían con los criterios de elegibilidad de la revisión.

3.3. Variables del estudio

Las variables extraídas de cada estudio fueron el autor principal, año de publicación, país, entorno u organización en el que se realizó, tipo de estudio (prospectivo o retrospectivo), sexo y edad de los pacientes participantes en cada estudio. También se extrajo información sobre la localización de las lesiones y los factores de riesgo consumidos por los participantes. Inicialmente se recopilaron datos sobre los criterios diagnósticos utilizados, sin embargo, dado que hay pocos estudios que los mencionen, se optó por no analizarlos. Con respecto a las muestras se recopiló información acerca del número de muestras por estudio, las lesiones correspondientes a COCE o TOPM, así como la técnica y el instrumento utilizados para obtener dichas muestras.

Para el análisis de rendimiento diagnóstico, se recopilaron los valores correspondientes a VP, FP, VN y FN, junto con los resultados de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

3.4. Calificación de los artículos

Se evaluaron la calidad de los estudios incluidos mediante la lista de verificación de revisión crítica de la evaluación de la calidad de los estudios de diagnóstico revisada (QUADAS -2). La lista de verificación QUADAS -2 fue modificada siguiendo las recomendaciones de Whiting et al. (2011) [21].

El cuestionario consta de cuatro dominios: selección de pacientes, prueba de diagnóstico, estándar de referencia y flujo y tiempo de los participantes de cada estudio. Cada uno de los dominios consta de una serie de preguntas clave que se responderá con “sí” o “no”. Si todas las preguntas resultan ser afirmativas, el riesgo de sesgo será bajo. Sin embargo, si alguna de las preguntas se contesta con un “no”, aumenta el riesgo de sesgo. El término “poco claro” se reservará a aquellos casos en los que no hay suficiente información para extraer una conclusión.

Como las metodologías evaluadas en la revisión se cuantificaron utilizando un enfoque "objetivo", se omitió la pregunta en el dominio 2 sobre el cegamiento del intérprete de la prueba a los resultados del estándar de referencia.

Además del riesgo de sesgo, se analizará el problema de aplicabilidad de cada estudio, es decir, se analizará si lo que se estudia en cada artículo coincide con la pregunta principal de nuestro trabajo, y se clasificarán en “bajo”, “alto” o “poco claro”. A diferencia del riesgo de sesgo, este apartado no tendrá preguntas de señalización o clave.

DOMINIO	SELECCIÓN DE PACIENTES	PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	ESTÁNDAR DE REFERENCIA	FLUJO Y TIEMPO
Riesgo de sesgo Preguntas clave	¿Pudo la selección de pacientes haber introducido sesgos? Los pacientes incluidos, ¿fueron elegidos de forma aleatoria o consecutiva? ¿Se evitó el diseño de un estudio de casos y controles? ¿El estudio evitó exclusiones inapropiadas?	¿Podría la realización o interpretación de la prueba diagnóstica haber introducido sesgos? ¿Se interpretaron los resultados de la prueba diagnóstica sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia? Si se utilizó un umbral, ¿fue especificado previamente?	¿Podría el estándar de referencia, el proceso o su interpretación haber introducido sesgos? ¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición objetivo? ¿Se interpretaron los resultados del estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba de diagnóstico?	¿Podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos? ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba diagnóstica y el estándar de referencia? ¿Todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia? ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Problemas de aplicabilidad	¿Existe la preocupación de que los pacientes y el entorno incluidos no coincidan con la pregunta de la revisión?	¿Existe la preocupación de que la prueba diagnóstica, su realización o interpretación difieran de la pregunta de revisión?	¿Existe la preocupación de que la condición objetivo definida por el estándar de referencia no coincida con la pregunta de la revisión?	

Tabla 1. Checklist QUADAS-2 para la evaluación del riesgo de sesgo y de la aplicabilidad de cada estudio.

3.5. Síntesis cuantitativa

Para realizar el metaanálisis se utilizó el modelo de característica operativa del receptor de resumen jerárquico (HSROC). El modelo HSROC estima directamente los parámetros, lo que permite la construcción directa de una curva HSROC e incluye puntos resumidos de S y E, junto con su predicción y región de confianza. Globalmente, calculamos el odds ratio de diagnóstico (DOR), la S, la E, la razón de probabilidad positiva (PLR) y la razón de probabilidad negativa (NLR) utilizando el estimador de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird o Mantel-Haenszel para efectos fijos. La interpretación de los valores de AUC fue la siguiente: >0.97 “excelente”, 0.93–0.96 “muy buena”, 0.75–0.92 “buena” y 0.5–0.75 “razonable”.

En términos de evaluar la heterogeneidad se realizó la prueba I^2 , con fórmula $I^2 = 100 \times \{[Q - (k - 1)] / Q\}$, donde Q era la Q de Cochran, una prueba χ^2 con (k-1) grados de libertad y k el número de estudios incluidos. Según el estadístico de prueba I^2 la heterogeneidad podría ser baja ($I^2 < 50\%$) o alta ($I^2 > 50\%$). Para analizar los sesgos de publicación se utilizó el test de Egger, y con un pEgger de <0.1 como significativo. Visualmente los sesgos se evaluaron también con el funnel plot de Deeks. También se realizó un bivariate boxplot para evaluar valores atípicos y describir el valor diagnóstico. Con el diagrama de Fagan se evalúa la utilidad clínica de una prueba de diagnóstico comparando la probabilidad previa a la realización de la citología exfoliativa, con la probabilidad de presentar la enfermedad tras efectuar la prueba, utilizando la razón de verosimilitud como conexión entre ambas. Un valor p <0.05 se consideró estadísticamente significativo. El metaanálisis fue realizado con MIDAS, un módulo de STATAv16 (StataCorp, College Station, TX) y el software Open Meta-Analyst v.10.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados cualitativos

Tras la búsqueda exhaustiva en las diferentes bases de datos, se identificaron un total de 2461 artículos, de los cuales 52 fueron relevantes para nuestro trabajo. Varios artículos fueron excluidos por incumplir los criterios de elegibilidad, ya sea por tratarse de revisiones narrativas, estudios transversales o presencia de muestras de sujetos totalmente sanos. Otros, en cambio, fueron excluidos por presentar información poco clara e irrelevante (Figura 1). Los estudios incluidos fueron publicados entre 1960 y 2023.

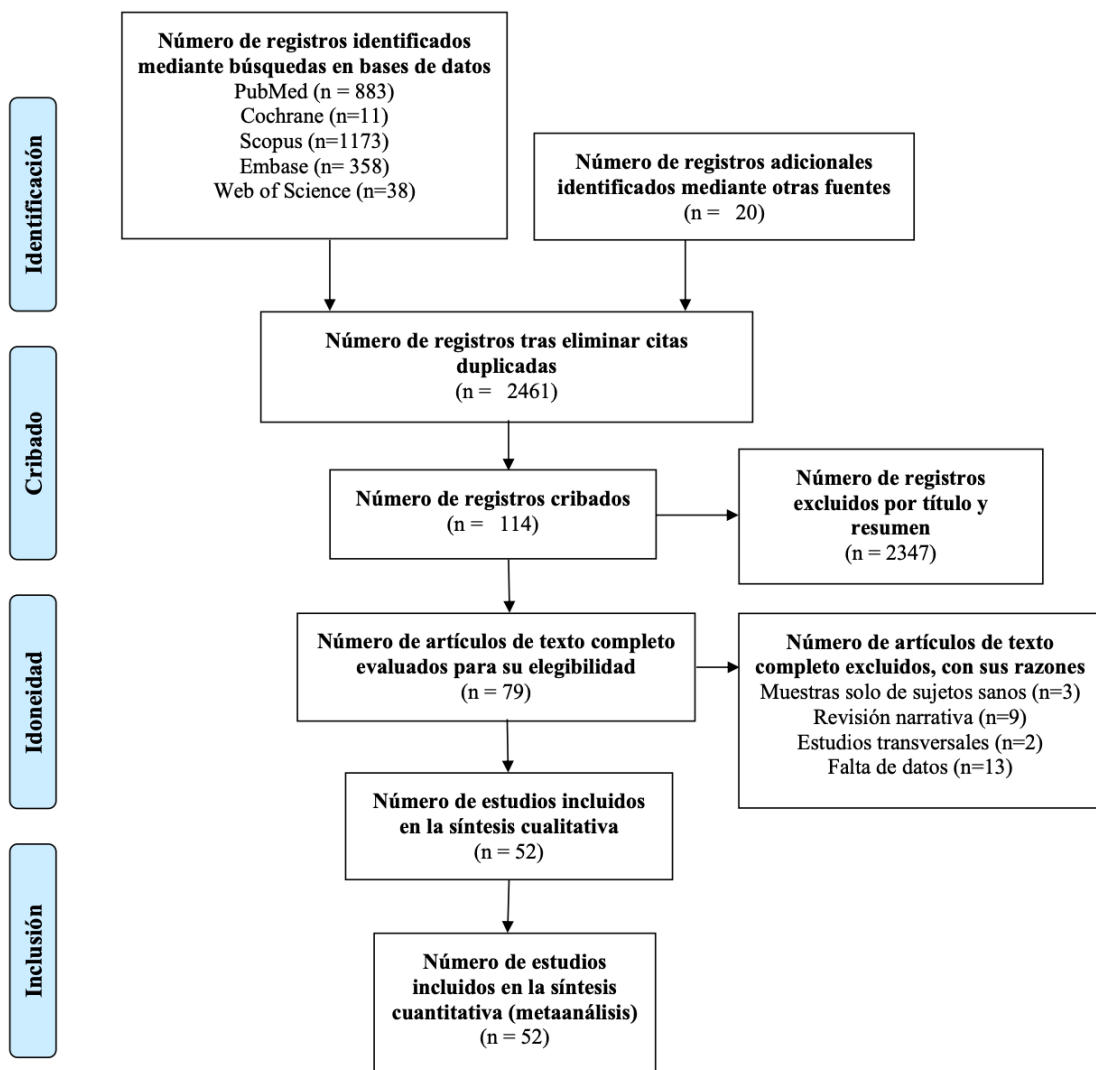


Figura 1. Diagrama de flujo.

Muchos de los estudios fueron realizados en Europa, fundamentalmente en Alemania. En Asia la mayor parte se realizaron en India. Seis de los estudios incluidos se realizaron en Estados Unidos y cuatro en Australia. Sin embargo, no se ha localizado ningún artículo realizado en el continente africano. De los 52 estudios seleccionados, 40 (76.92%) son prospectivos y 12 (23.08%) retrospectivos (Tabla 2). La proporción hombre/mujer es similar, con un ligero predominio del sexo masculino, y la edad media de los sujetos se encuentra en torno a los 45-65 años.

El total de lesiones fueron 4132 de las cuales la mayor parte fueron diagnosticados como TOPM, y el cáncer oral más frecuente fue el COCE. El factor de riesgo más consumido por todos los individuos integrantes de los estudios fue el tabaco y el alcohol. El tabaco mascado, ya sea betel o nuez de areca fueron más consumidos en India y Sri Lanka. Y en relación a la localización de las lesiones, fue más frecuente en el lateral de la lengua y la mucosa bucal y menos en la mucosa labial, suelo de boca y paladar.

Para recoger las muestras, en la mayor parte de los estudios se utilizó una citología convencional. Otros, en cambio, combinaron la citología convencional con citometría de imagen de ADN en 7 artículos [26, 30, 33, 40, 51, 54, 56], o con análisis de galectina-1 [58], AgNOR [27, 41, 61] así como azul de toluidina [37, 43, 49] y la inmunohistoquímica de la cadena $\gamma 2$ de laminina-5 [34] o micro ARN [59]. Por otro lado, la citología en base líquida se utilizó en 14 estudios [31, 36, 42, 50, 60, 61, 62, 64, 66, 68, 69, 70, 72, 73].

En relación a los instrumentos utilizados, destaca el Cytobrush[®] así como su versión Cytobrush[®] Plus GT. El cepillo Orecellex[®] también fue utilizado en varios estudios. Solo tres estudios utilizaron depresores linguales para la recogida de las muestras y otros once utilizaron cepillos dentales de nylon. La cureta dermatológica fue utilizada únicamente en dos estudios [36, 57].

Total de estudios	52
Año de publicación	1960-2023
Pacientes	
Total	13.959
Rango de edad	45-65 años
Entidad diagnosticada	Nº artículos
COCE	15 (22.39%)
TOPM	5 (7.46%)
Ambos	47 (70.15%)
Diseño de estudio	Nº artículos
Longitudinal prospectivo	40 (76.92%)

Longitudinal retrospectivo	12 (23.08%)
Distribución geográfica	Nº artículos
Europa	24 (46.15%)
Asia	18 (34.61%)
América	6 (11.53%)
Oceanía	4 (7.69%)
Técnica utilizada	Nº artículos
Citología convencional	21 (40.38%)
Citología en base líquida	14 (26.92%)
Citología + análisis complementarios	17 (32.69%)
Instrumento utilizado	Nº artículos
Cytobrush® Plus GT	18 (27.27%)
Cytobrush®	16 (24.25%)
Orcellex® brush	9 (13.63%)
Cepillo dental	11 (16.67%)
OralCDx®	7 (10.6%)
Depresor lingual	3 (4.55%)
Cureta dermatológica	2 (3.03%)

Tabla 2. Resumen de los resultados.

Los datos extraídos de cada artículo se describen en las tablas 3 y 4.

