Revisión sistemática sobre la efectividad de la Patología Digital como herramienta de diagnóstico asistencial en anatomía patológica y citopatología

Systematic review about effectiveness of Digital Pathology as a diagnostic tool for pathology and cytopathology

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETS-ISCIII
INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
Instituto de Salud Carlos III
AIAQS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Revisión sistemática sobre la efectividad de la Patología Digital como herramienta de diagnóstico asistencial en anatomía patológica y citopatología

Systematic review about effectiveness of Digital Pathology as a diagnostic tool for pathology and cytopathology

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETS-ISCIII

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

GOBIERNO DE ESPAÑA

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Instituto de Salud Carlos III

AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Revisión sistemática sobre la efectividad de la Patología Digital como herramienta de diagnóstico asistencial en anatomía patológica y citopatología. Carmona, M. García-Carpintero, E. Palma Ruiz, M. Revisión sistemática sobre la efectividad de la Patología Digital como herramienta de diagnóstico asistencial en anatomía patológica y citopatología – Madrid: Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III – xxx p.; (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad,. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

1. Patología digital 2. Telepatología 3. Citología 4. Anatomía patológica

1 archivo pdf;— (Informes, Estudios e Investigación)

Instituto de Salud Carlos III
Palabras clave: Patología digital; Citopatología digital; Revisión sistemática; Efectividad; Seguridad
Keywords: Digital pathology ; Digital cytopathology; Systematic review; Effectiveness; Security

Autores: Carmona, M. García-Carpintero, E. Palma Ruiz, M

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de 2021 de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Revisión Externa

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, agradece a los Doctores **Jordi Temprana Salvador y Marcial García Rojo de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP),** su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Para citar este informe:

Carmona, M. García-Carpintero, E. Palma Ruiz, M. Revisión sistemática sobre la efectividad de la Patología Digital como herramienta de diagnóstico asistencial en anatomía patológica y citopatología. Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III; 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información editorial:

ISCIII

NIPO pdf : 834220294

NIPO epub: 834220289

MS

NIPO pdf: 133-22-135-5

NIPO Epub: 133-22-134-X

Edita:

Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII.

Índice

RESUMEN **11**

Introducción 11

Metodología 12

Resultados 13

Conclusiones 13

SUMMARY **15**

Introduction 15

Methodology 16

Results 16

Conclusions 17

1. INTRODUCCIÓN **19**

1.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología 19

1.2. Descripción de la tecnología 20

1.2.1 Los sistemas de patología digital 21

1.2.1.1 Escáner 22

1.2.1.2 Sistema de almacenamiento 25

1.2.1.3 Sistema de visualización 26

1.2.2 Regulación 30

1.2.3 Ventajas y desafíos 31

1.3. Situación actual 35

2. JUSTIFICACIÓN **40**

3. OBJETIVOS **41**

3.1. Objetivo general 41

3.2. Objetivos específicos 41

3.3. Preguntas de investigación 41
4. METODOLOGÍA 42
4.1. Criterios de selección de estudios 42
4.2. Criterios de exclusión. 43
4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda 43
4.4. Proceso de selección de estudios 44
4.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo 45
4.6. Extracción de datos 45
4.7. Síntesis de los datos 46
5. RESULTADOS 47
5.1. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 48
5.1.1 Evaluación de la calidad de RS 48
5.1.2 Evaluación de la calidad de estudios individuales 50
5.2. Descripción de las revisiones sistemáticas 51
5.2.1 Descripción RS de Azam y cols. 51
5.2.2 Descripción RS de Damaceno y cols. 53
5.2.3 Descripción RS de Dietz y cols. 54
5.2.4 Descripción RS de Girolami y cols. 55
5.3. Descripción de los estudios individuales 57
5.3.1 Estudio de Alassiri y cols. 57
5.3.2 Estudio de Borowski y cols 58
5.3.3 Estudio de Hanna y cols 59
5.3.4 Estudio de Kong y cols. 61
5.3.5 Estudio de Retamero y cols. 62
5.4. Efectividad 64
5.5. Seguridad 65

5.6. Análisis de los aspectos organizativos, éticos y legales 65
5.7. Necesidades de investigación 67
6. DISCUSIÓN 68
7. CONCLUSIONES 72
8. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES, COLABORADORES Y REVISORES EXTERNOS 73
9. REFERENCIAS 75
10. ANEXOS 83
ANEXO 1. Estrategias de búsqueda 83
ANEXO 2. Estudios excluidos 90
ANEXO 3. Tabla de extracción de datos de estudios individuales 94
ANEXO 4. Extracción datos de revisiones sistemáticas 96

Índice de tablas

Tabla 1. Sistemas de escaneado de preparaciones digitales completas, según su capacidad de escaneado. 23
Tabla 2. Características de los visores de preparaciones digitales comerciales y de código abierto. 28
Tabla 3. Ejemplos de softwares de visualización de preparaciones digitales. . 29
Tabla 4. Ventajas y desventajas de la patología digital. 33
Tabla 5. Criterios de inclusión. 42
Tabla 6. Dimensiones evaluadas en AMSTAR-2. 48
Tabla 7. Resultados AMSTAR-2 de las RS incluidas. 49
Tabla 8. Resultados de evaluación de sesgos con la herramienta QUADAS-2. 51
Tabla 9. Resultados de concordancia intraobservador del estudio de Alassiri y cols. 57
Tabla 10. Resultados del estudio de Borowski y cols. 59
Tabla 11. Resultados de concordancia intraobservador del estudio de Hanna y cols. 61
Tabla 12. Resultados del estudio de Kong y cols. 62
Tabla 13. Resultados del estudio de Retamero y cols. 64
Tabla 14. Resumen de resultados de concordancia. 64
Tabla 15. Discordancias mayores de los estudios incluidos. 65

Índice de figuras

Figura 1. Descripción general de un sistema de patología digital. 21

Figura 2. Alimentación, enfoque y visualización de un sistema de patología digital 24

Figura 3. Diagrama de flujo del cribado de estudios 47

Figura 4. Protocolo de adjudicación de casos. 58

Siglas y acrónimos

AP	Anatomía patológica/ Anatomic pathology
CAP	College of American Pathologists
CE-IVD	Marcado CE de productos de diagnóstico in vitro
DO	Diagnóstico original
DP	Digital Pathology
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EUS-PAAF	Punción aspiración con aguja fina guiada por ecografía
FISH	Hibridación fluorescente *in situ*
HE	Hematoxilina-eosina (tinción)
IA	Inteligencia artificial
IHQ	Inmunohistoquímica
LIS	Sistema de información de laboratorio
LM	Light microscope
ML	Machine Learning (aprendizaje automático)
MO	Microscopio óptico
PD	Patología digital
PrD	Preparaciones digitales
RS	Revisión sistemática
SIAP	Sistemas de Información de Anatomía Patológica
TIC	Tecnologías de la información y la comunicación
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WSI	Whole Slide Images (Preparaciones digitales)

Resumen

Introducción

La Anatomía Patológica (AP) se encarga del diagnóstico de las enfermedades, en base a la integración de las características morfológicas y moleculares en muestras tisulares (biopsias) y citológicas, ayuda a dilucidar la patogenia de las enfermedades y a determinar su clasificación. Este informe se centra en la patología digital (PD) como el establecimiento de un diagnóstico anatomopatológico a través de imágenes digitales de preparaciones histológicas y citológicas.

Los preparaciones histológicas y citológicas ("preparaciones" o "laminillas") son muestras de tejido o de citologías fijadas y teñidas en un portaobjetos de vidrio, con un sistema de cubreobjetos (vidrio, película o gel) que permite su examen microscópico y su conservación a largo plazo.

Los sistemas de imagen de PD se basan en preparaciones digitales (PrD), que son imágenes microscópicas digitalizadas del total de la muestra (en inglés, "Whole Slide Images", WSI) disponible en las preparaciones. Estos sistemas constan de escáneres de alta resolución, servidores de almacenamiento y estaciones de trabajo para visualizar las PrD y emitir el diagnóstico.

Actualmente, no hay muchos departamentos o servicios de anatomía patológica en los hospitales de España que hayan implementado la PD íntegramente. Hay algunas experiencias destacables en patología quirúrgica y proyectos piloto en algunas Comunidades Autónomas.

El objetivo de presente informe es conocer la efectividad de las herramientas diagnósticas basadas en sistemas digitales de imagen microscópica, como práctica clínica en los servicios de anatomía patológica. Como objetivos secundarios se plantean:

- Analizar los grados de concordancia y discordancia de los diagnósticos realizados a través de PD en comparación con los realizados con microscopio convencional.

- Conocer las características principales de los casos de discordancias mayores en diagnóstico anatomopatológico digital.

- Analizar la carga de trabajo en un servicio con patología digital respecto a un servicio sin ella.

Se plantea como pregunta de investigación si el diagnóstico en anatomía patológica (incluyendo patología quirúrgica y citología) a través de sistemas de PD no es inferior en concordancia al diagnóstico con microscopio convencional.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática (RS) de la literatura científica disponible sobre eficacia y seguridad de la PD mediante digitalización completa de preparaciones histológicas y citológicas.

Se realizó la búsqueda de la literatura científica sobre eficacia, seguridad, y eficiencia en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline, Embase, PROSPERO, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Health Technology Assessment (HTA) Database y NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database) Centre for Reviews and Dissemination (CRD), INAHTA (The International Network of Agencies of Health Technology Assessment), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), AHRQ (Agency for Healthcare research and Quality), NICE (The National Institute for Health and Care excellence) y FDA (US Food and Drug Administration).

Se seleccionaron aquellos estudios con metodología de ensayo clínico aleatorizado (ECA) o RS que tuvieran resultados sobre eficacia y seguridad de la PD en el diagnóstico anatomopatológico en la práctica clínica.

Se realizaron tablas de resumen de los resultados de todos los estudios incluidos, recogiendo los valores de concordancia, discordancias menores y discordancias mayores. Se añadieron los datos relativos a la eficiencia de la herramienta diagnóstica de aquellos estudios que los incorporaban. Cuando fue posible, se realizó una estimación de la media ponderada con sus IC95% para las concordancias en el diagnóstico con ambas intervenciones (diagnóstico con microscopio convencional y diagnóstico digital).