AUTOR Y AÑO	REGIÓN	TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD	MUESTRA	LESIONES	FACTORES DE RIESGO
Cahn et al., 1959 [22]	EE. UU.	Prospectivo	No indicado	239 muestras de 239 pacientes	COCE (131)	No indicado
Shklar et al., 1968 [23]	EE. UU.	Prospectivo	927 mujeres, 1125 hombres (>45 años)	2052 muestras de 2052 pacientes	COCE (83); leucoplasia (250); LPO (36); linfosarcoma (3); melanoma (1)	No indicado
Dabelesteen et al., 1979 [24]	Dinamarca	Prospectivo	No indicado	299 muestras de 269 pacientes	Leucoplasia (299)	No indicado
Sciubba, 1999 [25]	Baltimore	Prospectivo	502 mujeres, 443 hombres (18-83 años)	945 muestras de 945 pacientes	COCE + TOPM (131)	Tabaco y alcohol
Remmerbach et al., 2001 [26]	Alemania	Prospectivo	43% mujeres, 57% hombres (60 años)	1254 muestras de 181 pacientes	COCE (56); LPO (49); leucoplasia (83)	No indicado
Remmerbach et al., 2003 [27]	Alemania	Prospectivo	25.3% mujeres, 74.7% hombres (55,9 años)	337 muestras de 75 pacientes	COCE (53); leucoplasia (22)	No indicado
Scheifele et al., 2004 [28]	Alemania	Prospectivo	41,3% mujeres (64,3 años), 58,85 hombres (53,2 años)	103 muestras de 80 pacientes	COCE (13); leucoplasia (49); LPO (18)	No indicado
Poate et al., 2004 [29]	Reino Unido	Retrospectivo	50 hombres, 62 mujeres (55,7 años)	112 muestras de 112 pacientes	COCE (7)	Tabaco, pipa y alcohol
Maraki et al., 2004 [30]	Alemania	Prospectivo	54% mujeres, 46% hombres (61 años media)	98 muestras de 98 pacientes	COCE (15); leucoplasia (21); eritroplasia (3); LPO (37)	No indicado
Hayama et al., 2004 [31]	Brasil	Retrospectivo	29 mujeres (49,3 años), 15 hombres (50,7 años)	44 muestras de 44 pacientes	COCE (11); LPO (8); leucoplasia (2)	Tabaco y alcohol
Brunotto et al., 2005 [32]	Argentina	Prospectivo	(51-68 años)	46 muestras de 46 pacientes	COCE (3); LPO (4); leucoplasia (2)	No indicado
Maraki et al., 2006 [33]	Alemania	Prospectivo	72% mujeres, 28% hombres (58 años de media)	56 muestras de 56 pacientes	COCE (2); LPO (4)	No indicado
Driemel et al., 2007 [34]	Alemania	Retrospectivo	No indicado	93 muestras de 93 pacientes	COCE (27)	No indicado
Driemel et al., 2007 [35]	Alemania	Prospectivo	No indicado	159 muestras de 159 pacientes	COCE (52)	No indicado
Navone et al., 2007 [36]	Italia	Prospectivo	No indicado	384 muestras de 384 pacientes	COCE (64)	No indicado
				89 muestras de 89 pacientes	COCE (32)	No indicado
Mehrotra et al., 2007 [37]	India	Prospectivo	25% mujeres 75% hombres (52 años de media)	96 muestras de 96 pacientes	COCE (32); fibrosis oral submucosa (45); leucoplasia (10)	Tabaco fumado y mascado, paan mascado y alcohol

Mehrotra et al., 2008 [38]	India	Prospectivo	76% hombres 24% mujeres (50 años media)	79 muestras de 79 pacientes	COCE (28); leucoplasia, eritroplasia y fibrosis oral submucosa (45)	Tabaco y alcohol
Majert et al., 2009 [39]	Alemania	Prospectivo	67% hombres, 33% mujeres (68,9 años media)	69 muestras de 69 pacientes	COCE (15)	No indicado
Remmerbach et al., 2009 [40]	Alemania	Prospectivo	(61 años media)	47 muestras de 47 pacientes	COCE (20); leucoplasia (7); LPO (20)	No indicado
Rajput et al., 2010 [41]	India	Prospectivo	No indicado	88 muestras de 44 pacientes	COCE (34)	No indicado
Delavarian et al., 2010 [42]	Irán	Prospectivo	12 mujeres, 13 hombres (54 años)	26 muestras de 25 pacientes	COCE (12); leucoplasia (5); LPO (7);	No indicado
Güneri et al., 2011 [43]	Turquía	Prospectivo	13 hombres, 22 mujeres (56,2 años)	43 muestras de 35 pacientes	COCE (12); LPO (7); adenocarcinoma (1); lesión liquenoide (2)	Traumatismos, inflamación crónica y tabaco
Mehrotra et al., 2011 [44]	India	Prospectivo	55 hombres, 30 mujeres (45,5 años media)	85 muestras de 85 pacientes	COCE + TOPM (27)	Tabaco y alcohol
Babshet et al., 2011 [45]	India	Prospectivo	56 hombres, 4 mujeres (45-56 años)	60 muestras de 60 pacientes	COCE (30); TOPM (30)	Tabaco, gutka, nuez de betel y alcohol
Koch et al., 2011 [46]	Alemania	Prospectivo	(62,8 años media)	182 muestras de 135 pacientes	COCE (104); LPO (8)	No indicado
Seijas-Naya et al., 2012 [47]	España	Prospectivo	12 mujeres, 12 hombres (40-82 años)	24 muestras de 24 pacientes	Leucoplasia (19); eritroleucoplasia (5)	Tabaco y alcohol
Pérez-Sayáns et al., 2012 [48]	España	Prospectivo	29 hombres, 19 mujeres (44-67,65 años)	48 muestras de 48 pacientes	COCE (28); leucoplasia (12); LPO (8)	Tabaco
Rahman et al., 2012 [49]	India	Prospectivo	68 hombres, 18 mujeres (43 años media)	107 muestras de 86 pacientes	COCE (28)	Tabaco (fumado y mascado) y alcohol
Ng et al., 2012 [50]	Canadá	Retrospectivo	82 hombres, 89 mujeres (58 años media)	171 muestras de 171 pacientes	COCE (14); TOPM (11)	Tabaco
Kämmerer et al., 2013 [51]	Alemania	Prospectivo	45 hombres, 25 mujeres (edad media 62 años)	88 muestras de 70 pacientes	COCE (25); LPO (15)	No indicado
Fontes et al., 2013 [52]	Brasil	Retrospectivo	114 hombres, 58 mujeres (20-93 años)	172 muestras de 172 pacientes	COCE (156); LPO (1)	No indicado
Gupta et al., 2014 [53]	India	Prospectivo	175 hombres, 27 mujeres (30-60 años)	117 muestras de 202 pacientes	COCE (79); fibrosis oral submucosa (72); leucoplasia (56); leucoplasia verrucosa (8); lesiones por fumar invertido (8); LPO erosivo (1)	Tabaco y gutka
Ma et al., 2014 [54]	China	Prospectivo	37 mujeres, 15 hombres (58 años media)	52 muestras de 52 pacientes	LPO (21); leucoplasia (6)	No indicado
Trakroo et al., 2015 [55]	India	Prospectivo	43 mujeres, 7 hombres (20-70 años)	50 muestras de 50 pacientes	COCE (17), TOPM (33)	Tabaco y alcohol
Kaur et al., 2016 [56]	India	Prospectivo	78 hombres, 22 mujeres (51-60 años)	100 muestras de 100 pacientes	COCE (49)	Tabaco (fumado y mascado), betel y alcohol

Nanayakkara et al., 2016 [57]	Sri Lanka	Prospectivo	149 hombres, 43 mujeres (21-95 años)	192 muestras de 192 pacientes	COCE (69); leucoplasia (112)	Tabaco fumado, betel y alcohol
Noda et al., 2016 [58]	Japón	Prospectivo	15 mujeres, 22 hombres (68 años media)	37 muestras de 37 pacientes	COCE (16)	No indicado
He et al., 2016 [59]	EE.UU.	Retrospectivo	No indicado	39 muestras de 39 pacientes	COCE (19)	No indicado
Remmerbach et al., 2017 [60]	Alemania	Prospectivo	72 hombres, 41 mujeres (66,5 años)	113 muestras de 113 pacientes	COCE (81)	No indicado
Jajodia et al., 2017 [61]	India	Prospectivo	15 mujeres, 33 hombres (53,45 años de media)	48 muestras de 48 pacientes	COCE (31); leucoplasia (13); eritroleucoplasia (4)	Betel, nuez de areca y alcohol
Skandarajah et al., 2017 [62]	India	Retrospectivo	8 mujeres, 24 hombres (50 años media)	32 muestras de 32 pacientes	COCE (19); linfoma (1); eritroplasia (1); leucoplasia (5); leucoplasia verrucosa proliferativa (1); leucoplasia verrucosa (2); lesiones por tabaco (3); LPO (1)	Alcohol, tabaco fumado y mascado
Goodson et al., 2017 [63]	Australia	Retrospectivo	170 hombres, 140 mujeres (18-91 años)	310 muestras de 310 pacientes	Leucoplasia (268); eritroleucoplasia (27); eritroplasia (15)	No indicado
Kujan et al., 2018 [64]	Australia	Prospectivo	46 mujeres, 40 hombres (62 años media)	114 muestras de 86 pacientes	COCE (11); LPO (6)	No indicado
Liu et al., 2019 [65]	China	Retrospectivo	98 hombres, 105 mujeres (53 años media)	203 muestras de 203 pacientes	COCE (42); leucoplasia (68); leucoplasia verrucosa (1); LPO (83)	Tabaco y alcohol
Remmerbach et al., 2019 [66]	Alemania	Retrospectivo	552 mujeres, 440 hombres (61,6 años media)	1352 muestras de 992 pacientes	COCE (105); leucoplasia (297); LVP (20); LPO (260); LPO erosivo (138) eritroplasia (29)	No indicado
Adhya et al., 2019 [67]	India	Prospectivo	(58 años media)	280 muestras de 280 paciente	COCE (221)	No indicado
Remmerbach et al., 2021 [68]	Alemania	Retrospectivo	52% mujeres, 48% hombres (63 años media)	2018 muestras de 2018 pacientes	COCE (181); LPO (524); leucoplasia (421); LVP (33); eritroplasia (34)	No indicado
Kujan et al., 2021 [69]	Australia	Prospectivo	39 hombres, 33 mujeres (64,75 años media)	72 muestras de 72 pacientes	Leucoplasia (12%); LPO (5%); fibrosis oral submucosa (2%)	No indicado
Neumann et al., 2022 [70]	Alemania	Retrospectivo	315 hombres (59,0 años); 355 mujeres (64,1 años)	814 muestras de 670 pacientes	COCE (74); leucoplasia (232); LVP (1); eritroplasia (22); LPO (242)	No indicado
Bechstetdt et al., 2022 [71]	Alemania	Prospectivo	380 mujeres (57,73 años media), 222 hombres (63,65 años)	602 muestras de 467 pacientes	COCE (308)	No indicado
Kujan et al., 2022 [72]	Australia	Prospectivo	149 mujeres, 135 hombres (63,24 años media)	284 muestras de 284 pacientes	COCE (19)	No indicado
					LPO (57)	No indicado
Kokubun et al., 2023 [73]	Japón	Prospectivo	299 hombres (58,6 años), 354 mujeres (60,4 años)	653 muestras de 653 pacientes	COCE (47); eritroplasia (7)	No indicado

Tabla 3. Datos sobre la localización y tipo de estudio, sexo y edad de los pacientes, número de muestras, tipo de lesión y factor de riesgo consumido por los pacientes. COCE (carcinoma oral de células escamosas); LPO (liquen plano oral); LVP (leucoplasia verrucosa proliferativa).

AUTOR Y AÑO	LOCALIZACIÓN	TÉCNICA EMPLEADA	INSTRUMENTO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Cahn et al., 1959 [22]	No indicado	Citología convencional	Depresor lingual	89.70%	59.10%
Shklar et al., 1968 [23]	No indicado	Citología convencional	Depresor lingual	97.80%	93.30%
Dabelesteen et al., 1979 [24]	No indicado	Citología convencional	No indicado	37.50%	98.50%
Sciubba, 1999 [25]	Lateral lengua (143); ventral lengua (58); suelo de boca (54); mucosa bucal (243); paladar duro (54); paladar blando (21); trigono retromolar (26); orofaringe (3); encía adherida (153); mucosa labial y alveolar (116)	Citología convencional	OralCDx [®]	100%	92.80%
Remmerbach et al., 2001 [26]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush [®] plus GT	94.60%	99.50%
		Citología convencional combinada con citometría de imagen de ADN	Cytobrush [®] plus GT	98.20%	100%
Remmerbach et al., 2003 [27]	Suelo de boca (6); lengua (11); lengua y suelo de boca (12); labio (0); úvula y paladar (10); mucosa yugal (7); reborde alveolar (7)	Citología convencional	Cytobrush [®] plus GT	92.50%	100%
Scheifele et al., 2004 [28]	No indicado	Citología convencional	OralCDx [®]	92.30%	94.30%
Poate et al., 2004 [29]	Suelo de boca (9); lateral lengua (23); vientre lengua (7); labio (7); paladar (17); mucosa bucal (25); mucosa alveolar (3); trigono retromolar (3)	Citología convencional	OralCDx [®]	71.40%	32%
Maraki et al., 2004 [30]	Mucosa bucal (10); lengua (10); labio inferior (4); mucosa alveolar (2); trigono retromolar (1)	Citología convencional combinada con citometría de imagen de ADN	Cytobrush [®] plus GT	100%	97.40%
Hayama et al., 2004 [31]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush [®]	100%	100%
		Citología en base líquida	Cytobrush [®]	100%	100%
Brunotto et al., 2005 [32]	No indicado	Citología convencional (TOPM)	Cytobrush [®]	100%	100%
		Citología convencional (COCE)	Cytobrush [®]	100%	100%
Maraki et al., 2006 [33]	No indicado	Citología convencional con citometría de imagen de ADN	Cytobrush [®] plus GT	100%	92.50%

Driemel et al.,2007 [34]	Suelo de boca (13); lengua (5); paladar blando (1); mucosa bucal (1); proceso alveolar y trígono retromolar (7)	Citología convencional + inmunohistoquímica de la cadena $\gamma 2$ de laminina	Cytobrush® Plus GT	100%	97%
Driemel et al.,2007 [35]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush® Plus GT	78%	96%
		Citología convencional + tenascina C de alto peso molecular	Cytobrush® Plus GT	95%	99%
Navone et al., 2007 [36]	No indicado	Citología en base líquida.	Cureta dermatológica	95.10%	99.00%
		Citología convencional	Cytobrush®	85.70%	95.90%
Mehrotra et al., 2007 [37]	No indicado	Citología convencional combinado con azul de toluidina	Cepillo dental de nylon	95.60%	94%
Mehrotra et al.,2008 [38]	Mucosa bucal (10); lengua (6); labio inferior(5); mucosa alveolar (4); suelo de boca (2)	Citología convencional	Cepillo dental de nylon	88.23%	93.30%
Majert et al., 2009 [39]	Lengua (26); mucosa bucal (18); paladar (9); labio (4); suelo de boca (18); mucosa alveolar (28); trígono retromolar (7)	Citología convencional	OralCDx®	52%	29%
Remmerbach et al., 2009 [40]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush®	100%	92.60%
	No indicado	Citología convencional con citometría de imagen de ADN	Cytobrush®	90%	100%
	No indicado	Citología convencional con análisis de AgNOR	Cytobrush®	100%	100%
Rajput et al., 2010 [41]	No indicado	Citología convencional + análisis de AgNOR	Cytobrush® Plus GT	100%	100%
Delavarian et al., 2010[42]	No indicado	Citología en base líquida	OralCDx®	88.80%	100%
Güneri et al., 2011 [43]	Mucosa bucal (56%); lengua (19%); paladar duro (14%)	Citología convencional	Cytobrush® Plus GT	92.30%	51.70%
Mehrotra et al.,2011 [44]	Mucosa bucal (38); lengua y suelo de boca (18); labio y mucosa alveolar (8); paladar duro (7); encía (8)	Citología convencional	OralCDx®	96.30%	90.40%
Babshet et al., 2011 [45]	Mucosa bucal (40); lengua (3); labio (4); alveolo o encía (13)	Citología convencional	Cepillo dental de nylon	77%	100%
Koch et al., 2011 [46]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush® Plus GT	93.9%	94%
Seijas-Naya et al., 2012 [47]	Mucosa bucal (4); lengua (14); labio (1); trígono retromolar (2); paladar duro (1); encía (2)	Citología convencional	OralCDx®	72.7%	92.3%

Pérez-Sayáns et al., 2012 [48]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush®	69%	100%
Rahman et al., 2012 [49]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush®	70.37%	77.96%
Ng et al., 2012 [50]	Lengua (68); suelo de la boca (9); paladar blando y trigono retromolar (23); mucosa bucal (57); encía y paladar duro (14)	Citología en base líquida	Cepillo dental de nylon	89%	97%
Kämmerer et al., 2013 [51]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush® Plus GT	89%	100%
		Citometría de imagen de ADN	Cytobrush® Plus GT	70%	100%
	Mucosa bucal (160); lengua (15)	Citología convencional con citometría de imagen de ADN	Cytobrush® Plus GT	77%	100%
Fontes et al., 2013 [52]	No indicado	Citología convencional	Cytobrush®	99.3%	100%
Gupta et al., 2014 [53]	Mucosa bucal (160); lengua (15)	Citología convencional	Depresor lingual	82.8%	33.3%
		Citología convencional	Cepillo dental de nylon	87.1%	52.9%
Ma et al., 2014 [54]	No indicado	Citología convencional con citometría de imagen de ADN	Cytobrush®	86.36%	90%
Trakroo et al., 2015 [55]	Lengua (2); tuberosidad (1); mucosa bucal (28); paladar (1); encía (2)	Citología convencional	Cytobrush®	84.37%	88.89%
Kaur et al., 2016 [56]	Mucosa bucal (48%); borde lateral de la lengua (34%); labio inferior (4%); alvéolo (6%); paladar (3%); ángulo de la boca (4%); y piso de la boca (1%)	Citología convencional	Cepillo de dientes	83.3%	95.8%
		Citometría de imagen de ADN	Cepillo de dientes	68.7%	100%
Nanayakkara et al., 2016 [57]	Lengua (20); mucosa bucal (101); labio (14); alveolo (17); paladar (7); otros (33).	Citología convencional	Cytobrush® Plus GT	98.8%	100%
		Citología convencional	Cureta dermatológica	92.2%	100%
Noda et al., 2016 [58]	Lengua (11); encía (19); suelo de boca (1)	Citología en base líquida + análisis de GalI	Cytobrush®	75%	66.6%
He et al., 2016 [59]	Lengua (19)	Citología convencional+ análisis microRNA	Cytobrush®	100%	64%
Remmerbach et al., 2017 [60]	No indicado	Citología convencional	Cepillo dental de nylon	96.3%	90.63%
		Citología en base líquida	Cepillo dental de nylon	97.53%	68.75%

Jajodia et al., 2017 [61]	2/3 anteriores de lengua (5); Pilar anterior de la amígdala (1); mucosa bucal (25); suelo de boca (2); trígono retromolar (2); alveolo (9); paladar duro (3); labio (1)	Citología convencional	Cepillo dental de nylon	84%	50%
		Citología en base líquida	Cepillo dental de nylon	75%	50%
Skandarajah et al., 2017 [62]	Mucosa bucal (21); lengua (7); labio (2); trígono retromolar (1); alveolo (1)	Citología en base líquida	Cytobrush® Plus GT	70%	100%
Goodson et al., 2017 [63]	Suelo de boca (62); lateral lengua (60); dorso lengua (13); ventral lengua (17) paladar (38); mucosa bucal (55); proceso alveolar (24); labio (11); trígono retromolar (7); comisura labial (5)	Citología convencional	Orcellex® brush	60%	99%
Kujan et al., 2018 [64]	Lateral y vientre de lengua (38); dorso lengua (1); paladar (10); mucosa bucal (21); labio mucosa y comisura (3); encía (4); trígono retromolar (4); mucosa alveolar (7); suelo de boca (11); bermellón labial inferior (2)	Citología en base líquida	Orcellex® brush	75%	76%
Liu et al., 2019 [65]	Lengua (44); mucosa bucal (22); encía (4)	Citología convencional	Cytobrush®	79%	81%
Remmerbach et al., 2019 [66]	Reborde alveolar (30,3%); mucosa bucal (28,5%); borde lateral de la lengua (22,4%)	Citología en base líquida	Orcellex® brush	95.6%	84.9%
Adhya et al., 2019 [67]	Lengua (21%); surco gingivobucal (21%); mucosa bucal (20%); trígono retromolar (15%); mucosa alveolar inferior (13%); mucosa alveolar superior (10%)	Citología convencional	No indicado	98.2%	89.3%
Remmerbach et al., 2021 [68]	No indicado	Citología en base líquida	Orcellex® brush y Cytobrush® plus GT	92.8%	99.2%
Kujan et al., 2021 [69]	Lateral de lengua (3); paladar (9); suelo de boca (4); labio mucosa y comisura (3); trígono retromolar (4)	Citología en base líquida	Orcellex® brush	91.1%	92.8%
Neumann et al., 2022 [70]	No indicado	Citología en base líquida	Orcellex® brush	100%	86.2%
Bechstedt et al., 2022 [71]	Lengua (30,3%); suelo de boca (21,54%); mucosa bucal (17,7%)	Citología convencional	Cytobrush® plus GT	100%	69.4%
Kujan et al., 2022 [72]	Mucosa labial y bucal (97); lateral de lengua (77); suelo de boca (45); reborde alveolar y paladar (65)	Citología en base líquida	Orcellex® brush	89.47%	99.25%
		Citología en base líquida	Orcellex® brush	75.38%	96.35%
Kokubun et al., 2023 [73]	Lengua y suelo de boca (18); encía (8); mucosa bucal (38); paladar (7); labio (8); suelo de boca (1)	Citología en base líquida	Orcellex® brush	69%	75%

Tabla 4. Datos sobre la localización de las lesiones, tipo de citología, instrumento y las sensibilidades y especificidades de cada estudio.

4.1.1. Calificación de los artículos

En relación a la selección de los pacientes, se calificó con sesgo “bajo” a 39 estudios, ya que todos los pacientes presentaban una lesión sospechosa de cáncer oral o TOPM, además, la selección fue de forma aleatoria y sin exclusiones inapropiadas. El sesgo “alto” de 10 artículos se debe a la presencia de controles sanos y a exclusiones inapropiadas.

En cuanto al dominio de prueba diagnóstica se ha obviado la pregunta clave sobre el cegamiento de interprete y tampoco se describe ningún umbral en la citología exfoliativa, por lo que se limitó a contestar la pregunta “¿Podría la realización o interpretación de la prueba diagnóstica haber introducido sesgos?”. Como resultado, 35 de 52 estudios presentan un riesgo de sesgo “bajo”, ya que la técnica fue realizada correctamente, en cambio, en 12 estudios se obtienen muestras inadecuadas lo que las hace inservibles para la investigación y a su vez aumenta el riesgo de sesgo.

El estándar de referencia en todos los estudios fue la biopsia. El 88% de los artículos presentan un riesgo de sesgo “bajo” sin embargo, hay 2 estudios con biopsias inadecuadas que elevan el riesgo de sesgo [62, 66].

La prevalencia de estudios con riesgo de sesgo "alto" en el dominio de flujo y tiempo es del 30%, debido a que a muchos pacientes incluidos en el análisis citológico no se les practicaba la biopsia correspondiente. Y en cuanto al tiempo de retraso entre la prueba diagnóstica y el estándar de referencia se menciona un intervalo de tres semanas en el estudio de Seijas-Naya et al. [47] y un mes en el de Scheifele et al. [28]. En el resto no se concreta el tiempo, pero se refieren a un tiempo “mínimo”. Se ha asignado la probabilidad "incierto" a todos los estudios que no ofrecían datos suficientes para llegar a una conclusión clara. En lo que concierne a la aplicabilidad, la mayoría de los estudios coincidieron con el objetivo de esta revisión sistemática en los tres dominios.

Para el metaanálisis cada ítem evaluado como "bajo" se le asignó un punto. En consecuencia, los artículos fueron clasificados en las siguientes categorías de calidad según su puntuación acumulada: "alta" calidad (6 a 7 puntos), calidad "moderada" (4 a 5 puntos) y calidad "baja" (0 a 3 puntos). Como resultado, 4 estudios obtuvieron una “baja” calidad, 27 artículos calidad “moderada” y “alta” en 36.

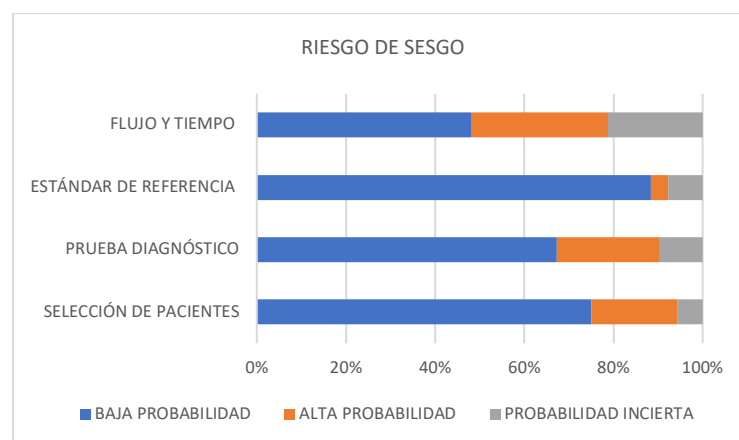


Figura 2. Evaluación de la calidad según la herramienta QUADAS-2: riesgo de sesgo.

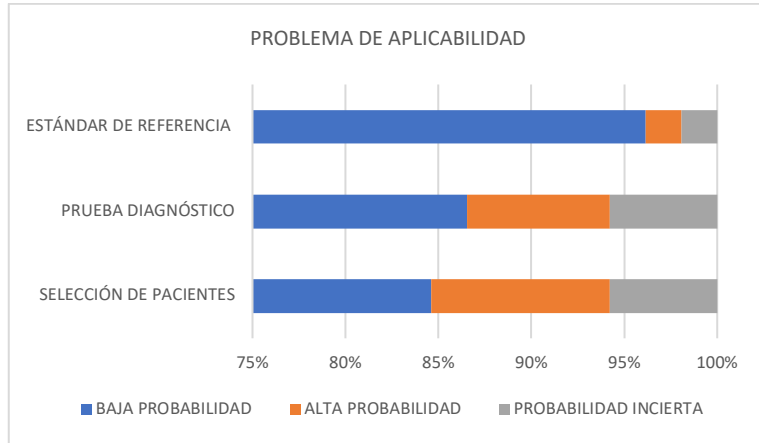


Figura 3. Evaluación de la calidad según la herramienta QUADAS-2: problemas de aplicabilidad.

4.2. Resultados cuantitativos

4.2.1. Precisión diagnóstica

El tamaño total de muestras incluidas en el presente metaanálisis fue de 4132 de pacientes adultos, tanto con lesiones de COCE como TOPM. La S y E globales fueron de 0.879 (intervalo de confianza del 95%, IC 95%: 0.841- 0.909) y E de 0.930 (IC 95%: 0.906- 0.948). En cuanto al DOR total fue de 131.270 (IC 95%: 76.480-225.311). El PLR fue de 11.941 (IC 95%: 8.976 – 15.885) y el NLR fue de 0.101 (IC 95%: 0.067 – 0.165). Además, se ha trazado la curva resumida de características operativas del receptor (SROC) y el AUC. El AUC global fue de 0.970 (IC de 95%: 0.846-1.000), lo que indica que la citología exfoliativa presenta una “excelente” precisión para diagnosticar estas lesiones (Figura 4).

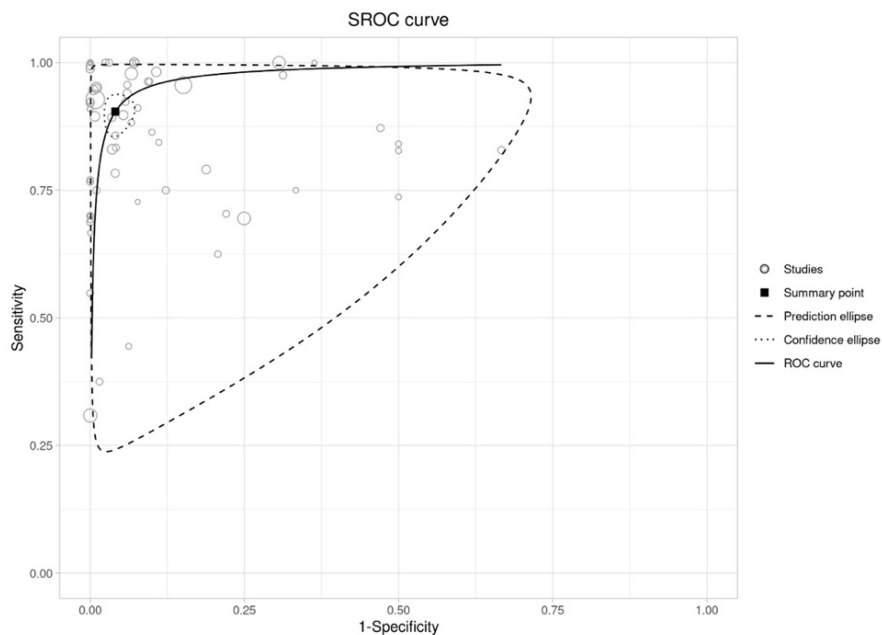


Figura 4. Curva SROC.