Resultados

La RS llevada a cabo arrojó un resultado de 1.544 referencias a estudios, sin contar duplicados. De entre ellas, se seleccionó como fuente de partida una RS de 2020 que permitió restringir la búsqueda a aquellos estudios posteriores a la misma (Azam 2020). Cuando se aplicaron todos los criterios de cribado, se seleccionaron, 3 RS más y 5 estudios individuales.

Las características heterogéneas de los estudios incluidos y el tipo de variable de resultado encontrada en la mayoría de ellos, la concordancia del diagnóstico, no han permitido poder realizar un meta-análisis. No obstante, tal como realizan Azam y cols. en su RS, se ha llevado a cabo un cálculo de la media ponderada, teniendo en cuenta la cifra de concordancia diagnóstica y el tamaño de la muestra de la que se ha obtenido. Este cálculo resulta en una media de concordancia entre PD y microscopio de 96,17% en un total de 53.535 muestras (preparaciones histológicas y citológicas).

La seguridad de estos diagnósticos por PD es adecuada, al no encontrar discordancias diagnósticas mayores (implican diferencias en el tratamiento) de relevancia clínica en el total de estudios incluidos.

Conclusiones

- La patología digital es una técnica diagnóstica efectiva y segura en la práctica clínica.
- La concordancia con el diagnóstico con microscopio convencional supera el 95%
- Las discordancias mayores observadas son mínimas.
- La implantación de un sistema de PD en un servicio de anatomía patológica requiere de un entrenamiento y formación de los profesionales, patólogos y citotécnicos.
- Su implementación requiere de la adquisición de equipos y software de calidad que cumplan con las normativas vigentes en la Unión Europea.

- Cualquier sistema de PD debe integrarse con los sistemas de información de los servicios de salud, incluida la historia clínica electrónica.

- Se necesita un sistema de almacenamiento de imágenes integrado con los sistemas de información y que cumpla con la normativa vigente de protección de datos.

Summary

Introduction

Anatomic pathology (AP) is the diagnosis of diseases, based on the integration of morphological and molecular features in tissue (biopsies) and cytological samples, helping to elucidate the pathogenesis of diseases and to determine their classification. In this report, digital pathology (DP) concept is focused on the establishment of a pathological diagnosis through digital imaging of histological and cytological slides.

These slides are histological or cytological samples that are fixed and stained on a glass slide, using overslipping methods (glass, film or gels) that allow their microscopic examination and long-term storage.

DP imaging systems are based on digital slides that are microscopic digitised images of the whole specimen on a slide (Whole Slide Images: WSI). Digital Pathology systems include high-resolution scanners, storage servers and workstations to visualise the WSI and diagnosis elaboration.

Currently, there are not many pathology departments with a full implementation of DP services in Spanish hospitals, at least in surgical pathology. However, there are some outstanding experiences and pilot projects in some Autonomous Communities.

The aim of this report is to know the effectiveness of diagnostic tools based on digital systems of microscopic images as a routine practice in anatomic pathology departments. Secondary objectives are as follows:

- To analyse the degrees of concordance and discordance of diagnoses made using DP compared to those made using conventional microscopy.
- To find out the main characteristics of cases of major discordance in digital pathology diagnosis.
- To analyse the workload in a department with digital pathology compared to a department without it.

The research question is whether diagnosis in histopathology and cytopathology using DP systems is not inferior to diagnosis using conventional microscopy.

Methodology

A systematic review of the available scientific literature on the efficacy and safety of DP by complete digitisation of histological and cytological slides was carried out.

The scientific literature on efficacy, safety and efficiency was searched in the following electronic databases: Medline, Embase, PROSPERO, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Health Technology Assessment (HTA) Database and NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database) Centre for Reviews and Dissemination (CRD), INAHTA (The International Network of Agencies of Health Technology Assessment), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), AHRQ (Agency for Healthcare research and Quality), NICE (The National Institute for Health and Care excellence) and FDA (US Food and Drug Administration).

We selected those studies with randomised clinical trial (RCT) or systematic reviews (SR) methodology that had results on the efficacy and safety of DP in pathology diagnosis in clinical practice.

Summary tables were made of the results of all the included studies, containing concordance values, minor discordances and major discordances. Data on the efficiency of the diagnostic tool were added for those studies that included them. Where possible, an estimate of the weighted mean with its 95%CI was made for the diagnostic concordances with both interventions (conventional microscopic diagnosis and digital diagnosis).

Results

The SR carried out produced a result of 1,544 references to studies, not counting duplicates. From these, a SR from 2020 was selected as the starting source, which allowed us to restrict the search to those studies sub-

sequent to it (Azam 2020). When all screening criteria were applied, three more SRs and five individual studies were selected.

The heterogeneous characteristics of the included studies and the type of outcome variable found in most of them, diagnostic concordance, did not allow us to perform a meta-analysis. However, as performed by Azam et al. in their SR, a weighted mean calculation has been carried out, taking into account the diagnostic concordance data and the size of the sample from which it was obtained. This calculation results in a mean concordance between DP and microscopy of 96.17% in a total of 53,535 samples (histology and cytology slides).

The safety of these DP diagnoses is adequate as no major diagnostic discordances (implying differences in treatment) of clinical relevance were found in the total number of studies included.

Conclusions

- Digital pathology is an effective and safe diagnostic technique in clinical practice.
- Concordance with conventional microscopic diagnosis exceeds 95%.
- Major discordances observed are minimal.
- The implementation of a DP system in an anatomical pathology department requires training and education of professionals, pathologists and cytotechnicians.
- Its implementation requires the acquisition of quality equipment and software that complies with current EU regulations.
- Any DP system must be integrated with health service information systems, including the electronic medical record.
- An image storage system that is integrated with information systems and complies with data protection regulations is needed.

1. Introducción

1.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

La Anatomía Patológica (AP) es la especialidad médica que estudia las causas de la enfermedad y de los cambios asociados a nivel celular, tisular y orgánico, que son responsables de los signos y síntomas que presentan los pacientes. La AP se encarga del diagnóstico de las enfermedades, en base a la integración de las características morfológicas y moleculares en muestras tisulares (biopsias) y citológicas, ayuda a dilucidar la patogenia de las enfermedades y a determinar su clasificación (1,2).

La complejidad de la AP se ha incrementado en las últimas décadas, dada la necesidad de examinar tejidos en situaciones de tratamientos especiales, analizar biomarcadores de manera objetiva, realizar informes pormenorizados, compartir ciertas imágenes con otros patólogos en casos de difícil interpretación, y finalmente analizar una elevada cantidad de datos morfológicos y moleculares para un mejor diagnóstico. Para desarrollar estas funciones, es imprescindible el uso de Sistemas de Información de Anatomía Patológica (SIAP), el impulso de la trazabilidad de muestras, y la incorporación de la Patología Digital (principalmente, de la imagen digital microscópica) (PD) (3).

El término "patología digital" fue introducido por primera vez en 1986 por Weinstein (4). La PD se definió, inicialmente, como un diagnóstico de AP transmitido a distancia, basado en imágenes digitales de preparaciones micro y macroscópicas, datos clínicos e información sobre casos, que se envían a un patólogo a través de un enlace de datos. Este sistema permite tanto la transferencia de imágenes como las grabaciones de vídeo en directo. La PD, hoy día, comprende el uso integrado de las TIC para ayudar en la creación y el intercambio de información, incluidos datos e imágenes, y para respaldar el complejo flujo de trabajo, desde la recepción del material de estudio hasta la presentación de los resultados finales. Para estos fines, la PD requiere del desarrollo de una infraestructura que permita la colaboración entre diferentes servicios de patología o sistemas de salud con el fin de que todos los especialistas involucrados compartan los datos de AP (5).

La PD incluye la digitalización completa de las imágenes de los portaobjetos de muestras histológicas y citológicas, lo que implica la sustitución del microscopio convencional por un monitor y un ordenador, pero también requiere de otra serie de instrumentos y tecnologías que posibiliten una automatización completa del proceso de digitalización. Existen unas etapas necesarias en todo proceso de PD, como son: la elaboración de una petición electrónica estructurada, la correcta trazabilidad de las muestras, la producción de imágenes digitales desde los portaobjetos (digitalización propiamente dicha), la visualización de estas imágenes en monitores con resolución adecuada, la realización del informe y la gestión del almacenamiento y envío de las imágenes (6). Es por eso que en PD no se busca únicamente una solución básica de teleconsulta, sino un procedimiento mucho más complejo que permite mejorar la calidad y la eficiencia del trabajo diario de patólogo, sin la necesidad de utilizar el microscopio convencional. Para desarrollar estas funciones, es imprescindible disponer de un SIAP interoperable que permita tanto la correcta implementación de sistemas de trazabilidad de muestras, como la incorporación de la imagen digital microscópica (preparaciones digitales: PrD).

Además, la reciente crisis sanitaria por la epidemia por COVID-19 ha puesto de relieve la necesidad de implementar las tecnologías y sistemas que faciliten el desempeño del teletrabajo, en distintos ámbitos, incluyendo la AP.

1.2. Descripción de la tecnología

En los últimos años han surgido en el mercado los escáneres de preparaciones (portaobjetos de vidrio que contienen tejido o material citológico, recubiertos por un cubreobjetos), para generar PrD. Esto ha liberado al patólogo del uso del microscopio. Con esta tecnología, el examen de PrD se puede realizar de diversas formas (7):

1. Estación de trabajo específica: Generalmente, se configura con dos monitores y se usa, principalmente, para informar en hospitales. La preparación digital se muestra en un visor específico en uno de los monitores y el usuario puede navegar y cambiar el aumento para definir la lesión y su naturaleza, a menudo usando dispositivos específicos (trackballs, joysticks o similares), y un segundo monitor se utiliza para trabajar con el SIAP, o para escribir el informe de patología. En algunas configuraciones, se añade un tercer monitor para interactuar con otros usuarios mediante videoconferencia. La ventaja de este enfoque es que existe

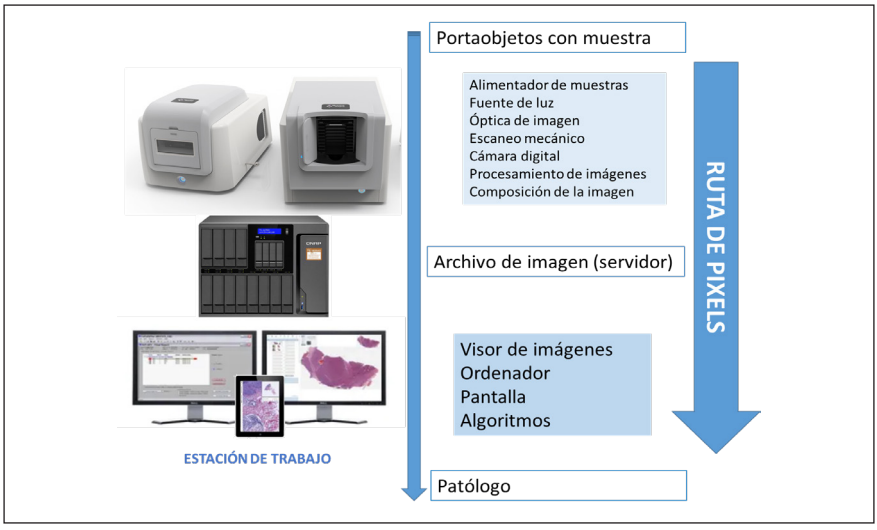
una integración total con el SIAP, así como una interacción completa con un colega o estudiante.