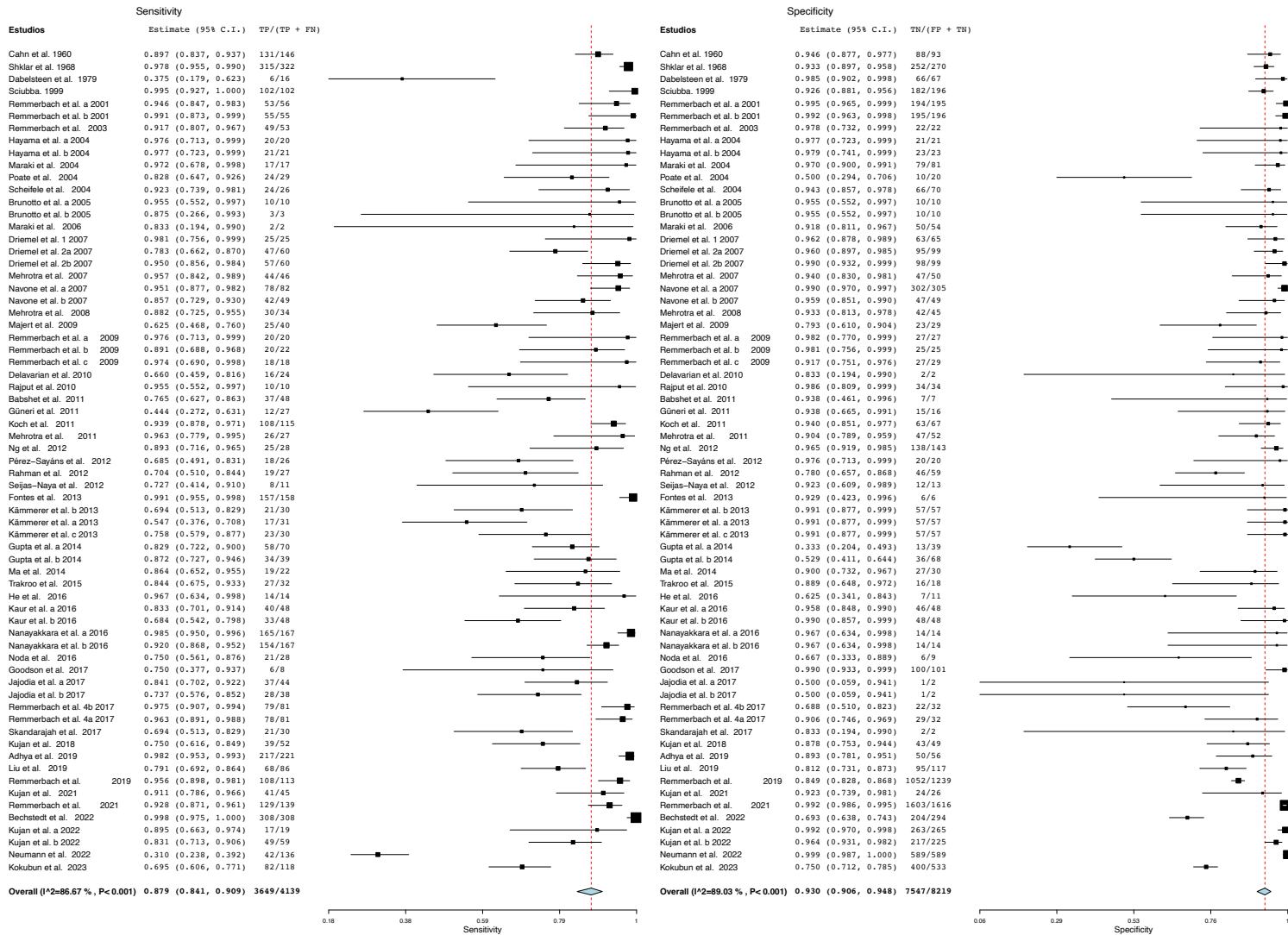


Figura 5. Diagrama de bosque con la precisión de la citología exfoliativa global.

4.2.2. Análisis de subgrupos

Los estudios analizados en el metaanálisis exhibieron una heterogeneidad considerable ($I^2=86.06\%$), como se puede apreciar en la figura 5. Para investigar las fuentes de la heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis de subgrupos considerando diversas covariables como predictores: continente donde se realizó el estudio, tipo de estudio (prospectivo o retrospectivo), técnica utilizada (citología exfoliativa convencional, citología en base líquida o citología convencional o en base líquida combinada con análisis complementarios), instrumento utilizado para la recolección de las muestras (Cytobrush[®] Plus GT, Cytobrush[®], Orcellex[®] brush, cepillo dental, OralCDx[®], depresor lingual, cureta dermatológica) lesión diagnosticada (COCE y/o TOPM), el número de muestras obtenidas (inferior o superior a 100 muestras) y la calidad de los estudios obtenida con el QUADAS-2. Como resultado, todos los subgrupos mostraron una heterogeneidad elevada.

Al analizar los artículos en relación al continente donde se ha realizado el estudio, América mostró la mejor S de 0.962 (95% IC: 0.920-0.983) y una E también alta, de 0.931 (95% IC: 0.891-0.957), aunque la E más alta se encuentra en Oceanía de 0.965 (95% IC: 0.907-0.987).

En cuanto a la técnica empleada para obtener la muestra, se encontró que la citología combinada con métodos como la inmunohistoquímica o el análisis de microARN mostró la mayor S, con un valor de 0.903 (IC 95%: 0.829 - 0.947), seguida por la citología convencional, con un valor de 0.874 (IC 95%: 0.826 - 0.910). Por otro lado, la citología en base líquida demostró la menor S, con un valor de 0.859 (IC 95%: 0.742 - 0.928). En cuanto a la E, esta fue más alta en el caso de la citología en base líquida, con un valor de 0.946 (IC 95%: 0.903-0.970).

El instrumento con la mayor S y E es la cureta dermatológica, aunque fue utilizada únicamente en 2 estudios [35, 56] que resultó ser 0.928 (95% IC: 0.889-0.955) y 0.988 (95% IC: 0.967-0.996), respectivamente. El depresor lingual es el siguiente con mejor S, 0.924 (95% IC: 0.789-0.975), aunque presenta la E más baja de todos los instrumentos, de 0.832 (95% IC: 0.338-0.980).

En lo que respecta a la lesión diagnosticada, la citología exfoliativa demuestra una mayor S en la detección de COCE, con un valor de 0.902 (IC 95%: 0.842-0.941). Sin embargo, esta S disminuye considerablemente cuando se trata de TOPM, con un valor de 0.758 (IC 95%: 0.509-0.904), lo que resulta en más falsos negativos. Por otro lado, la E es ligeramente mayor en el diagnóstico de los TOPM, con un valor de 0.953 (IC 95%: 0.889-0.981).

El tamaño de muestra también reveló diferencias en la S y E, siendo ambas mayores en el grupo con más de 100 muestras, con valores de 0.905 (95% IC: 0.856 -0.939) y 0.932 (95% IC: 0.900-0.954), respectivamente. Se observa que la S aumenta a medida que mejora la calidad de los estudios. Sin embargo, no se aprecian diferencias significativas en cuanto al tipo de estudio (prospectivo o retrospectivo).

4.2.3. Bivariate boxplot

Se observa una simetría de las medidas de rendimiento de la prueba con una S y E similares. También se aprecia en este gráfico la heterogeneidad de los diferentes artículos con 10 valores atípicos (siendo los valores atípicos aquellos que presentan sensibilidades y especificidades muy diferentes a la media). Por lo tanto, para la síntesis cuantitativa es necesario el uso de un modelo bivariado de efectos aleatorios.

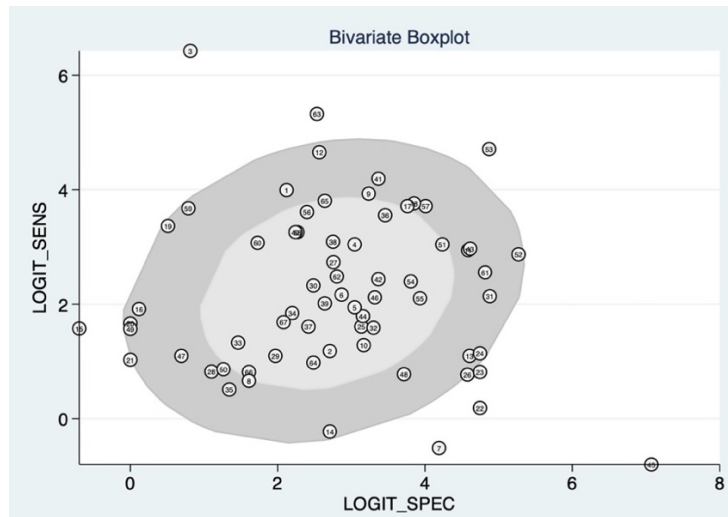


Figura 6. Bivariate boxplot.

4.2.4. Prueba de Egger

Mediante la prueba de Egger se ha evaluado el sesgo de publicación entre los estudios, obteniéndose un valor de $PEgger$ de 0.02, lo que indica que existe un sesgo significativo en la publicación.

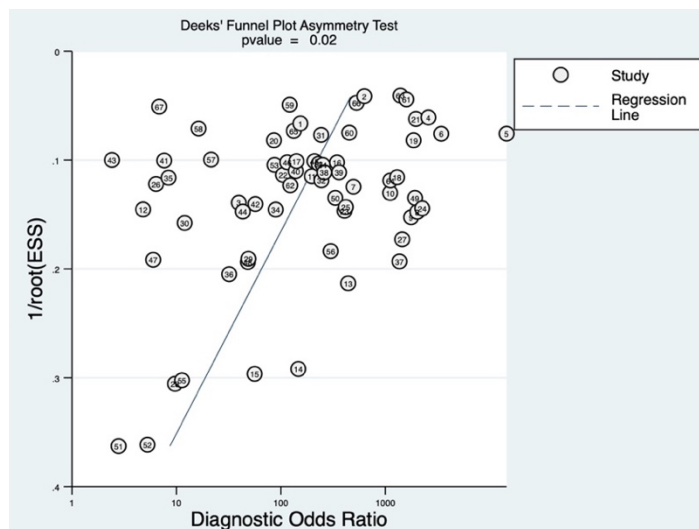


Figura 7. Funnel Plot de Deeks.

4.2.5. Utilidad clínica de la prueba

En nuestro caso la probabilidad de presentar COCE y/o TOPM previa a la realización de la citología exfoliativa es de 25% y la probabilidad posterior a la prueba aumenta a un 88% cuando la prueba resulta positiva, sin embargo, la probabilidad posterior a la prueba de que no presente COCE o TOPM, es del 3%, lo que indica que la citología exfoliativa presenta una alta E y es capaz de descartar la presencia de estas lesiones.

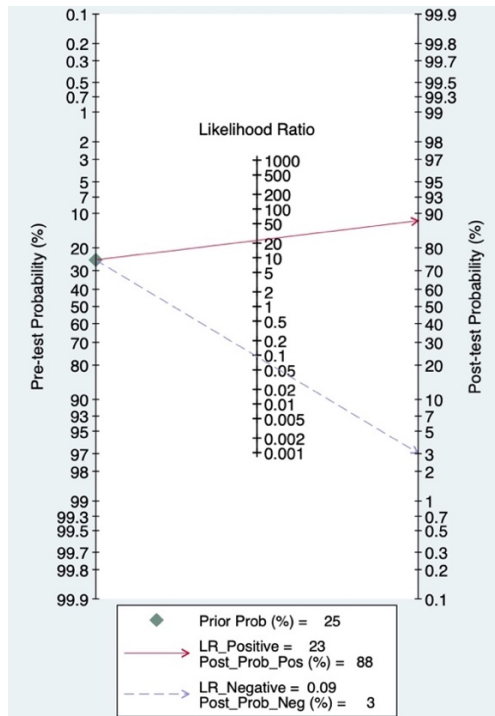


Figura 8. Fagan plot.

	Nº de estudios	DOR (95% CI)	I ² (%)	p valor	Sensibilidad (95% CI)	Especificidad (95% CI)	PRL (95% CI)	NRL (95% CI)
Total	52	131.270 (76.480-225.311)	86.06	0.000	0.879 (0.841- 0.909)	0.930 (0.906- 0.948)	11.941 (8.976 – 15.885)	0.101 (0.067 – 0.165)
Continente								
América	24	366.937 (191.426 - 703.365)	10.81	0.343	0.962 (0.920 - 0.983)	0.931 (0.891 - 0.957)	13.264 (7.714 -22.808)	0.035 (0.014 - 0.085)
Europa	18	248.155 (114.957 - 535.689)	79.11	0.000	0.887 (0.814 - 0.934)	0.957 (0.928 - 0.975)	18.880 (11.954 - 29.819)	0.083 (0.038 - 0.180)
Asia	6	33.761 (16.061 – 70.966)	81.51	0.000	0.833 (0.772 - 0.880)	0.842 (0.769 - 0.896)	4.896 (3.354 – 7.147)	0.189 (0.129 - 0.279)
Oceanía	4	134.774 (37.003 – 490.881)	72.55	0.006	0.826 (0.748 - 0.883)	0.965 (0.907 - 0.987)	23.555 (8.427 -65.838)	0.187 (0.120 - 0.291)
Tipo de estudio								
Prospectivo	40	123.084 (67.895 – 223.134)	85.23	0.000	0.873 (0.835 - 0.903)	0.929 (0.901 - 0.950)	11.639 (8.467 -15.998)	0.105 (0.054 - 0.201)
Retrospectivo	12	175.982 (46.246 - 669.669)	88.36	0.000	0.899 (0.766 - 0.961)	0.940 (0.865 - 0.975)	14.269 (6.646 -30.636)	0.093 (0.049 - 0.176)
Técnica								
Citología convencional	21	95.566 (47.932-190.537)	83.17	0.000	0.874 (0.826 - 0.910)	0.913 (0.869 - 0.943)	9.344 (6.403 -13.638)	0.109 (0.046-0.259)
Citología en base líquida	14	131.956 (35.610 – 488.971)	93.55	0.000	0.859 (0.742 - 0.928)	0.947 (0.898- 0.973)	15.149 (7.958-28.840)	0.126 (0.062-0.256)
Citología con técnicas complementarias	17	257.782 (94.844 – 700.641)	62.16	0.000	0.903 (0.829 - 0.947)	0.946 (0.903-0.970)	16.435 (8.858 -30.491)	0.063 (0.035-0.113)
Instrumento								
Cytobrush® Plus GT	18	431.399 (177.839 – 1046.484)	64.06	0.000	0.897 (0.819 - 0.944)	0.973 (0.927- 0.990)	31.184 (12.112- 80.284)	0.068 (0.021-0.222)
Cytobrush®	16	83.277 (33.540-206.764)	65.36	0.000	0.872 (0.806-0.918)	0.886 (0.824-0.928)	7.081 (4.478-11.198)	0.117 (0.068-0.202)
Orcellex® brush	9	102.168 (25.658-406.831)	91.35	0.000	0.798 (0.603-0.911)	0.939 (0.888-0.968)	13.396 (7.006 – 25.616)	0.177 (0.064 - 0.491)

Cepillo dental	11	65.022 (23.668-178.629)	70.03	0.000	0.867 (0.798-0.915)	0.883 (0.740-0.952)	7.157 (3.428-14.941)	0.126 (0.065- 0.245)
OralCDx®	7	46.113 (8.960-237.329)	81.18	0.000	0.839 (0.689-0.925)	0.864 (0.730-0.937)	6.307 (2.627-15.142)	0.111 (0.022- 0.576)
Depresor lingual	3	61.535 (2.040 -1856.397)	97.43	0.000	0.924 (0.789-0.975)	0.832 (0.338-0.980)	6.587 (0.941-46.121)	0.110 (0.012-1.019)
Cureta dermatológica	2	102.168 (25.658-406.831)	12.99	0.284	0.928 (0.889-0.955)	0.988 (0.967-0.996)	80.522 (28.417-228.165)	0.053 (0.019-0.151)
Tamaño de muestra								
>100	35	174.174 (81.423-372.578)	91.6	0.000	0.905 (0.856 -0.939)	0.932 (0.900-0.954)	12.915 (8.891-18.760)	0.085 (0.042-0.170)
<100	32	84.475 (43.834-162.794)	54.78	0.000	0.816 (0.760 -0.860)	0.923 (0.890- 0.946)	10.158 (6.854-15.054)	0.121 (0.080-0.182)
Lesión diagnosticada								
COCE	15	154.458 (60.323-395.491)	79.01	0.000	0.902 (0.842-0.941)	0.928 (0.867-0.963)	12.302 (6.650-22.758)	0.085 (0.046-0.156)
TOPM	5	75.319 8(30.120-188.348)	0	0.675	0.758 (0.509-0.904)	0.953 (0.889-0.981)	13.773 (6.943-27.321)	0.182 (0.092-0.359)
Ambas	47	132.768 (66.627- 264.566)	88.17	0.000	0.880 (0.833-0.916)	0.928 (0.897-0.950)	11.563 (8.202-16.301)	0.098 (0.052-0.183)
QUADAS-2								
0-3 puntos	4	139.727 (12.487-1563.488)	55.48	0.081	0.803 (0.449-0.953)	0.973 (0.910-0.992)	17.812 (11.181-28.376)	0.125 (0.022-0.717)
4-5 puntos	27	57.957 (27.765-120.980)	83.99	0.000	0.851 (0.797-0.893)	0.871 (0.818-0.910)	6.492 (4.431-9.511)	0.144 (0.086-0.241)
6-7 puntos	36	218.560 (117.434-406.767)	77.07	0.000	0.903 (0.849-0.939)	0.951 (0.920- 0.971)	17.812 (11.181-28.376)	0.078 (0.037-0.166)

Tabla 5. Análisis de subgrupos.

5. DISCUSIÓN

5.1. Resumen de resultados

El aumento de la incidencia del COCE ha puesto en relieve la importancia del diagnóstico precoz tanto de las lesiones cancerosas como de los TOPM. Por ello, han surgido diversas técnicas con un único objetivo: el diagnóstico precoz del cáncer oral. La citología exfoliativa es una técnica que ha despertado mucho interés debido a su facilidad en la realización y relativa comodidad para el paciente. En la presente revisión sistemática y metaanálisis se incluyeron un total de 52 estudios con un total de 4132 lesiones de COCE y TOPM.

Como resultado, este metaanálisis obtuvo una precisión diagnóstica “excelente” con un área bajo la curva de 0.970 (IC de 95%: 0.846-1.00) y una sensibilidad y especificidad globales de 0.879 (IC 95%: 0.841- 0.909) y E de 0.930 (IC 95%: 0.906- 0.948), respectivamente. También se ha estudiado el DOR, PLR y NLR. El DOR de 131.270 nos indica que la citología exfoliativa presenta una buena capacidad de discriminación, el PLR fue de 11.941 (IC 95%: 8.976 – 15.885), lo que indica que la citología exfoliativa presenta una alta capacidad para confirmar la presencia de la enfermedad en individuos que realmente están enfermos. En cambio, el valor de NLR fue de 0.101 (IC 95%: 0.067 – 0.165), es decir, la probabilidad de que un paciente presente una lesión COCE o TOPM es del 10.1% si la citología resulta ser negativa.

Además, se ha llevado a cabo un análisis de subgrupos para evaluar el impacto del continente donde se realizó el estudio, tipo de estudio, técnica utilizada, instrumento utilizado para la recolección de las muestras, lesión diagnosticada, el número de muestras obtenidas y la calidad de los estudios obtenida con el QUADAS-2, en la heterogeneidad. Todos parecen influir en la heterogeneidad del metaanálisis, sin embargo, el AUC elevado, así como la elevada S y E, indican una buena precisión de la citología para diagnosticar estas lesiones.

5.2. Comparación con otros metaanálisis

Varios metaanálisis compararon diversos tipos de citología con el estándar de referencia (biopsia). Dolens et al, obtuvieron una S global de 0.942 (IC 95%: 0.926–0.955) y una E agrupada de 0.970 (IC 95%: 0.963-0.975) de un total de 14 artículos. Además, el AUC fue de 0.990 lo que indica una buena precisión diagnóstica [74].

Macey et al. realizaron un metaanálisis donde estudiaban diferentes pruebas diagnósticas: la tinción vital (ya sea sola o combinada con citología exfoliativa o luz quimioluminiscente), la citología exfoliativa y la quimioluminiscencia. Sus hallazgos revelaron que la citología exfoliativa presentaba la mayor S y E con valores de 0.900 (IC del 95% 0.820 a 0.940) y 0.940 (IC del 95% 0.880 a 0.970), respectivamente, los cuales son muy similares a nuestros resultados [75].

Como ya se ha mencionado anteriormente, la citología exfoliativa sufrió numerosos avances como la introducción del estudio asistido por ordenador como el OralCDx y la citometría de imagen de ADN. Ye X et al., compararon estas dos técnicas usando 13 estudios en total, 8 sobre

citología en cepillo con el OralCDx y cinco sobre citometría de imagen de ADN con un total de 1981 lesiones. Como resultado la citología con cepillo OralCDx mostró una S agrupada aproximada de 0.858 (IC 95%: 0.812-0.895) y una E cercana al 0.812 (IC 95%: 0.775-0.848). Por otro lado, la citometría de imagen de ADN demostró una S y E del 0.889 (IC 95%: 0.826-0.935) y 0.987 (IC 95%: 0.970-0.996), respectivamente. La sensibilidad de la citometría de imagen de ADN superó ligeramente a la de la citología con cepillo OralCDx. Sin embargo, se observó una E significativamente mayor en la citometría de imagen de ADN en comparación con la citología con el cepillo OralCDx [76]. En nuestro caso, se incluyeron 8 artículos que usan el cepillo OralCDx y 7 de citometría de imagen de ADN. Solo se ha estudiado en profundidad la S y E del OralCDx que resultó ser 0.839 (IC 95%: 0.689-0.925) y 0.864 (IC 95%: 0.730-0.937), respectivamente. La sensibilidad es bastante similar, sin embargo, la especificidad es considerablemente superior.

5.3. Interpretación de nuestros hallazgos

Los resultados de nuestro metaanálisis indican una alta S y E para la citología exfoliativa en el diagnóstico del COCE y TOPM, aunque no alcanza la fiabilidad de la biopsia para el diagnóstico final. Sin embargo, su alta sensibilidad la hace adecuada como método de cribado, superando el umbral del 80% requerido para ello [76]. Por ello, aunque se sitúa en un segundo plano respecto a la biopsia, puede ser útil en la detección temprana y el seguimiento de pacientes de alto riesgo.

En cuanto a la técnica citológica más efectiva, se ha observado que la combinación de citología convencional o en base líquida con estudios de ADN, análisis de galectina-1, AgNOR, entre otros, mejora tanto la S como la E hasta alcanzar un 0.903 (95% CI: 0.829 - 0.947) y 0.946 (95% CI: 0.903-0.970), respectivamente.

La cureta dermatológica mostró una S y E superiores de 0.928 (IC 95%: 0.889-0.955) y 0.988 (IC 95%: 0.967-0.996), respectivamente, a pesar de ser utilizada solo en 2 de los artículos revisados [36, 57]. Esto se atribuye a su capacidad para acceder a capas más profundas y obtener muestras de mejor calidad y cantidad.

Es importante señalar que todos estos instrumentos pueden emplearse con técnicas de citología exfoliativa convencional o en base líquida. Aunque nuestros resultados no revelaron una gran diferencia entre ambas, la citología en base líquida mostró mejoras significativas en la conservación de muestras, la observación de la morfología celular a nivel microscópico y la reproducibilidad en comparación con la citología convencional [31].

Por otro lado, los cepillos son una opción rentable y efectiva para obtener ADN en lugar de muestras de sangre, ofreciendo una calidad y cantidad similar, además de significativos ahorros económicos [78].

5.4. Implicaciones clínicas

La citología exfoliativa es una herramienta clave con diversas implicaciones clínicas. Por una parte, se puede emplear para la detección temprana del COCE y TOPM, identificando células anormales en los tejidos. Además, después del tratamiento del cáncer, esta técnica se utiliza para detectar cualquier recurrencia o persistencia de la enfermedad. Por otra parte, no se limita solo al diagnóstico de COCE y TOPM, sino también es de gran utilidad para la evaluación de infecciones virales, bacterianas o fúngicas, así como enfermedades inflamatorias [15].

5.5. Limitaciones del trabajo

Entre las limitaciones de este estudio de revisión sistemática y metaanálisis se encuentra el elevado sesgo de algunos estudios, ya que existe una falta de información respecto a la selección de los pacientes y a la realización de la prueba diagnóstica, y tampoco se proporciona detalle sobre cómo se ha aplicado la prueba, ni se aclara si la biopsia se lleva a cabo en el mismo lugar y momento. También se observa una considerable heterogeneidad debida a las variables mencionadas anteriormente. Además, la generalización a nivel mundial es difícil, debido a la ausencia de estudios en el continente africano.

A pesar de estas limitaciones, la presente revisión sistemática y metaanálisis ofrece una visión global de la citología exfoliativa, abordando las diferentes técnicas e instrumentos utilizados para obtener las muestras incluyendo estudios realizados desde el 1960 hasta la actualidad.

5.6. Recomendaciones

Para mejorar la citología exfoliativa, es muy importante establecer estándares de calidad sólidos, proporcionar formación adecuada al profesional de la odontología, e introducir tecnologías avanzadas como los estudios de ADN. Asimismo, es fundamental desarrollar y seguir protocolos estandarizados para la recogida, procesamiento y análisis de las muestras, minimizando la variabilidad entre operadores y laboratorios. La investigación continua en el campo es necesaria para mejorar la técnica y los distintos instrumentos para reducir los errores y las complicaciones en la práctica clínica.

6. CONCLUSIÓN

Se ha determinado la eficacia diagnóstica de la citología exfoliativa obteniendo una sensibilidad global de 0.879 (IC 95%: 0.841- 0.909) y una especificidad global de 0.930 (IC 95%: 0.906-0.948).

- A lo largo de la revisión se han identificado numerosos instrumentos para la recogida de muestras: Cytobrush[®] Plus GT, Cytobrush[®], Orcellex[®] brush, cepillo dental, OralCDx[®], depresor lingual y cureta dermatológica.
- Las técnicas complementarias usadas tanto en combinación con la citología convencional como la citología en base líquida fueron: citometría de imagen de ADN, inmunohistoquímica de cadena $\gamma 2$ de laminina-5, tenascina C de alto peso molecular, análisis de AgNOR, análisis de Gally y análisis de microARN.
- En relación a la eficacia diagnóstica diferencial de la citología en el diagnóstico del COCE y de TOPM, la citología exfoliativa muestra una sensibilidad más alta en la detección del COCE, con un valor de 0.902 (IC 95%: 0.842-0.941), en comparación con la sensibilidad en la detección de TOPM, que fue de 0.758 (IC 95%: 0.509-0.904). Por otro lado, la especificidad es ligeramente superior en el diagnóstico de TOPM, alcanzando un valor de 0.953 (IC 95%: 0.889-0.981).