2. Teletrabajo: Informar biopsias o citologías desde casa. Las imágenes que se quieren revisar de PrD se envían y reciben progresivamente (no se envía el fichero completo, que es muy grande) a través de una conexión a Internet y se muestran en tiempo real en la pantalla de un consumidor de TV, conectada a un PC; se puede usar un ratón convencional para revisar la PrD, hacer zoom y hacer anotaciones; el patólogo observador no se siente aislado porque, mientras analiza el portaobjetos, puede interaccionar con otros a través de una de las plataformas de comunicación disponibles.

1.2.1 Los sistemas de patología digital

Después de la introducción de los primeros microscopios virtuales, hace más de 20 años, los sistemas de PD (sistemas WSI, en la literatura anglosajona) han avanzado en las sucesivas generaciones. Los avances se han caracterizado por mejoras graduales en múltiples funciones como la velocidad de escaneado, el rendimiento, la calidad y resolución de las imágenes, la capacidad de carga de las preparaciones en portaobjetos, la inclusión de funciones de telepatología y la capacidad de escaneado en el eje Z (8).

Figura 1. Descripción general de un sistema de patología digital.



(figura adaptada de Pantanowitz 2018 (8)).

Un sistema de PD incluye tres componentes integrados (Figura 1): el escáner que gestiona la adquisición de imágenes, el sistema de almacenamiento escalable y el sistema de visualización, que es una estación de trabajo que incluye de uno a varios monitores o con dispositivos portátiles. De acuerdo con las pautas publicadas por el Colegio Americano de Patólogos, para la validación clínica de un sistema de PD debe validarse el sistema completo y no cada componente por separado. Varios escáneres novedosos ofrecen un escaneo híbrido y un modo en vivo que permite ver las preparaciones en tiempo real mediante el control remoto de la función robótica de aumento, navegación y enfoque (8).

Componentes de un sistema de patología digital

1.2.1.1 Escáner

Las PrD se obtienen a partir de portaobjetos convencionales utilizando un escáner de preparaciones. Se trata de conseguir una imagen de calidad óptima, sin desenfoque ni otros artefactos, reproduciendo íntegramente las texturas y el contraste, para que se pueda establecer un diagnóstico en las mismas condiciones (o mejores), que con el método convencional con microscopio (9).

Los escáneres de preparaciones capturan imágenes de secciones de tejido, fotograma a fotograma (teselas) o de forma lineal. Las múltiples imágenes (teselas o líneas, respectivamente) se capturan y se ensamblan digitalmente para generar una imagen digital de todo el portaobjetos (10). Según la técnica de tinción empleada para obtener la preparación en AP, se habla de microscopía de campo claro, fluorescente o multiespectral. Existen escáneres para cada uno de estos tipos de microscopía. Algunos escáneres pueden acomodar más de una modalidad.

- La exploración de campo claro emula la microscopía de campo claro estándar y es el método más común y rentable. Las dos técnicas más habituales son hematoxilina-eosina (HE) e inmunohistoquímica (IHQ).

- La exploración fluorescente es similar a la microscopía fluorescente y se utiliza para digitalizar muestras con fluorescencia, sobre todo, inmunofluorescencia e hibridación fluorescente in situ (FISH). Los escáneres de fluorescencia disponibles hoy día capturan imágenes en teselas (10).

Hay varios elementos importantes del hardware que son parte integral de un escáner, estos incluyen componentes de alimentación/manejo de pre-

paraciones, enfoque, cámara digital y método de escaneo (11). El proceso de escaneo es crucial para la calidad de la imagen y su reproducibilidad. Hoy en día se dispone de varios modelos de escáneres, diferenciando entre sistemas de escaneo de alto volumen y de bajo volumen (Tabla 1) (5).

Tabla 1. Sistemas de escaneado de preparaciones digitales completas, según su capacidad de escaneado.

Volumen bajo (2 a 6 preparaciones)	Volumen medio (10 a 60 preparaciones)	Alto volumen (>100 preparaciones)
PreciPoint (M8)	Motic (EasyScan)	Huron (TissueScope LE120)
Objective Imaging (Glissando)	Hamamatsu (NanoZoomer S60)	OptraScan (OS-FCL)
Mikroscan (SL5)	3DHistech (Pannoramic MIDI)	Leica (Aperio AT2 y Aperio GT 450 DX)
Sakura (VisionTek M6)	Huron (TissueScope LE)	3DHistech (Pannoramic 250, Pannoramic SCAN II y Pannoramic 1000)
Leica (Aperio LV1 y Aperio CS2)	Philips (SG60)	Philips (UltraFastScanner y SG300)
Hamamatsu (NanoZoomer SQ)		Hamamatsu (NanoZoomer S210, S360 y S60)
Roche (Ventana DP 200)		Roche (Ventana DP200)
3DHistech (Pannoramic Desk II)		Olympus (VS200)
Huron (TissueScope PE)		
Motic (EasyScan)		
Grundium (Ocus)		
Philips (SG20)		

Fuente: Actualización de Pallua y cols. (5)

SISTEMA DE ALIMENTACIÓN

Los escáneres, generalmente, disponen de un sistema de alimentación de preparaciones, donde se cargan todas aquellas a escanear sin intervención manual. Es importante tener en cuenta la descripción en cuanto al número, tamaño y grosor de las preparaciones que admite, y saber si la preparación siempre se mantiene horizontal. La capacidad de carga de este sistema de ali-

mentación es una de las características más importantes a tener en cuenta, de ello dependerá el número de muestras que se escanearán de modo desatendido, que suele variar entre 10 y más de 100 preparaciones (9). También puede variar en el sistema de alimentación el tipo de módulo de carga que pueden ser cestillas, casetes o racks. En función de estas dos características variará el tiempo que se necesita para cargar el escáner (Figura 2).

Figura 2. Alimentación, enfoque y visualización de un sistema de patología digital

(Fuente: Leica BioSystems).

Los sistemas de alta capacidad normalmente funcionan con un brazo robótico que es el responsable de transferir las preparaciones de los cargadores a la platina. Este punto es habitualmente el que origina más errores, atascos e interrupciones en el flujo de trabajo del equipo. En estos casos, lo ideal es que el escáner obvie esa preparación sin interrumpir el flujo de trabajo general.

SISTEMA DE IDENTIFICACIÓN

Todo escáner de preparaciones debe disponer de un correcto sistema de identificación de los portaobjetos escaneados mediante códigos de barras uni- o, preferiblemente, bidimensionales. Estas identificaciones se imprimen en etiquetas adhesivas o mediante impresión directa en el cristal de

la preparación, sin elementos que sobresalgan susceptibles de engancharse en algún elemento robótico de manipulación dentro del escáner (12).

También disponen de un lector de códigos de barras, que permite asociar el identificador de la preparación con el paciente. Con ello, se mantiene una correcta trazabilidad de la muestra durante todo el proceso.

SISTEMA DE ENFOQUE

Los escáneres disponen de una platina robotizada, con capacidad de movimiento en los 3 ejes (X-Y-Z), o bien el movimiento se realiza en el objetivo manteniendo la platina fija.

Con este sistema, se consigue escanear toda la superficie de la preparación, enfocar y obtener imágenes, incluso en el eje Z (en inglés, "Z-stack", que consiste en capturar múltiples imágenes a distintos planos de enfoque). Hay escáneres que trabajan usando un número prefijado de puntos de enfoque, que cuanto mayor sea, mejor será la calidad de la imagen, en cambio otros disponen de un enfoque continuo. El escaneado con enfoque en el eje Z es indispensable para obtener PrD de alta calidad de muestras citológicas.

Siempre hay uno o varios objetivos (similares a los de los microscopios) de gran calidad, que permiten conseguir un aumento adecuado. Es muy importante tener en cuenta el fabricante del objetivo, el aumento y la apertura numérica. Habitualmente los objetivos son 20x y 40x, pero hay configuraciones hasta 100x, con inmersión en agua o aceite (9).

La imagen es captada por un sensor fotográfico de imagen digital (cámara digital), que, junto con el resto de componentes del escáner, influye en la calidad final de la imagen obtenida, así como en la velocidad de escaneo (13).

1.2.1.2 Sistema de almacenamiento

Una vez obtenida la imagen digital de una preparación citológica o histológica, hay que guardarla de forma segura en un sistema de almacenamiento o servidor, para poder acceder a ella desde diferentes ubicaciones y estaciones de trabajo. Los sistemas de almacenamiento de PrD deben disponer de mecanismos de seguridad exhaustivos como copias de seguridad y redundancia. Además, el sistema de almacenamiento debe ser

escalable permitiendo su ampliación, según sean las necesidades crecientes de archivo digital. Dada su necesaria calidad y la gran resolución de imagen, las PrD tienen un gran tamaño, por tanto, se requiere una cantidad de almacenamiento digital muy notable. El tamaño del fichero de cada preparación digital puede variar considerablemente según el fabricante, la calidad y tamaño del área escaneada, generalmente estas imágenes se encuentran entre 0,5 y 10 GB. Se debe tener en cuenta que la imagen que se visualiza no se descarga completa en el ordenador, sino solo los campos que se visualizan, como un *streaming*. No obstante, el ancho de red idóneo es de 1 Gb/s (9).

El sistema de PD, incluido el sistema de almacenamiento, debería ser totalmente interoperable con el Sistema de Información de Anatomía Patológica (SIAP) y con los sistemas de información del servicio de salud (historia clínica electrónica). De esta manera, se podrá garantizar un adecuado acceso y control de las muestras digitalizadas que dispondrán de una correcta trazabilidad. Este requerimiento puede modificar los flujos de trabajo habituales que deberán adaptarse en función de las características y necesidades de cada servicio (9).

Además, existen estándares para el almacenamiento, envío y transmisión de las imágenes, como DICOM® (Digital Imaging and Communications in Medicine) que es el principal estándar de imágenes digitales en salud y especifica cómo se gestionan y transportan los datos de imágenes médicas desde su adquisición inicial hasta los sistemas de visualización. Está orientado básicamente a la visualización de las mismas y de los datos necesarios para su interpretación (14).

1.2.1.3 Sistema de visualización

Son necesarios algunos requerimientos específicos de hardware y software en el sistema de visualización de PrD.

En primer lugar, se necesita un ordenador de gama alta con una tarjeta gráfica que permita un intercambio de datos muy rápido, suficiente para evitar la ralentización al moverse por los campos de una imagen de gran calidad como las PrD. Las especificaciones técnicas difieren entre proveedores y se relacionan con el software que se tenga que utilizar, en cualquier caso, deben proporcionar una usabilidad adecuada.

El monitor es un elemento crucial y se aconseja disponer de un monitor de calidad médica. Si bien, el tamaño del monitor aconsejado ha ido cam-

biando a lo largo del tiempo, actualmente, sería recomendable que el monitor de visualización tenga un tamaño entre 24 y 32 pulgadas, con una elevada resolución, aunque es probable que esta recomendación siga tendiendo al alza con el tiempo. Un monitor mayor, con un mayor número de pixeles, proporciona un mayor campo de visión, evitando así, desplazamientos por la preparación digital. Aunque los objetos se verán más pequeños cuando se alcance la máxima ampliación original (15).

También resulta fundamental la iluminación (sin pérdidas de luz de fondo), el contraste y la fidelidad del color (que permita calibración), el tamaño del píxel, la densidad de píxeles, el brillo, el rango de color que cubre (sRGB o Adobe RGB), la profundidad de color, etc. La calidad de todas estas características del monitor va a garantizar la fidelidad de la imagen, la ergonomía y va a evitar fatiga visual al usuario (9).

En lo relativo al software de visualización ("visor"), este es el que va a permitir representar visualmente las PrD en el monitor. Debe ser un programa que permita trabajar con rapidez, siendo inadmisibles tiempos de espera en la transición de imágenes o los cambios de aumento, con todas las funcionalidades básicas y avanzadas, incluyendo la integración con sistemas de inteligencia artificial, machine learning o Deep learning para el análisis de la imagen. A pesar de que la mayoría de visores comparten características similares, hay pequeños detalles a tener en cuenta para una experiencia óptima y un visionado más eficiente (16):

- Movimiento continuo en los ejes X e Y. Almacenamiento previo ("pre-fetching") de áreas adyacentes para mejorar el movimiento.
- Zoom continuo (al cambiar de aumentos)
- Movimiento en el eje Z (múltiples planos)
- Comparar varias preparaciones a la vez en múltiples ventanas
- Realizar anotaciones o marcas de áreas de interés y revisarlas
- Herramientas básicas de mejora de imagen (enfoque, color, balance de blancos, filtros, histograma).
- Visualizar áreas ya revisadas y a diferentes aumentos.
- Sincronizar múltiples visores ("multicabezal virtual")

El software de visualización puede ser de código abierto o de propiedad comercial, cada uno de ellos presenta unas características específicas que se resumen en la Tabla 2 (17).

Tabla 2. Características de los visores de preparaciones digitales comerciales y de código abierto.

	Código abierto	Propiedad Comercial
Costes	Gratis	De moderados a elevados
Soporte técnico	Limitado (e-mail y foros)	Soporte garantizado
Licencia	No necesaria. Instalación y actualizaciones por cuenta del usuario	Necesaria. Instalación y actualizaciones a cargo de empresa propietaria del software
Viabilidad	Vida del software y nuevos desarrollos expuestos al riesgo del proveedor de código abierto: posible viabilidad a corto plazo	Vida del software y nuevo desarrollo están sometidos al riesgo del proveedor - aunque normalmente de mayor duración: viabilidad a largo plazo
Solución de problemas	Respuesta rápida y colaborativa para solucionar los problemas de funcionamiento	Sólo los expertos del proveedor pueden solucionar los fallos de mal funcionamiento
Formación en software	Formación práctica limitada, pero a menudo existen recursos en línea	Formación presencial y en línea proporcionada por proveedor
Compatibilidad del archivo de imagen	Puede ser compatible con varios formatos de imagen	Puede tener una compatibilidad limitada

Fuente: Aeffner 2019 (17)

Para manejar el software también existen diferentes opciones; habitualmente se utiliza el ratón, ocasionalmente el teclado, que puede proporcionar atajos útiles para ganar velocidad. Otras alternativas menos utilizadas son las bolas de seguimiento (Trackball), los dispositivos táctiles (Trackpads), los joysticks o los ratones verticales (18). También existen algunas soluciones más específicas de patólogos como son los dispositivos de manejo que imitan los movimientos de los botones macro y micrométrico del microscopio convencional. Además, va en aumento el uso de dispositivos móviles (smartphones o tablets), visualizando las imágenes del servidor desde un navegador web. En la Tabla 3 se resumen los softwares para visualización de imágenes disponibles en el mercado.

Tabla 3. Ejemplos de softwares de visualización de preparaciones digitales.

Softwares de visualización y/o análisis de imágenes de preparaciones digitales	Fuente
Olympus cellSens software	https://www.olympus-lifescience.com/es/software/cellsens
Aurora mScope	https://www.aurorainteractive.com/
Aperio Image-Scope	https://www.leicabiosystems.com/es-es/patologia-digital/gestion/aperio-imagescope
Módulo PICSPlus en CoPathPlus	z
PMA.start	https://www.pathomation.com/pma-start/
NDP.view2	https://www.hamamatsu.com/us/en/product/life-science-and-medical-systems/digital-slide-scanner/U12388-01.html
HistoWiz	https://home.histowiz.com/
Image J - Fiji	https://imagej.net/software/fiji/
Qupath	https://qupath.github.io/
Cell profiler	https://cellprofiler.org/
Ilastik	https://www.ilastik.org/
Cytomine	https://cytomine.com/
Icy	https://icy.bioimageanalysis.org/
Orbit	https://www.orbit.bio/
Slide Viewer. 3DHistech	https://www.3dhistech.com/research/digital-microscopes-viewers/slideviewer/

Fuente: Elaboración propia

En resumen, las PrD son un requisito previo para el desarrollo de la PD. Implica el escaneo de toda la muestra de la preparación, para que esté disponible en un archivo digital. En consecuencia, es posible un examen simultáneo y rápido de varias regiones, en cualquier aumento. El acceso a los datos de la imagen se puede lograr utilizando un software de imágenes, que también permite el acceso desde una ubicación remota. La muestra se puede examinar en cualquier lugar, al no necesitar microscopio. Las PrD tienen la ventaja de que, en lugar de fotografiar regiones específicas,

se digitalizan las muestras completas. Las regiones de interés se pueden ver sin colocar la preparación bajo el microscopio y, gracias a las presentaciones simultáneas, se pueden comparar diferentes preparaciones fácilmente. Los sistemas de PD también ofrecen nuevas posibilidades, como la vinculación de datos de diagnóstico y contenido de imágenes en forma estructurada o la disponibilidad constante para el análisis de imágenes automatizado (5).

1.2.2 Regulación

Los avances tecnológicos han conducido a implementar en muchos países los sistemas de PD para el diagnóstico primario. En base a los resultados de estudios recientes que muestran una alta concordancia entre el diagnóstico primario basado en PrD y el diagnóstico convencional utilizando el microscopio, los EE.UU., la Unión Europea y Japón están aceptando el uso de PD en la práctica clínica, con la aprobación de la agencia gubernamental estadounidense de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) de los escáneres de preparaciones como dispositivos médicos en 2017 (19).

Como dispositivos médicos, los escáneres de PrD están sujetos a marcos regulatorios específicos. En la Unión Europea estos escáneres están autorizados para su uso según la directiva 98/79/CE de dispositivos médicos para diagnóstico in vitro (CE-IVD) (20). El sistema de PD, tanto en su conjunto, como los visores de PrD o el análisis automatizado de imágenes, pueden recibir también el marcado CE-IVD. La conformidad se basa básicamente en una autodeclaración del fabricante. Los escáneres y el software asociado de numerosos fabricantes tienen actualmente la etiqueta CE-IVD, como los de Philips, Roche/Ventana, Leica/Aperio, Hamamatsu o 3DHistech (21). El nuevo marco regulatorio que se debe considerar para todos los dispositivos médicos in vitro es el reglamento 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre IVD-MD (Reglamento de dispositivos médicos para diagnóstico in vitro, IVDR) (22), por el cual se deroga la directiva 98/79/CE. Este nuevo reglamento entró en vigor el 25 de mayo de 2017.

Para la regulación de dispositivos de diagnóstico in vitro de la UE existe un período de transición/implementación de 5 años. Esto significa que las nuevas regulaciones se aplicarán en todos los estados miembros de la UE a partir del 26 de mayo de 2022. Desde el 25 de mayo de 2022 hasta el 25 de mayo de 2024, los certificados emitidos bajo la directiva anterior, antes de

que el nuevo IVDR se aplique por completo, serán válidos por 2 años. A partir del 26 de mayo de 2024, todos los dispositivos deben estar certificados bajo el nuevo Reglamento. Por tanto, según el nuevo reglamento de dispositivos médicos para diagnóstico in vitro del Parlamento Europeo, todos los dispositivos médicos in vitro, incluidos los escáneres y software de PD, deben solicitar el marcado CE a partir de mayo de 2022 (21).

Sólo dos plataformas de PD han recibido, de momento, la aprobación de la FDA, en 2017 IntelliSite de Philips y en 2020 el módulo DP de la empresa sueca Sectra en conjunto con el escáner AT2 DX de Leica Biosystem (21).