Finalmente se rechaza la hipótesis nula, ya que se evidencia una diferencia notable entre eficacia diagnóstica de la citología exfoliativa y la biopsia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):309-16.
2. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015 Jul;24(3):491-508.
3. Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon.* 2020 Dec;66(12):100988.
4. Güneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer: components and possible solutions. *Oral Oncol.* 2014 Dec;50(12):1131-6.
5. García-García V, Martínez AB. Cáncer oral: Puesta al día. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2009 sep-oct [citado 3 feb 2024];25(5):239-48. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852009000500002&script=sci_arttext
6. Howard A, Agrawal N, Gooi Z. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021 Oct;35(5):895-911.
7. Rutkowska M, Hnitecka S, Nahajowski M, Dominiak M, Gerber H. Oral cancer: The first symptoms and reasons for delaying correct diagnosis and appropriate treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2020 Jun;29(6):735-743.
8. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther.* 2016 Apr-Jun;12(2):458-63.
9. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021 Nov;27(8):1862-1880.
10. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020 Mar;42(3):539-555.
11. Seoane J, González-Mosquera A, Velo-Noya J. La biopsia oral en el contexto del precáncer y del cáncer oral. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2008 Ene-Feb [citado 3 feb 2024];24(1):89-96. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100009
12. Albornoz López del Castillo C, Barrios Sánchez O, Rojas Casanova P, Bastian Manso L, Santana Garay JC. Eficacia del azul de toluidina y lugol en el diagnóstico precoz del cáncer bucal. *Arch méd Camagüey* [Internet]. 2010 Jul-Ago [citado 3 feb 2024];14(4):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552010000400014&script=sci_arttext
13. Gallegos Hernández JF, Partida O, Ortiz Maldonado AL, Minauro Muñoz GG, Hernández San Juan M, Arias Ceballos H, et al. Resección guiada por fluorescencia en pacientes con cáncer de lengua. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2016 Mar-Abr [citado 3 feb 2024];15(2):66-69. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-reseccion-guiada-por-fluorescencia-pacientes-S1665920116300037>
14. Arroyo E, Pérez Sayáns M, Bravo SB, de Oliveira Barbeiro C, Paravani Palaçon M et al. Identification of Proteomic Biomarkers in Proliferative Verrucous Leukoplakia through Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometry. *Lab Invest.* 2023 Oct;103(10):100222.
15. Diniz Freitas M, García García A, Crespo Abelleira A, Martins Carneiro JL, Gándara Rey JM. Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2004 Ago-Sep [citado 3 feb 2024];9(4):355-61. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1698-44472004000400014&script=sci_arttext&tlng=pt

16. Reboiras López MD. Estudio comparativo de tres instrumentos para la toma de muestras citológicas de la cavidad oral: cytobrush, oral CDx y cureta dermatológica. [Santiago de Compostela]: Universidade de Santiago de Compostela. Servizo de Publicacións e Intercambio Científico.; 2010.
17. Navone R, Pentenero M, Rostan I, Burlo P, Marsico A, Broccoletti R et al. Oral potentially malignant lesions: first-level micro-histological diagnosis from tissue fragments sampled in liquid-based diagnostic cytology. *J Oral Pathol Med.* 2008 Jul;37(6):358-63.
18. Remmerbach TW, Weidenbach H, Pomjanski N, Knops K, Mathes S, Hemprich A, Böcking A. Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer. *Anal Cell Pathol.* 2001;22(4):211-21.
19. Linder J, Zahniser D. The ThinPrep Pap test. A review of clinical studies. *Acta Cytol.* 1997 Jan-Feb;41(1):30-8.
20. Pérez-Sayáns M. Determinación de ATP6V1C1 en muestras de citología exfoliativa de la cavidad oral: implicación en el diagnóstico del carcinoma oral de células escamosas. Un estudio preliminar. [Santiago de Compostela]: Universidad de Santiago de Compostela ; 2010.
21. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36.
22. CAHN LR, SANDLER HC, STAHL SS, FREUND HR. Exfoliative cytology for detection of early mouth cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1960 Aug;13:994-1009.
23. Shklar G, Meyer I, Cataldo E, Taylor R. Correlated study of oral cytology and histopathology. Report on 2,052 oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968 Jan;25(1):61-70.
24. Dabelsteen E, Roed-Petersen B, Smith CJ, Pindborg JJ. The limitations of exfoliative cytology for the detection of epithelial atypia in oral leukoplakias. *Br J Cancer.* 1971 Mar;25(1):21-4.
25. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc.* 1999 Oct;130(10):1445-57.
26. Remmerbach TW, Weidenbach H, Pomjanski N, Knops K, Mathes S, Hemprich A, Böcking A. Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer. *Anal Cell Pathol.* 2001;22(4):211-21.
27. Remmerbach TW, Weidenbach H, Müller C, Hemprich A, Pomjanski N, Buckstegge B, Böcking A. Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity. *Anal Cell Pathol.* 2003;25(3):139-46.
28. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol.* 2004 Sep;40(8):824-8.
29. Poate TW, Buchanan JA, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR et al. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncol.* 2004 Sep;40(8):829-34.
30. Maraki D, Becker J, Boecking A. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2004 Aug;33(7):398-404.
31. Hayama FH, Motta AC, Silva Ade P, Migliari DA. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Mar-Apr;10(2):115-22.
32. Brunotto M, Zárata AM, Cismondi A, Fernández Mdel C, Noher de Halac RI. Valuation of exfoliative cytology as prediction factor in oral mucosa lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Jul 1;10 Suppl 2:E92-102.
33. Maraki D, Yalcinkaya S, Pomjanski N, Megahed M, Boecking A, Becker J. Cytologic and DNA-cytometric examination of oral lesions in lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2006 Apr;35(4):227-32.

34. Driemel O, Dahse R, Hakim SG, Tsioutsias T, Pistner H, Reichert TE, Kosmehl H. Laminin-5 immunocytochemistry: a new tool for identifying dysplastic cells in oral brush biopsies. *Cytopathology*. 2007 Dec;18(6):348-55.
35. Driemel O, Dahse R, Berndt A, Pistner H, Hakim SG, Zardi L, Reichert TE, Kosmehl H. High-molecular tenascin-C as an indicator of atypical cells in oral brush biopsies. *Clin Oral Investig*. 2007 Mar;11(1):93-9.
36. Navone R, Burlo P, Pich A, Pentenero M, Broccoletti R, Marsico A, Gandolfo S. The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Cytopathology*. 2007 Dec;18(6):356-60.
37. Mehrotra R, Gupta A, Singh M, Ibrahim R. Utility of toluidine blue staining and brush biopsy in precancerous and cancerous oral lesions. *Acta Cytol*. 2007 Sep-Oct;51(5):788-94.
38. Mehrotra R, Singh MK, Pandya S, Singh M. The use of an oral brush biopsy without computer-assisted analysis in the evaluation of oral lesions: a study of 94 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Aug;106(2):246-53.
39. Hohlweg-Majert B, Deppe H, Metzger MC, Schumm S, Hoefler H, Kesting MR et al. Sensitivity and specificity of oral brush biopsy. *Cancer Invest*. 2009 Mar;27(3):293-7.
40. Remmerbach TW, Meyer-Ebrecht D, Aach T, Würflinger T, Bell AA, Schneider TE, Nietzke N, Frerich B, Böcking A. Toward a multimodal cell analysis of brush biopsies for the early detection of oral cancer. *Cancer*. 2009 Jun 25;117(3):228-35.
41. Rajput DV, Tupkari JV. Early detection of oral cancer: PAP and AgNOR staining in brush biopsies. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2010 Jul;14(2):52-8.
42. Delavarian Z, Mohtasham N, Mosannen-Mozafari P, Pakfetrat A, Shakeri MT, Ghafoorian-Maddah R. Evaluation of the diagnostic value of a Modified Liquid-Based Cytology using OralCDx Brush in early detection of oral potentially malignant lesions and oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep 1;15(5):e671-6.
43. Güneri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandı A, Boyacioglu H. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Feb;40(2):155-61.
44. Mehrotra R, Gupta DK. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol*. 2011 Jul 28;3:33.
45. Babshet M, Nandimath K, Pervatkar S, Naikmasur V. Efficacy of oral brush cytology in the evaluation of the oral premalignant and malignant lesions. *J Cytol*. 2011 Oct;28(4):165-72.
46. Koch FP, Kunkel M, Biesterfeld S, Wagner W. Diagnostic efficiency of differentiating small cancerous and precancerous lesions using mucosal brush smears of the oral cavity--a prospective and blinded study. *Clin Oral Investig*. 2011 Oct;15(5):763-9.
47. Seijas-Naya F, García-Carnicero T, Gándara-Vila P, Couso-Folgueiras E, Pérez-Sayáns M, Gándara-Vila R et al. Applications of OralCDx® methodology in the diagnosis of oral leukoplakia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan 1;17(1):e5-9.
48. Pérez-Sayáns M, Reboiras-López MD, Gayoso-Diz P, Seijas-Naya F, Antúnez-López JR, Gándara-Rey JM, García-García A. Non-computer-assisted liquid-based cytology for diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Biotech Histochem*. 2012 Jan;87(1):59-65.
49. Rahman F, Tippu SR, Khandelwal S, Girish KL, Manjunath BC, Bhargava A. A study to evaluate the efficacy of toluidine blue and cytology in detecting oral cancer and dysplastic lesions. *Quintessence Int*. 2012 Jan;43(1):51-9.
50. Ng SP, Mann IS, Zed C, Doudkine A, Matisic J. The use of quantitative cytology in identifying high-risk oral lesions in community practice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Sep;114(3):358-64.

51. Kämmerer PW, Koch FP, Santoro M, Babaryka G, Biesterfeld S, Brieger J, Kunkel M. Prospective, blinded comparison of cytology and DNA-image cytometry of brush biopsies for early detection of oral malignancy. *Oral Oncol.* 2013 May;49(5):420-6.
52. Fontes KB, Cunha KS, Rodrigues FR, Silva LE, Dias EP. Concordance between cytopathology and incisional biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Braz Oral Res.* 2013 Mar-Apr;27(2):122-7.
53. Gupta S, Shah JS, Parikh S, Limbdiwala P, Goel S. Clinical correlative study on early detection of oral cancer and precancerous lesions by modified oral brush biopsy and cytology followed by histopathology. *J Cancer Res Ther.* 2014 Apr-Jun;10(2):232-8.
54. Ma JM, Zhou TJ, Wang R, Shan J, Wu YN, Song XL, Gu N, Fan Y. Brush biopsy with DNA-image cytometry: a useful and noninvasive method for monitoring malignant transformation of potentially malignant oral disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Dec;271(12):3291-5.
55. Trakroo A, Sunil MK, Trivedi A, Garg R, Kulkarni A, Arora S. Efficacy of Oral Brush Biopsy without Computer-Assisted Analysis in Oral Premalignant and Malignant Lesions: A Study. *J Int Oral Health.* 2015 Mar;7(3):33-8.
56. Kaur M, Handa U, Mohan H, Dass A. Evaluation of brush cytology and DNA image cytometry for the detection of cancer of the oral cavity. *Diagn Cytopathol.* 2016 Mar;44(3):201-5.
57. Nanayakkara PG, Dissanayaka WL, Nanayakkara BG, Amaratunga EA, Tilakaratne WM. Comparison of spatula and cytobrush cytological techniques in early detection of oral malignant and premalignant lesions: a prospective and blinded study. *J Oral Pathol Med.* 2016 Apr;45(4):268-74.
58. Noda Y, Kondo Y, Sakai M, Sato S, Kishino M. Galectin-1 is a useful marker for detecting neoplastic squamous cells in oral cytology smears. *Hum Pathol.* 2016 Jun;52:101-9.
59. He Q, Chen Z, Cabay RJ, Zhang L, Luan X, Chen D et al. MicroRNA-21 and microRNA-375 from oral cytology as biomarkers for oral tongue cancer detection. *Oral Oncol.* 2016 Jun;57:15-20.
60. Remmerbach TW, Pomjanski N, Bauer U, Neumann H. Liquid-based versus conventional cytology of oral brush biopsies: a split-sample pilot study. *Clin Oral Investig.* 2017 Nov;21(8):2493-2498.
61. Jajodia E, Raphael V, Shunyu NB, Ralte S, Pala S, Jitani AK. Brush Cytology and AgNOR in the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Acta Cytol.* 2017;61(1):62-70.
62. Skandarajah A, Sunny SP, Gурpur P, Reber CD, D'Ambrosio MV, Raghavan N et al. Mobile microscopy as a screening tool for oral cancer in India: A pilot study. *PLoS One.* 2017 Nov 27;12(11):e0188440.
63. Goodson ML, Smith DR, Thomson PJ. Efficacy of oral brush biopsy in potentially malignant disorder management. *J Oral Pathol Med.* 2017 Nov;46(10):896-901.
64. Kujan O, Alsarraf A, Farah CS. Liquid-based oral brush cytology in the diagnosis of oral leukoplakia using a modified Bethesda Cytology system. *J Oral Pathol Med.* 2018 Oct;47(9):887-894.
65. Liu Y, Gao Y, Chen XJ, Hua H. DNA cytometry of exfoliated cells in the diagnosis of oral potential malignant disorders. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019 Feb 18;51(1):16-20.
66. Deuerling L, Gaida K, Neumann H, Remmerbach TW. Evaluation of the Accuracy of Liquid-Based Oral Brush Cytology in Screening for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2019 Nov 18;11(11):1813.
67. Adhya AK, Kar M, Mohanty R. Touch Imprint Cytology: A Rapid and Accurate Method for Diagnosis of Oral Cancer. *Acta Cytol.* 2019;63(5):411-416.

68. Gaida K, Deuerling L, Neumann H, Remmerbach TW. Comparison between two cell collecting methods for liquid-based brush biopsies: a consecutive and retrospective study. *BMC Oral Health*. 2021 Apr 16;21(1):195.
69. Kujan O, Idrees M, Anand N, Soh B, Wong E, Farah CS. Efficacy of oral brush cytology cell block immunocytochemistry in the diagnosis of oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2021 May;50(5):451-458.
70. Neumann FW, Neumann H, Spieth S, Remmerbach TW. Retrospective evaluation of the oral brush biopsy in daily dental routine - an effective way of early cancer detection. *Clin Oral Investig*. 2022 Nov;26(11):6653-6659.
71. Bechstedt N, Pomjanski N, Schramm M, Remmerbach TW. Evaluation of Static DNA Ploidy Analysis Using Conventional Brush Biopsy-Based Cytology Samples as an Adjuvant Diagnostic Tool for the Detection of a Malignant Transformation in Potentially Oral Malignant Diseases: A Prospective Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 26;14(23):5828.
72. Idrees M, Farah CS, Sloan P, Kujan O. Oral brush biopsy using liquid-based cytology is a reliable tool for oral cancer screening: A cost-utility analysis: Oral brush biopsy for oral cancer screening. *Cancer Cytopathol*. 2022 Sep;130(9):740-748.
73. Kokubun K, Nakajima K, Yamamoto K, Akashi Y, Matsuzaka K. Evaluation of oral brush liquid-based cytology for oral squamous cell carcinoma: a comparative study of cytological and histological diagnoses at a single center. *BMC Oral Health*. 2023 Mar 11;23(1):145.
74. Dolens Eda S, Nakai FV, Santos Parizi JL, Alborghetti Nai G. Cytopathology: a useful technique for diagnosing oral lesions?: a systematic literature review. *Diagn Cytopathol*. 2013 Jun;41(6):505-14.
75. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, Ogden GR, Warnakulasuriya S, Scully C. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 29;2015(5):CD010276.
76. Ye X, Zhang J, Tan Y, Chen G, Zhou G. Meta-analysis of two computer-assisted screening methods for diagnosing oral precancer and cancer. *Oral Oncol*. 2015 Nov;51(11):966-975.
77. Seoane J.M., González-Mosquera A., Velo-Noya J. La biopsia oral en el contexto del precáncer y del cáncer oral. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2008 Feb [citado 2024 Mayo 10];24(1):89-96. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100009&lng=es.
78. Juárez-Cedillo T, Sánchez-García S, Mould-Quevedo JF, García-Peña C, Gallo JJ, Wagner FA, Vargas-Alarcón G. Cost-effective analysis of genotyping using oral cells in the geriatric population. *Genet Mol Res*. 2010 Sep 21;9(3):1886-95.