1.2.3 Ventajas y desafíos

La PD tiene un gran potencial para la histopatología en la práctica clínica en un futuro próximo y ha mostrado resultados interesantes para los diagnósticos histopatológicos primarios. No obstante, persisten ciertas incertidumbres, como el alcance de los beneficios clínicamente relevantes frente a los considerables costes que requiere un sistema completo de PD, que deben asumirse por adelantado. Las ventajas más claras que ofrece la PD son (9):

1. La mejora de la calidad en el diagnóstico al tener acceso rápido a segundas opiniones u opiniones de expertos, o a muestras previas de los mismos individuos.
2. La optimización del proceso diagnóstico al reducir las necesidades de personal para el manejo y archivado de las muestras y reducir el tiempo necesario para realizar un diagnóstico. Así como la posibilidad de realizar los diagnósticos desde cualquier lugar del mundo.
3. Mejor durabilidad de las muestras al tener formato digital que no pierden tinciones necesarias para el diagnóstico a lo largo del tiempo (p.ej. inmunofluorescencia y FISH).
4. Se reduce el espacio necesario para el almacenamiento de las muestras físicas.
5. Sobre las muestras digitales se pueden aplicar algoritmos de inteligencia artificial que mejoren el análisis morfogenético y cuantitativo de biomarcadores.
6. Optimización de recursos en los casos de diagnóstico de AP intraoperatorio, al poder realizarlo mediante imagen digital.
7. Mayor acceso a muestras para ser utilizadas en la formación de especialistas en AP.

Algunos autores han hecho balance de las ventajas y desventajas de la PD frente a la AP convencional con diagnóstico a través de microscopio. Una descripción general de ese balance se muestra en la Tabla 4, cuyos autores, Jahn y cols. (21), desglosan estas ventajas e inconvenientes en función de las características de la PD o telepatología (21).

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la patología digital.

Función de PD	Posibles ventajas	Posibles desventajas
Telepatología interna	○ Segunda opinión rápida ○ Distanciamiento físico (pandemia COVID-19)	○ Uso excesivo de la segunda opinión (flujos de trabajo interrumpidos) ○ Disminución de la comunicación interpersonal (cara a cara)
Telepatología extramural	○ Servicio para áreas remotas / con poco personal ○ Especialización a través de PD en laboratorios de bajo volumen ○ Uso de oficina en el hogar ○ Reducción de costes de atención médica a través del mercado global de histopatología	○ Aislamiento social en telepatología remota ○ Pérdida de experiencia rutinaria en el sitio a través de la oficina en casa ○ Competencia salarial a través del mercado global de histopatología
Consulta de telepatología	○ Acceso rápido ○ Sin transferencia de portaobjetos físicos ○ Umbral más bajo para la consulta debido a un tiempo de respuesta más corto	○ No hay bloque de tejido disponible para tinciones / ensayos moleculares adicionales ○ Patólogo consultado no acostumbrado al tratamiento (calibración de tinciones / escáner) en el centro primario ○ Problemas de compatibilidad debido a diversos formatos de PD patentados ○ Posibles implicaciones médico-legales debido al tratamiento restringido
Preparaciones digitales-general	○ Sin distribución física de PrD ○ Sin decoloración de preparaciones almacenadas ○ Sin preparaciones irrecuperables / perdidas ○ Menor tiempo de respuesta ○ Menor identificación errónea de preparaciones debido a que aquellas con códigos de barras se asignan automáticamente al caso ○ Fácil asignación dinámica de la carga de trabajo (p. Ej. redistribución en caso de baja por enfermedad)	○ Aumento del tiempo para la preparación de portaobjetos evaluables debido al tiempo de escaneo adicional ○ Integración en un sistema de información de patología (SIAP) para obtener ganancias de eficiencia total necesarias → Posibles costes para la actualización del SIAP ○ Se requiere calibración regular (escáneres / pantallas) ○ Pequeños fragmentos omitidos por escaneo → Comprobación manual para volver a escanear ○ Artefactos (áreas fuera de foco, artefactos de solapamiento) ○ Mayor dependencia de TIC (tiempo de inactividad de TIC) en comparación con la microscopía óptica

Función de PD	Posibles ventajas	Posibles desventajas
Experiencia de usuario / informar con PrD	○ Visualización en paralelo (una al lado de la otra), superposición de PrD ○ Menor tiempo de respuesta ○ Acceso rápido a preparaciones anteriores → menos IHQ ○ Facilita la presentación de preparaciones en un comité de tumores multidisciplinario ○ Fácil intercambio de imágenes en la comunicación clínica ○ Patología computacional posible (ver abajo) ○ Salud ocupacional: menos tensión en el cuello, postura más flexible	○ Evaluación más lenta en comparación con los microscopios ópticos ○ Mayormente solo plano de enfoque único en PD → dificultades con la interpretación ○ Algunas estructuras más difíciles de reconocer en PrD → se necesita la preparación original ○ No es posible la polarización en el PD → se necesita la preparación original ○ Se requiere capacitación adicional para una práctica segura (inseguridad percibida) si no se usa PD desde el inicio de la carrera ○ La fácil disponibilidad de PrD anteriores podría cambiar la responsabilidad médico-legal hacia un reexamen más extenso → mayor carga de trabajo ○ Infraestructura dual generalmente necesaria (vidrio y digital) ○ Salud ocupacional: Síndrome de visión por computadora
Análisis de imágenes en PrD, ML / IA	○ Mediciones / cuantificaciones más rápidas / eficientes y más precisas ○ Cuantificación exacta del contenido de células tumorales para análisis moleculares ○ Mejora digital de características de imagen ○ AI para segunda lectura ○ Morfología integrada con parámetros clínicos como “biomarcador novedoso” más allá del reconocimiento humano ○ Inspección / corrección / aprendizaje de las aplicaciones de IA mientras se usa el visor: interacción "human-in-the-loop"	○ Beneficio de una cuantificación más precisa no necesariamente clínicamente relevante ○ Aplicaciones más allá de la evaluación humana aún no aprobadas / utilizadas para manejo clínico ○ IA opaca (“caja negra”) ○ Desafíos de supervisión regulatoria con IA auto-modificable (adaptativa) como algoritmo / rendimiento no constante tiempo extraordinario
Enseñanza y PrD	○ Imágenes digitales para presentaciones y exámenes disponibles fácilmente ○ Enseñanza remota y autoaprendizaje ○ Mayor motivación de los estudiantes, atractivo moderno	○ Ninguno

Función de PD	Posibles ventajas	Posibles desventajas
Costes y ganancias de eficiencia	○ Ahorro de tiempo de trabajo gracias a tiempos de respuesta más rápidos ○ Disminución de las técnicas auxiliares (menos IHQ) ○ Disminución de los costes de transferencia de portaobjetos físicos	○ Los costes de implementación, mantenimiento y almacenamiento de PD se suman a los costes fijos actuales si las ganancias de productividad no se realizan (contratos de trabajo fijos) ○ Costes de infraestructura dual (estaciones de trabajo y microscopios, si se mantienen) ○ El almacenamiento digital y de vidrio todavía se considera necesario en general ○ Conocimientos técnicos expertos para adquisiciones de hardware necesario

PrD: Preparaciones digitales, IHQ: Inmunohistoquímica, TIC: Tecnologías de la información y la Comunicación, IA: inteligencia artificial, ML: aprendizaje automático.
Fuente: Jahn 2020 (21)

1.3. Situación actual

Los informes basados en experiencias de PD con fines de diagnóstico en la práctica clínica para el reemplazo completo de los microscopios ópticos son escasos. La microscopia convencional se considera todavía el *gold standard* en patología. No obstante, existen diversas experiencias de implementación de PD para diagnóstico asistencial usando PrD, a continuación se resumen algunas de ellas en función del país donde se desarrollan (21).

Canadá

La Red de Telepatología del Este de Quebec (EQTN) es una de las experiencias de PD más extensas implementadas en la práctica habitual, con una población atendida, ampliamente dispersa. Además de tratarse de un ejemplo tradicional a tener en cuenta en el desarrollo de nuevos servicios de PD. La red, que comenzó a funcionar en 2011, incluye 22 hospitales con una zona de influencia de 1,7 millones de personas. El origen de su creación fue motivado por la falta de patólogos en áreas rurales remotas, lo que ponía en peligro la prestación equitativa de servicios quirúrgicos de vanguardia en el plazo adecuado. Una evaluación de la red en 2018 confirmó la reducción de las cirugías y del número de traslados

de pacientes a los centros urbanos. Las interrupciones del servicio y las demoras en el diagnóstico disminuyeron con la introducción de la red de PD. En los lugares donde no se disponía patólogos presenciales, las funciones, remuneraciones y responsabilidades legales fueron transferidas de los patólogos a los auxiliares técnicos, alterando la estructura interna del departamento. En general, la experiencia de EQTN parece valiosa por su larga duración y por plantear problemas más allá de los simples aspectos técnicos que se describen comúnmente en estudios académicos más limitados (23).

Estados Unidos

Varios autores han publicado resultados relativos a la implementación de PD en este país. En 2017, Evans y cols. publicaron su experiencia de 5 años con 6.700 casos y 35.500 preparaciones y una tasa de registro de más del 90% solo por vía digital, pero casi el 10% de los casos requirieron una evaluación adicional en microscopio óptico (24). Otros autores de la misma nacionalidad (25), también informaron en 2019 sobre la importancia de disponer de las preparaciones físicas en caso de necesitarlas. Su estudio de implementación se llevó a cabo en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center e incluía una encuesta de experiencia para los patólogos que dio como resultado que el 48% no se sentían cómodos sin el acceso a las preparaciones físicas. No obstante, el 91% pensaba que se reducía el tiempo de trabajo, que ayudaba en la toma de decisiones de repetir los estudios y en la revisión de casos previos, ayudó a decidir la repetición de estudios auxiliares (96%) y fue útil para la revisión previa de casos (83%) (25).

Suecia

Una experiencia de PD de larga duración en Suecia comenzó en 2006, utilizando PrD en dos hospitales (Kalmar County Hospital y Linköping University Hospital). El objetivo era reducir el tiempo que pasaban los patólogos frente al microscopio para mejorar, así, la ergonomía del puesto de trabajo. Desde 2008, se han escaneado más de 500.000 preparaciones en diagnóstico asistencial. Se realizó una encuesta para conocer la satisfacción de los patólogos, cuyas respuestas al cuestionario, mostraron que casi todos ellos pensaban que la ergonomía había mejorado y que la calidad de la imagen era suficiente para la mayoría del trabajo clínico de diagnóstico histopatológico. Un 38% de los casos fueron diagnosticados digitalmente, aunque la encuesta también reveló que los patólogos alternaban con frecuencia, microscopía digital y convencional dentro del mismo caso (26).

Reino Unido

La PD se está utilizando para el diagnóstico primario en un hospital universitario del Reino Unido desde septiembre de 2018, cuya experiencia se publicó en 2020 (27). Se presentaron validaciones técnicas y sugerencias para capacitar a los recién llegados al campo de la PD y se enumeraron exhaustivamente las posibles áreas de dificultad y los peligros que se deben evitar en la evaluación de la PD en áreas específicas de la histopatología (por ejemplo, gastrointestinal, de mama, hepatobiliar, etc.). Este informe añade a la lista de aspectos difíciles de evaluar los eosinófilos, los neutrófilos, los mastocitos, el amiloide, la litiasis urinaria y la mucina. Se describieron las dificultades expresadas por los patólogos y se aconsejaba formar activamente a los recién llegados a la PD para garantizar una evaluación visual completa y un diagnóstico correcto de la PrD (27).

En el Reino Unido, la implementación de la PD ha sido relativamente lenta. Después de una inversión reciente en infraestructura de PD, se han establecido cinco centros de excelencia de inteligencia artificial, con sede en Glasgow, Londres, Oxford, Leeds y Coventry. La adopción de la PD es parte de la estrategias establecidas en el NHS *Long Term Plan* y en la *UK Government's Industrial Life Sciences Strategy* (28).

Países Bajos

El trabajo desarrollado en el Centro Médico Universitario de Utrecht ha planteado desafíos técnicos y soluciones a ellos desde el inicio de la implementación gradual de la PD en 2007. Se describieron las dificultades de la integración con el sistema de gestión del laboratorio y la optimización del flujo de trabajo durante dos generaciones sucesivas de escáneres. Además, se han abordado temas relacionados con el almacenamiento de datos de gran tamaño para su archivo digital y se han descrito los beneficios de la reciente integración de herramientas de IA para análisis de imágenes (29,30).

España

En España, existen experiencias de Patología Digital en algunos departamentos de Anatomía Patológica. Una es el caso de Granada, desde 2016 han implantado la PD con el objetivo de digitalizar completamente todos los posibles casos de histopatología y realizar los diagnósticos asistenciales en forma digital. La Unidad Provincial Intercentros de Anatomía Patológica de la provincia de Granada (UPIGAP) da cobertura a 1 millón de

habitantes. UPIGAP está formada por dos unidades en hospitales ubicados en la ciudad de Granada (Hospital Universitario San Cecilio y el Hospital Universitario Virgen de las Nieves) y dos unidades en Hospitales generales periféricos (Hospital de Santa Ana de Motril y el Hospital de Baza). Esta unidad está compuesta por 23 patólogos, 8 residentes y 32 técnicos, además de personal administrativo y de soporte (31). Desde su comienzo, se han diagnosticado más de 150.000 muestras usando esta plataforma digital, siendo digitalizadas hasta el momento más de 800.000 preparaciones de hematoxilina, IHQ e histoquímica. El número de casos de muestras histológicas se ha incrementado entre 6-9% anual, con un incremento del número de casos entre el 15-26%.

El proyecto, además establece unas recomendaciones técnicas a tener en cuenta en todo proyecto de PD:

- Validar / verificar el sistema para cada uso y la carga prevista.
- Asegurar una apropiada capacitación para el usuario técnico y el patólogo.
- Contar con escáneres robustos, con mínima intervención y que no añadan procesos dificultosos que aumenten la carga del técnico.
- Diseñar un entorno apropiado a nivel de comunicaciones, computación y almacenamiento.
- Tener en cuenta los aspectos clínicos, necesidades y solicitudes de los patólogos. Los patólogos, como usuarios finales, deben poder comprobar la calidad de imagen y la usabilidad de la herramienta con la que van a trabajar día a día. Para garantizar dicha calidad de imagen, es preciso considerar todo el sistema (desde el escáner hasta la estación de trabajo del patólogo) en el proceso de validación / verificación
- El formato de almacenamiento de las PrD, es clave para la reducción de costes. Un servicio de AP que genere unas 200.000 preparaciones anuales, necesitaría del orden de 300 TB/año. Por tanto, es esencial verificar el tipo de compresión del formato, que no suponga una pérdida de la calidad de la imagen, y la capacidad de compresión, ya que el peso de los archivos impactará directamente sobre los costes.

Otro proyecto de PD en España es DigiPATICS en Cataluña. Su objetivo es optimizar del proceso de diagnóstico anatomopatológico en red

de 8 hospitales del Institut Català de la Salut (ICS) a través de la digitalización y el uso de herramientas de inteligencia artificial. Incluye desde la gestión de la solicitud de la muestra de anatomía patológica hasta la entrega del resultado clínico (32,33). El punto más relevante de este proceso es el escaneado a muy alta resolución de las muestras, una resolución que debe ser equivalente a la de los microscopios que se utilizan actualmente. Este proyecto de transformación, se inició en 2020 y finalizará en 2023, ha recibido una co-financiación de 4 millones de euros de los Fondos europeos de desarrollo regional (FEDER), del total de 8,4 millones de euros que se invertirán. DigiPatICS potencia el trabajo en red y mejora la asistencia a los pacientes. Para alcanzar los objetivos, el ICS ha instalado 24 escáneres de alta resolución que permiten escanear el millón de muestras que se generan anualmente. También se instalarán 13 estaciones de fotografía macroscópicas y 185 estaciones diagnósticas. En paralelo, se crearán los almacenes de imágenes y las infraestructuras de red para apoyar todo el proceso. Las imágenes escaneadas se guardarán definitivamente en el Sistema de imagen médica digital de Cataluña (SIMDCAT), que permitirá almacenar y compartir las imágenes médicas digitales generadas por los centros de forma segura. En cuanto a los algoritmos de inteligencia artificial, el ICS ha firmado un convenio específico con la Universidad Politécnica de Cataluña (UPC) para su desarrollo, aprovechando el conocimiento clínico de los profesionales del ICS y la experiencia en IA y procesamiento de la imagen que tiene la UPC (33).

En el Área de Gestión Sanitaria de Jerez, Costa Noroeste y Sierra de Cádiz, también se dispone de la tecnología capaz de digitalizar totalmente las preparaciones histológicas de patología quirúrgica y, además, se digitalizan las preparaciones de inmunofluorescencia, pero aún no existe integración con el SIAP. El resto de las unidades de Anatomía Patológica que disponen de escáner en Andalucía, de momento sólo hacen un uso muy esporádico del mismo (generalmente con fines docentes o investigadores). La Junta de Andalucía ha lanzado un proceso de compra pública de innovación (CPI) para la transformación digital de anatomía patológica en Andalucía (proyecto PADIGA, http://padigaproject.com/) (34).

2. Justificación

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, se solicita una investigación sobre la efectividad de los servicios integrados de Patología Digital.

Los principales motivos de esta solicitud serían contribuir a la toma de decisiones basadas en la evidencia en relación a la patología digital y al telediagnóstico, a través de la revisión de la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de la PD en comparación con el diagnóstico convencional en AP. Las restricciones sufridas por causa de la pandemia COVID-19, que priorizan el teletrabajo y minimizan los contactos presenciales entre profesionales, ha repercutido en un crecimiento del interés por la PD (35).

Por estas razones, se propone elaborar un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre la efectividad de la PD.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Conocer la efectividad de las herramientas diagnósticas basadas en sistemas digitales de imagen microscópica como práctica clínica en los servicios de anatomía patológica.

3.2. Objetivos específicos

- Analizar los grados de concordancia y discordancia de los diagnósticos realizados a través de patología digital en comparación con los realizados con microscopio convencional.

- Conocer las características principales de los casos de discordancias mayores en diagnóstico anatomopatológico digital.

- Analizar la carga de trabajo en un servicio con patología digital respecto a un servicio sin ella.

3.3. Preguntas de investigación

- Se plantea como pregunta de investigación si el diagnóstico en anatomía patológica (incluyendo patología quirúrgica y citología) a través de sistemas de PD no es inferior en concordancia al diagnóstico con microscopio convencional.

4. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica disponible sobre eficacia y seguridad de la PD mediante digitalización masiva de muestras histológicas y citológicas.

4.1. Criterios de selección de estudios

El proceso de selección de estudios se realizó por pares, de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o asistencia de un tercer revisor. Para la selección de estudios se aplicaron los criterios de inclusión siguiendo el formato PICO (Patient-Intervention-Comparision-Outcomes) que se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5. Criterios de inclusión.

Participantes	Muestras (preparaciones) histológicas y citológicas humanas de anatomía patológica, incluyendo patología quirúrgica y citología
Intervención	Digitalización masiva de imágenes microscópicas de muestras de patología quirúrgica (histopatología) o citología
Comparadores	Patología quirúrgica y citología convencionales con diagnóstico a través del microscopio
Medidas de resultados	De efectividad y seguridad: Grado de concordancia con diagnósticos en microscopio, nº de discordancias mayores y menores, nº de muestras que requieren consulta a expertos. De impacto económico: muestras analizadas por patólogo, tiempo de preparación y digitalización de las muestras, Nº de muestras digitalizadas, Nº de muestras analizadas, Nº diagnósticos digitales intraoperatorios.
Tipo de estudios	Estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y documentos de consenso, posicionamientos y protocolos de sociedades científicas
Idioma de publicación	Inglés y español
Años de publicación	Desde el 2011 hasta el 31/05/2021

4.2. Criterios de exclusión.

Los trabajos que cumplen alguno de los siguientes criterios fueron excluidos de la revisión:

- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión establecidos en PICO o no ofrecen datos evaluables relacionados con las medidas de resultado seleccionadas.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director y artículos de opinión.
- Idioma no incluido en los criterios de inclusión.

4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda de la literatura científica sobre eficacia, seguridad, y eficiencia las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (a través de OVID)
- Embase
- Cochrane Library
- PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews)
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Health Technology Assessment (HTA) Database y NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database) Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Asimismo, se han llevado a cabo búsquedas en el registro de estudios clínicos (clinicaltrials.gov) y de literatura gris en las páginas web de:

- INAHTA (The International Network of Agencies of Health Technology Assessment): http://www.inahta.org
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): https://www.cadth.ca/
- AHRQ (Agency for Healthcare research and Quality): http://www.ahrq.gov/research/index.html
- NICE (The National Institute for Health and Care excellence): https://www.nice.org.uk
- FDA (US Food and Drug Administration): www.fda.gov

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento (Anexo 1).