ANEXOS

A. Lista de comprobación PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	3
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	7-10
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	10
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	11
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	11
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	11
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	11
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	12
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	12
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	12-13
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	13
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	12
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	27
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	14
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	17-23
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	24-25
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	Anexo B
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	30-31
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	24-25
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	25-31
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	32
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	34

B. Diagramas de bosque con la precisión de las pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad e intervalo de confianza del 95%) de los diferentes subgrupos.

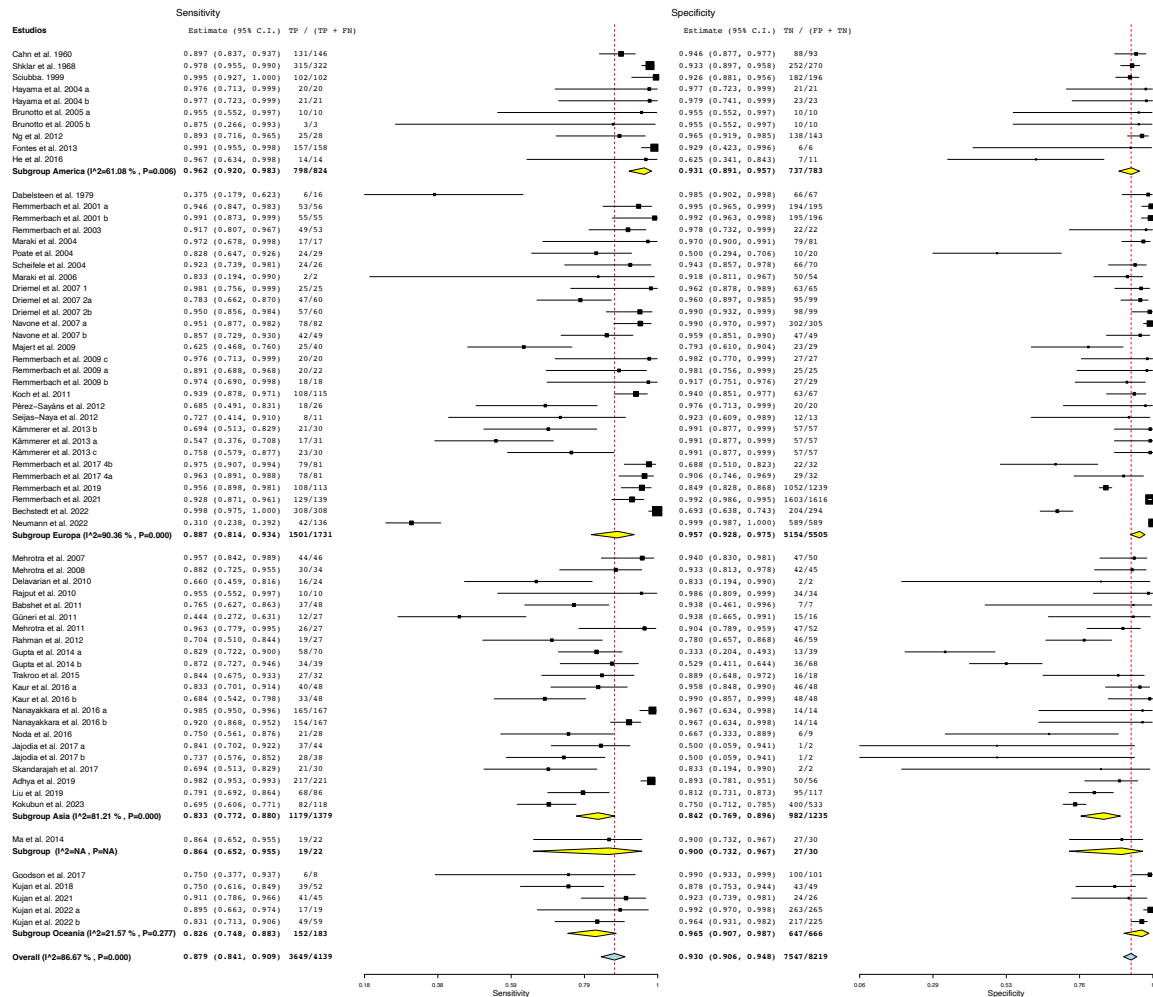


Figura B.1. Diagrama de bosque con la precisión de la citología exfoliativa en cada continente.

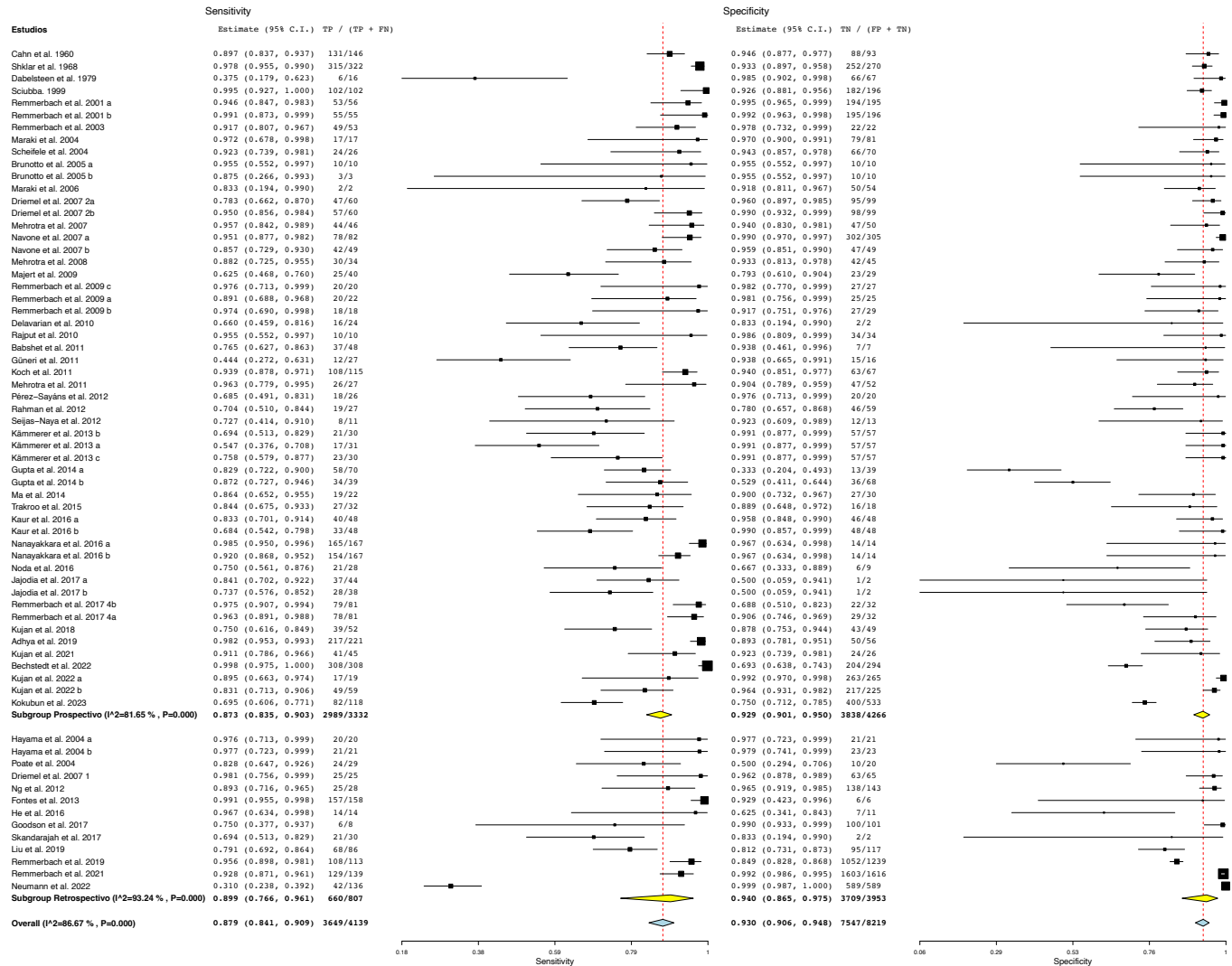


Figura B.2. Diagrama de bosque con la precisión de la citología exfoliativa según el tipo de estudio (prospectivo o retrospectivo).

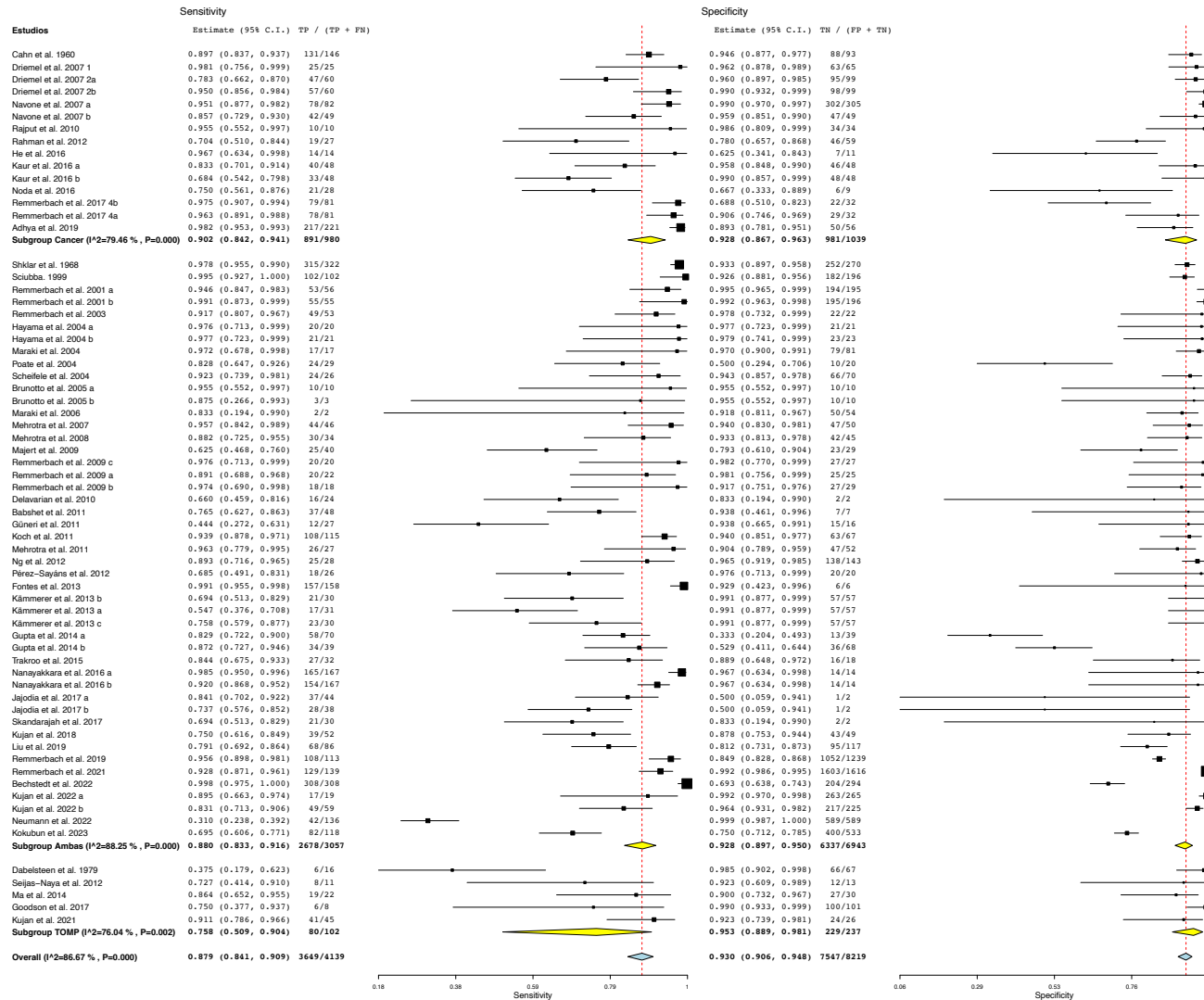


Figura B.3. Diagrama de bosque con la precisión de la citología exfoliativa de cada lesión (COCE y/o TOPM).