Las referencias bibliográficas se administraron a través del gestor bibliográfico Mendeley v.1.19.8.

4.4. Proceso de selección de estudios

En la búsqueda preliminar se encontró una RS reciente que cumplía con casi todos los criterios de inclusión (36), por lo que el cribado de estudios se realizó seleccionando aquellos que eran posteriores a la RS mencionada o que aportaban datos relevantes que no figuraban en la RS de partida. Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por los dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

4.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor.

Para la evaluación de la calidad de las RS incluidas se ha empleado la herramienta AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) (37). AMSTAR 2 es un instrumento ampliamente utilizado en la valoración de la calidad de las RS sobre intervenciones terapéuticas, que permite la evaluación de la calidad de las que incluyen tanto ensayos aleatorizados como ensayos no aleatorizados. Esta herramienta permite evaluar la calidad de cada RS como alta, moderada, baja o críticamente baja.

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios se llevó a cabo a través de la herramienta QUADAS-2 (38) ya que fue diseñada para evaluar la calidad de los estudios primarios de precisión diagnóstica. Esta herramienta considera cuatro dominios clave: la selección de pacientes, la prueba índice, la prueba de referencia y, finalmente, el flujo de los pacientes a través del estudio y los momentos de realización de la prueba índice y de referencia. Cada dominio se evalúa en términos de su riesgo de sesgo, y en los primeros tres dominios se consideran además las preocupaciones acerca de su aplicabilidad.

4.6. Extracción de datos

Los datos de los estudios incluidos se han extraído utilizando un formulario elaborado específicamente en formato EXCEL para este informe, y basado en las categorías y dominios del HTA Core Model 3.0 de EUnetHTA (39), con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia.

Este formulario recoge las variables más importantes relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe:

- Características generales del estudio, datos bibliográficos: autor principal, año de publicación, país donde se realizó el estudio, periodo de estudio, diseño del estudio, seguimiento y criterios de inclusión y exclusión.

- Características de la población.
- Características de la intervención.
- Variables de resultado: resultados de concordancia, discordancia, muestras analizadas, nº patólogos, etc.

La extracción de datos de los estudios seleccionados se ha realizado por pares, de forma independiente. En caso de desacuerdo, se resolvió por consenso.

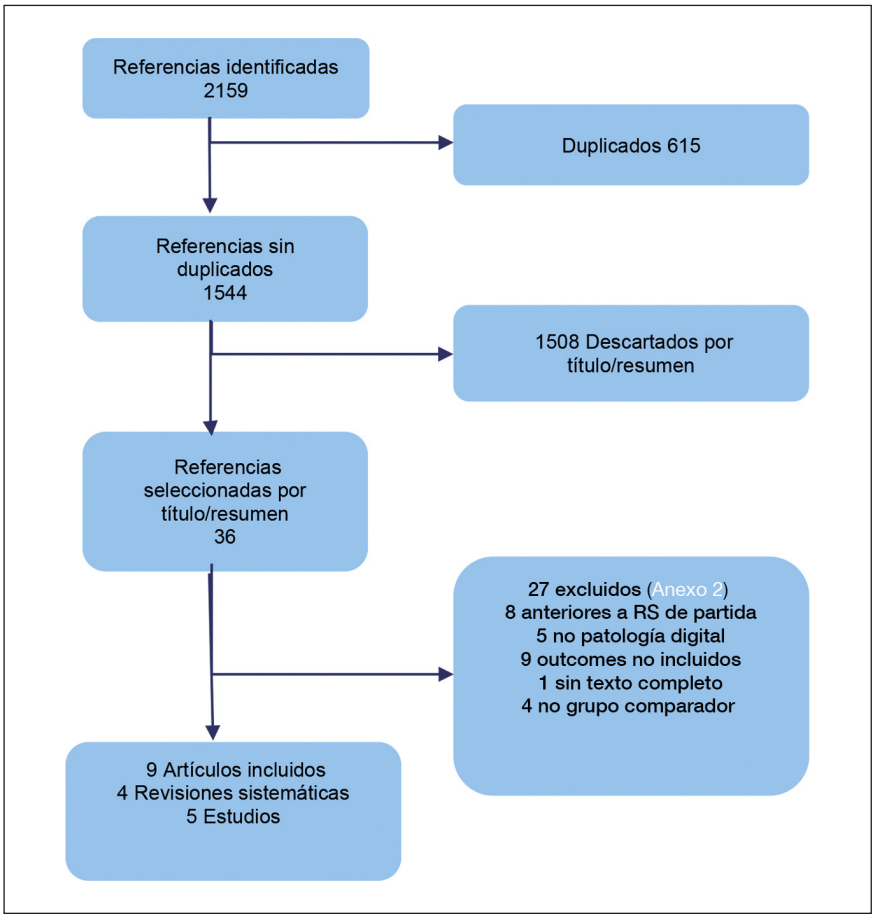
4.7. Síntesis de los datos

Se realizaron tablas de resumen de los resultados de todos los estudios incluidos. Que incluían los valores de concordancia, discordancias menores y discordancias mayores. Se añadieron los datos relativos a la eficiencia de la herramienta diagnóstica de aquellos estudios que los incorporaban. Cuando fue posible se realizó una estimación de la media ponderada con sus IC95% para las concordancias en el diagnóstico con ambas intervenciones (diagnóstico con microscopio y diagnóstico digital).

5. Resultados

La RS llevada a cabo arrojó un resultado de 1.544 referencias a estudios, sin contar duplicados. Dze entre ellas se seleccionó como fuente de partida una RS de 2020 que permitió restringir la búsqueda a aquellos estudios posteriores a la misma (Azam 2020 (36)). Cuando se aplicaron todos los criterios de cribado se seleccionaron, 3 RS más (40–42) y 5 estudios individuales (31,43–46) (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de flujo del cribado de estudios



5.1. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

5.1.1 Evaluación de la calidad de RS

Se utilizó la herramienta AMSTAR-2 para evaluar la calidad de las RS incluidas (37). Dicha herramienta evalúa las 16 dimensiones que figuran en la Tabla 6.

Los resultados obtenidos para cada una de las revisiones evaluadas con esta herramienta se muestran en la Tabla 7. Las dimensiones peor evaluadas en todos los estudios fueron 7 (listado de estudios excluidos), 8 (descripción de estudios en detalle), 9 (valoración riesgo de sesgo de estudios individuales), 10 (fuente de financiación), 14 (heterogeneidad de estudios en discusión) y 15 (valoración del sesgo de publicación), que se calificaron negativa o parcialmente en su totalidad. Por el contrario, las que se valoraron siempre de manera positiva fueron 1 (pregunta PICO bien definida), 3 (explicación sobre diseño de estudios a incluir) y 13 (consideración del riesgo de sesgo en la discusión).

Tabla 6. Dimensiones evaluadas en AMSTAR-2.

1.¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?
2.¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?
3.¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?
4.¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?
5.¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?
6.¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?
7.¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?
8.¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?

9.¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?

10.¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?

11.Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

12.Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

13.¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?

14.¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

15.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

16.¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación recibido para llevar a cabo la revisión?

Tabla 7. Resultados AMSTAR-2 de las RS incluidas.

	Azam 2020 (36)	**Damaceno 2019** (42)	**Dietz 2020** (40)	**Girolami 2020** (41)
1	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí Parcial	Sí Parcial	No	No
3	Sí	Sí	Sí	Sí
4	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
5	Sí	No	No	Sí
6	Sí	No	Sí	Sí
7	No	No	No	No
8	Sí Parcial	No	No	No
9	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
10	Sí	No	No	No
11	No	No Meta-análisis	No Meta-análisis	No Meta-análisis

	Azam 2020 (36)	Damaceno 2019 (42)	Dietz 2020 (40)	Girolami 2020 (41)
12	Sí	No Meta-análisis	No Meta-análisis	No Meta-análisis
13	Sí	Sí	Sí	Sí
14	No	No	No	No
15	No	No	No	No
16	Sí	Sí	No	Sí

5.1.2 Evaluación de la calidad de estudios individuales

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se llevó a cabo con el instrumento QUADAS-2 (38), puesto que se trata de la evaluación de herramientas diagnósticas. Los resultados de cada estudio se pueden comprobar en la Tabla 8.

En lo relativo a la probabilidad de sesgos La mayoría de estudios presentaron riesgo bajo en todos los parámetros evaluados con QUADAS-2, resultando peor valorado el estudio de Retamero y cols. (31) con un riesgo de sesgo alto en los campos relativos a la prueba índice y prueba de referencia. Del mismo modo la selección de individuos del estudio de Alassiri y cols. (44) también presentaba un riesgo alto de sesgo. El estudio de Kong y cols. (46) presentaba un riesgo de sesgo incierto en los apartados de selección de individuos y de flujo y tiempos.

En el apartado de evaluación sesgos en aplicabilidad de los resultados las valoraciones fueron positivas en su mayoría, con riesgo bajo de sesgo en todos los estudios, salvo el estudio de Retamero y cols. que presentaba un riesgo incierto de sesgo en la prueba índice y en la prueba de referencia, principalmente porque no había comparación de la patología digital con una herramienta diagnóstica de referencia.

Tabla 8. Resultados de evaluación de sesgos con la herramienta QUADAS-2 (38).