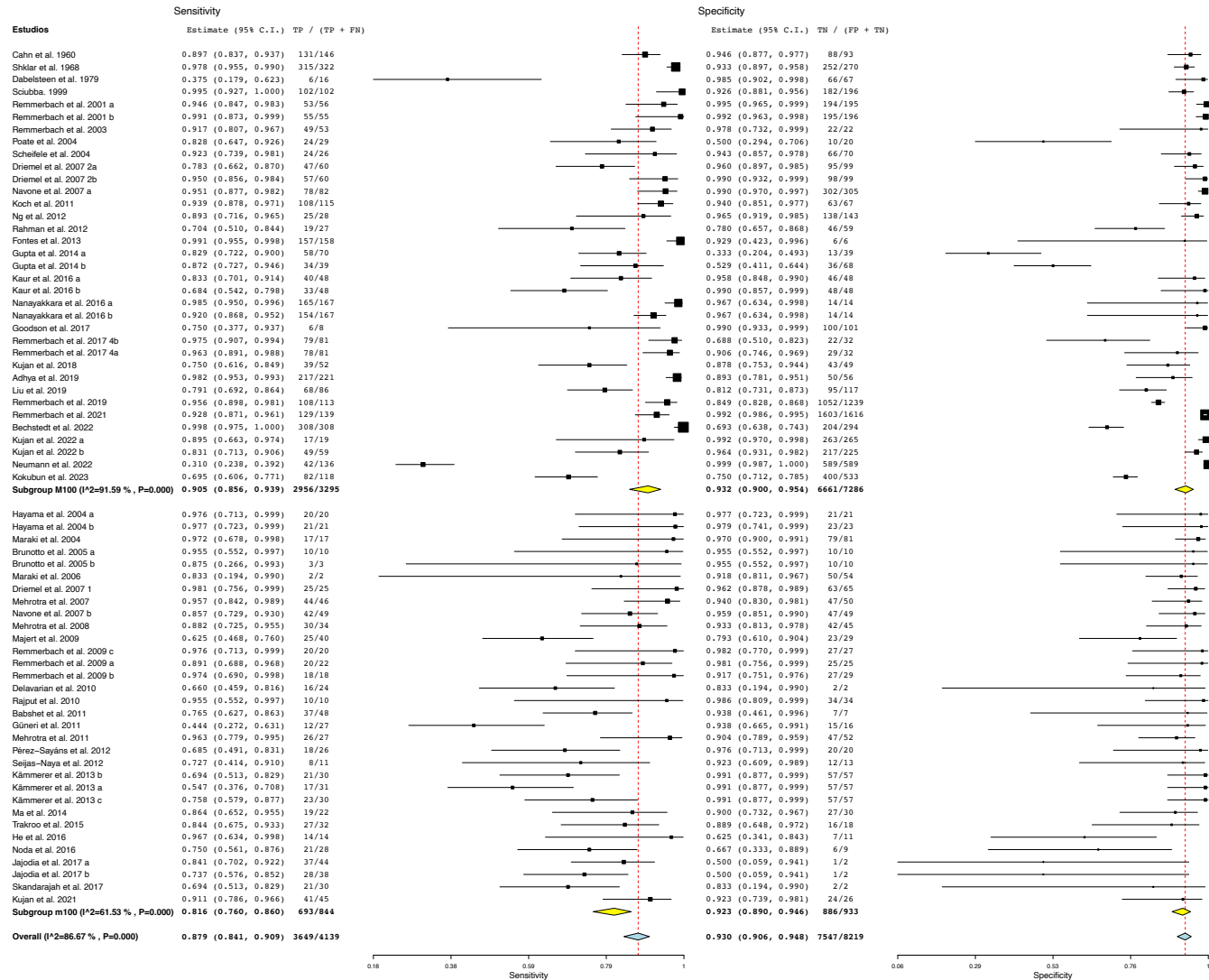


Figura B.4. Diagrama de bosque con la precisión de la citología exfoliativa para el subgrupo de > o < 100 muestras.

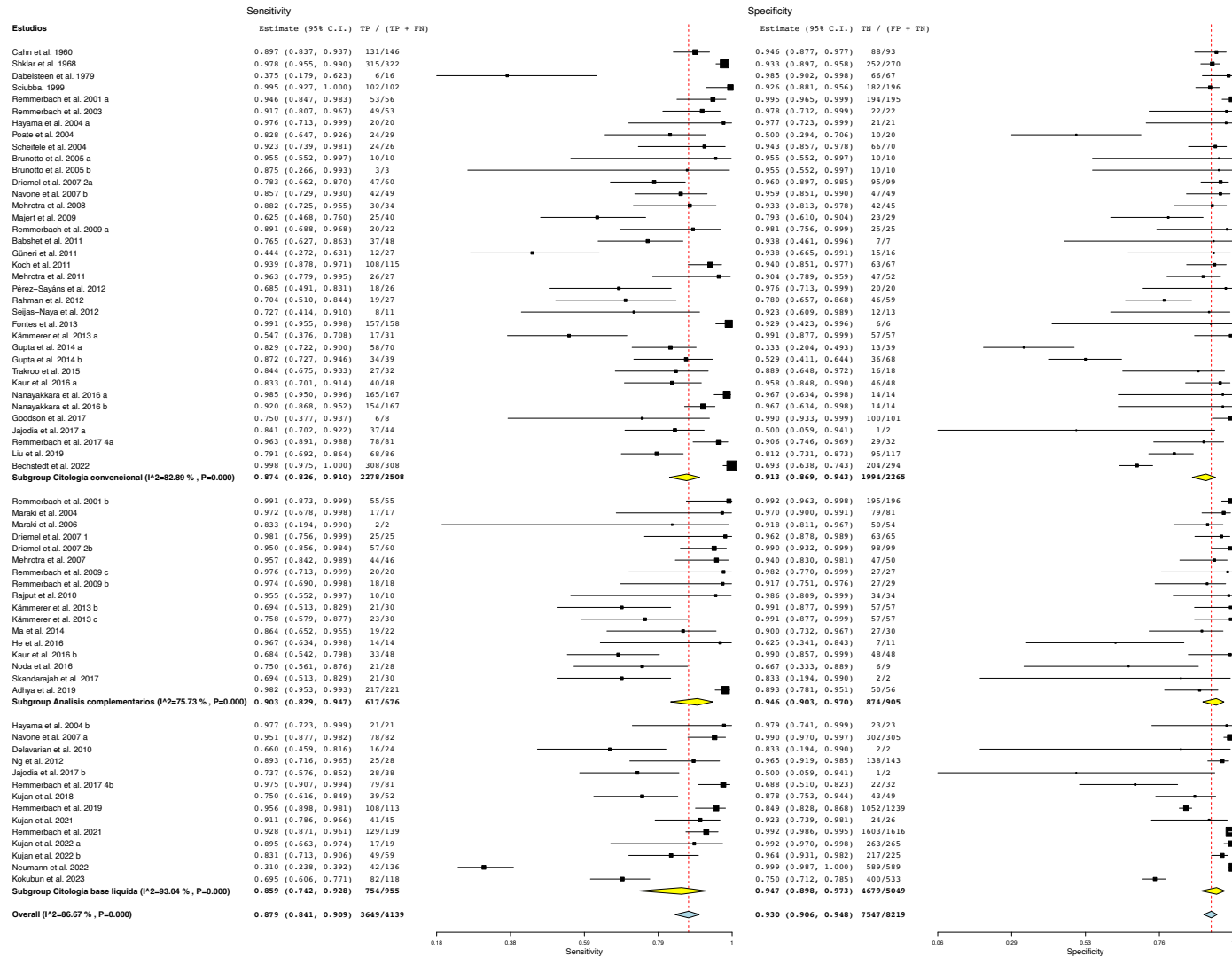


Figura B.5. Diagrama de bosque con la precisión de las diferentes técnicas citológicas (convencional, en base líquida o con análisis complementarios).

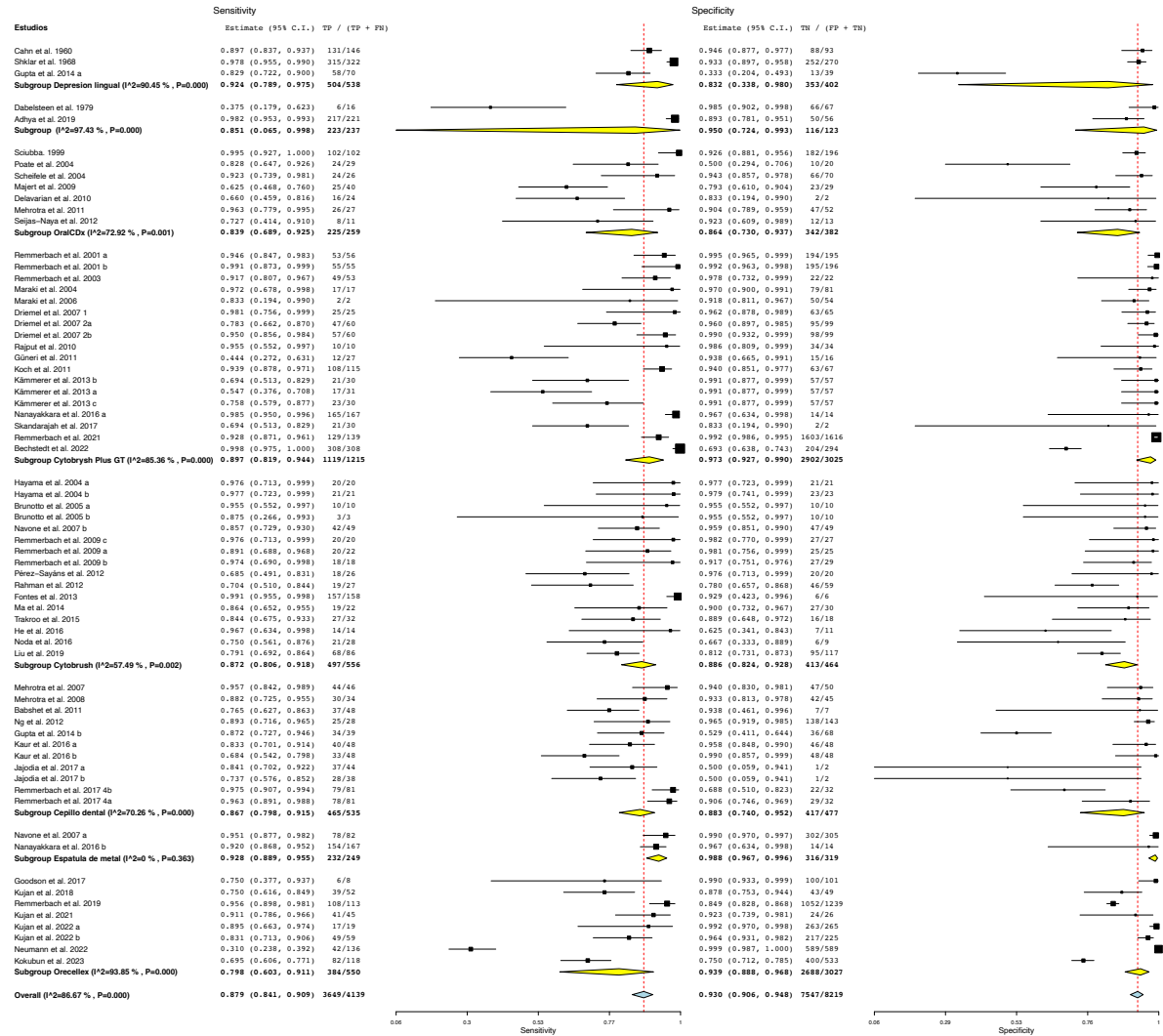


Figura B.6. Diagrama de bosque con la precisión de la citología exfoliativa de los diferentes instrumentos utilizados para la toma de muestras.

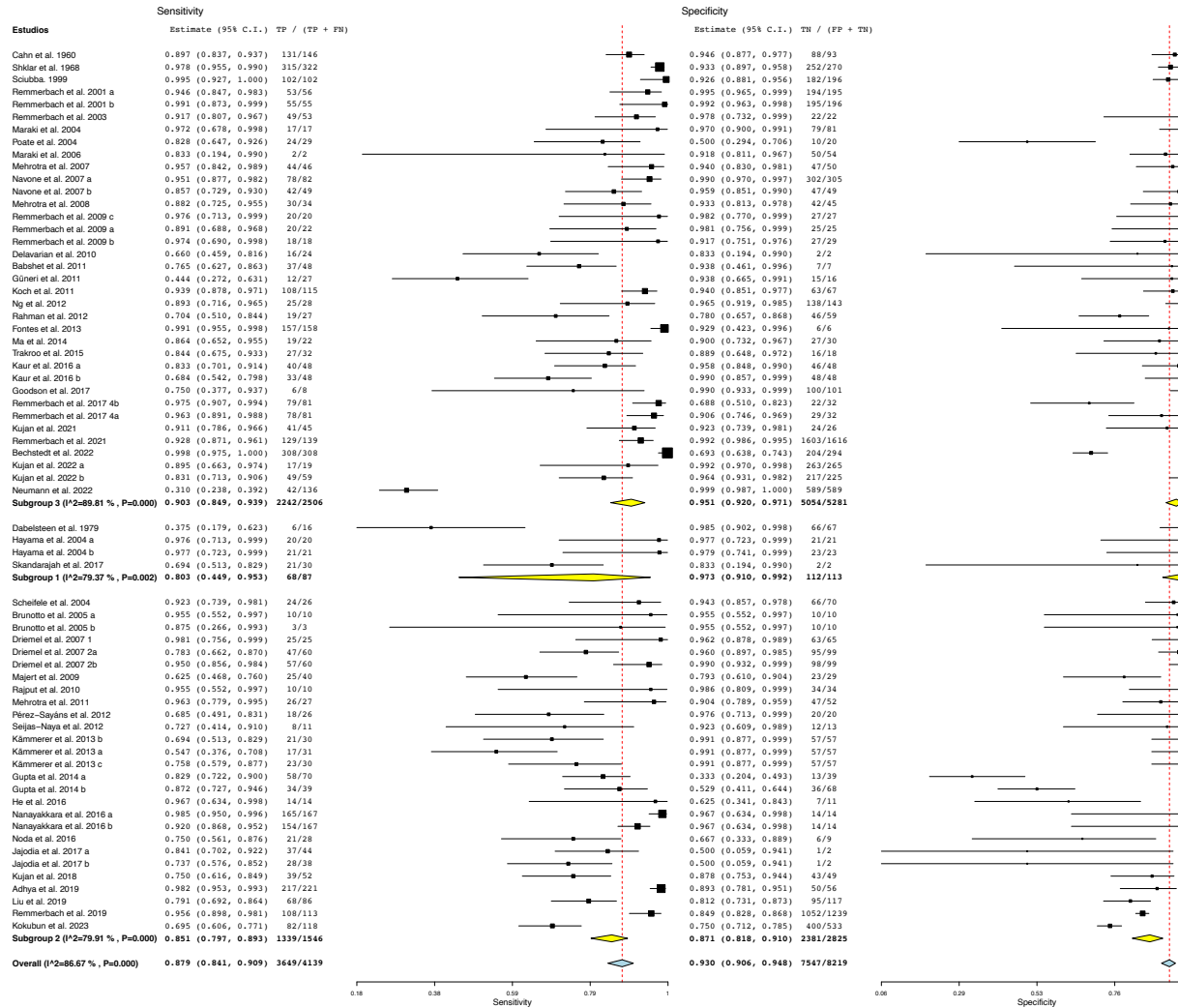


Figura B.7. Diagrama de bosque con la precisión de la citología exfoliativa según la calidad de los estudios determinada con QUADAS-2.