	Alassiri (44)	Borowsky (43)	Hanna (45)	Kong (46)	Retamero (31)
PROBABILIDAD DE SESGOS					
Selección de individuos	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Incierto	Riesgo bajo
Prueba índice	Incierto	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo alto
Prueba de referencia	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo alto
Flujo y tiempos	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Incierto	Riesgo bajo
APLICABILIDAD DE RESULTADOS					
Selección de pacientes	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Prueba Índice	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Incierto
Prueba de referencia	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Incierto

5.2. Descripción de las revisiones sistemáticas

(Anexo 3)

5.2.1 Descripción RS de Azam y cols.

El objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia disponible relativa a la seguridad y fiabilidad de la patología digital para el diagnóstico asistencial, tanto primario como secundario y se excluyeron los estudios sobre citopatología, autopsias y neuropatología (36). Se realizó una búsqueda sistemática en 5 bases de datos entre 2013 y 2019, incluyendo todos los estudios que comparaban diagnóstico con microscopio y diagnóstico a través de patología digital. Se incluyeron 25 estudios que sumaban un total de 10.410 muestras (preparaciones histológicas), de ellos se utilizaron 24 para la síntesis de resultados en un meta-análisis, puesto que uno de ellos no informaba de porcentajes de concordancia, si no que daba valores kappa. La calidad de los estudios incluidos fue media-alta con riesgo de sesgo

bajo, en general. Los tejidos analizados en los estudios incluidos fueron placenta, pediátricos, mama, genitourinarios, renales, ginecológicos, cabeza y cuello, piel y otros. El número de muestras analizadas oscilaba entre 60 y 3.000. El número de patólogos que participaron fue de 1 a 57. En 13 estudios (52%), los patólogos recibieron formación para utilizar el sistema de PD antes de enviarles las muestras del estudio. En cuatro estudios no se impartió formación porque los participantes tenían experiencia previa en el uso de PD. Ocho estudios no indicaron si se proporcionó o no formación. También se estudió el periodo de lavado desde que se hacía el diagnóstico con microscopio hasta que se realizaba a través de PD y el tiempo oscilaba entre 2 semanas y más de 1 año, salvo en 4 estudios que no aplicaban periodo de lavado. Los escáneres de preparaciones utilizados en los estudios comprendían siete fabricantes diferentes, siendo Aperio (Leica biosystems) el más utilizado (n=14,56%). Nueve estudios habían realizado el escaneado de portaobjetos con un aumento de ×40, ocho a ×20, seis utilizaron una combinación de ×20 y ×40 y un estudio utilizó una combinación de ×40 y ×60 dependiendo de los requerimientos de la muestra. La resolución del monitor de visualización no se comentó en 10 estudios.

El resultado obtenido para la concordancia global fue de 98,3% (IC95%: 97,4 – 98,9) y para la concordancia completa fue del 92% (IC95%: 87,2 – 95,1). La heterogeneidad de los estudios fue elevada, presentando cierto riesgo de inconsistencia en los resultados, casi todos debidos a un tamaño muestral pequeño, con un estudio que daba cifras de concordancia por debajo del 70% y que se había realizado con una muestra inferior a 100 comparaciones. Se informó de un total de 546 discordancias en 21 estudios. Las especialidades más frecuentes entre los casos discordantes fueron: tracto gastrointestinal y patología ginecológica seguidas de patología de piel, mamaria, genitourinaria y renal. Entre las discordancias más habituales, las características nucleares, la clasificación de displasia y malignidad suponían el 57%, del total de discordancias, seguidas de los diagnósticos difíciles o casos dudosos (26%) y de la identificación de objetos pequeños (16%).

Los autores concluyen que el meta-análisis realizado proporciona una fuerte evidencia de que la patología digital es una alternativa viable a la microscopía para el diagnóstico histopatológico en la práctica clínica. Además, la adopción de la PD basada en la evidencia es un paso clave para el desarrollo del flujo de trabajo en la situación pandémica. Las áreas de discrepancia diagnóstica deben comprenderse para conocer las limitaciones de la PD. Limitaciones que deberían obligar a la industria digital a adaptarse, a través de nuevas soluciones, con el fin de conseguir alcanzar una práctica diagnóstica más segura.

5.2.2 Descripción RS de Damaceno y cols.

El objetivo de esta revisión es proporcionar información sobre el rendimiento de los sistemas de PD basados en PrD mediante la evaluación de la concordancia intraobservador reportada en estudios publicados anteriormente, como la mejor evidencia para dilucidar si la microscopía digital es fiable para fines de diagnóstico primario (42). Los autores realizaron una búsqueda sistemática en 3 bases de datos sin especificar el periodo de tiempo abarcado. Incluyeron todos los estudios que comparaban diagnóstico con microscopio y diagnóstico a través de patología digital, con muestras mayores de 60 casos y un periodo de lavado de, al menos, 2 semanas. Los criterios de exclusión de estudios fueron aquellos sobre telepatología, citopatología o IHQ. Se incluyeron 13 estudios que sumaban un total de 2.145 preparaciones histológicas. La calidad de los estudios incluidos fue alta con riesgo de sesgo bajo en general. Los tejidos analizados en los estudios incluidos fueron gastrointestinal, dermatológico, pediátricos, mama, genitourinarios, hepático y neurológico. El número de muestras analizadas oscilaba entre 96 y 499. Los escáneres de preparaciones utilizados en los estudios comprendían siete fabricantes diferentes, siendo Aperio Technologies el más utilizado (8 estudios), seguido por Hamamatsu Photonics (2 estudios). Seis estudios habían realizado el escaneado de preparaciones con un objetivo de ×40, seis a ×20, uno utilizó una combinación de ×20 y ×40 y un estudio utilizó un objetivo de x40 (obteniendo aumentos de hasta x400), dependiendo de los requerimientos de la muestra. La resolución del monitor de visualización variaba entre 1.084 x 1.280 píxeles y 19.203 x 1.200 píxeles, y no se mencionaba en 7 estudios. Tres estudios informaron sobre formación a los patólogos y nueve estudios comunicaron que los patólogos tenían experiencia previa en sistemas de PD. Un estudio informó que, aunque el patólogo no estaba formado en el proceso de validación, estaba familiarizado con el método.

El resultado obtenido para la concordancia en los diversos estudios se encontraba entre 87% y 96,6%. También se realizó un estudio de las discordancias más habituales, establecieron unas categorías de discrepancias que se denominaron con las letras de la A a la E y que se detallan a continuación:

Categoría A. Caso límite, de difícil o problemática interpretación diagnóstica: matices subjetivos como lesiones con displasia; áreas de invasión de cáncer pasadas por alto y patrones o arquitectura de reacción inflamatoria.

Categoría B. Limitaciones del equipo y/o resolución de imagen limitada (aumento): dificultad en la identificación de células específicas o características nucleares; dificultad en la identificación de mucina o amiloide;

dificultades en la identificación de microorganismos e imagen pixelada o falta de claridad de la imagen.

Categoría C. Falta de información clínica.

Categoría D. Ausencia de tinciones especiales

Categoría E. Mala calidad de la biopsia o procesos rutinarios de laboratorio inadecuados: secciones mal posicionadas, artefacto de tinción, pliegues de tejido y burbujas formadas durante la colocación del cubreobjetos o tamaño pequeño del material.

Los autores concluyen que existe una alta concordancia entre los diagnósticos obtenidos mediante el uso de PrD y de microscopio convencional. Los estudios incluidos se diseñaron de forma óptima para validar la PD para su uso clínico general, proporcionando pruebas fiables y confirma que esta tecnología puede utilizarse para realizar diagnósticos primarios en varias subespecialidades de la patología humana. Las dificultades informadas por estos autores les llevan a recomendar estudios de validación en determinadas áreas de la AP poco estudiadas mediante PD, como hematopatología y patologías endocrina, ósea o de partes blandas.

5.2.3 Descripción RS de Dietz y cols.

El objetivo de esta revisión es comparar los estudios que usan sistemas de telepatología vs. microscopía convencional en las biopsias intraoperatorias (40). Se realizó una búsqueda sistemática en 3 bases de datos sin especificar el periodo de tiempo abarcado. Se incluían, incluyendo todos los tipos de estudios que comparaban diagnóstico con microscopio y con patología digital en exámenes intraoperatorios. Los estudios sobre muestras citológicas fueron excluidos. Se incluyeron 49 estudios, 6 de los cuales estudiaban varios tipos diferentes de sistemas de patología digital, por lo que se evaluaron sus resultados por separado sumando un total de 56 estudios. En total, se incluían en el análisis 13.996 muestras; 20 estudios se llevaron a cabo mediante el análisis de menos de 60 muestras, por lo que no cumplen el requisito que recomiendan las guías del CAP (College of American Pathologists). Los tejidos de origen eran mama (5%), sistema nervioso central (15%), genitourinario (<1%), pulmón (2%), ganglios linfáticos (<1%), ovarios (<1%), paratiroides (1%), piel (1%) y mixtos (75%). La calidad de los estudios incluidos fue media-alta con riesgo de sesgo bajo en general, salvo para la selección de pacientes que en 16 estudios presentaba riesgo de sesgo

poco claro y en 2 estudios riesgo alto. En el campo de prueba índice, 13 estudios fueron valorados como riesgo de sesgo poco claro. En el apartado de aplicabilidad se ve compensada esta valoración puesto que presentan un riesgo de sesgo bajo en su mayoría. El tipo de estudio fue retrospectivo en 30 casos y prospectivo en los 26 restantes. No se informa de la totalidad de fabricantes de escáneres de preparaciones utilizados en los estudios, algunos son Aperio, Nikon Coolscope, Motic EasyScan, Hamamatsu Nanozoomer, Navigo y Mirax, entre otros.

Las cifras de concordancia de estos estudios oscilan entre el 85,7% y el 100%, para aquellos con análisis de más de 60 muestras. La media ponderada de la concordancia global fue 96,9% (mínimo: 88,2% máximo: 99,4%). La otra variable de resultado fue el tiempo necesario para emitir el diagnóstico, cuya media ponderada fue de 17,75 minutos por caso.

Los autores concluyen que la RS muestra que la telepatología mediante PrD es comparable a la microscopía convencional en el diagnóstico intraoperatorio, en términos de concordancia y tiempos hasta diagnóstico. Las pequeñas diferencias en concordancia entre ambos métodos se irán reduciendo con el desarrollo de sistemas digitales, cada vez más avanzados y con imágenes más definidas.

5.2.4 Descripción RS de Girolami y cols.

El objetivo de esta revisión es revisar la evidencia disponible relativa a la concordancia diagnóstica entre la patología digital y el microscopio convencional en citopatología (41). Se realizó una búsqueda sistemática en 4 bases de datos hasta mayo de 2019, incluyendo todos los estudios que comparaban diagnóstico con microscopio y diagnóstico a través de patología digital. Se incluyeron 19 estudios que incluían una mediana de 30 y una media de 113 muestras por estudio; solo 4 estudios se llevaron a cabo mediante el análisis de 60 muestras o más, como recomiendan las guías del CAP (College of American Pathologists) (47–50). Los tejidos de origen eran ginecológicos en 11 estudios, 2 de los cuales también incluían algunas muestras no ginecológicas; el resto de estudios trataban muestras de origen diverso como neurológico, tiroideo, torácico o mixto. La calidad de los estudios incluidos fue media-alta con riesgo de sesgo bajo en general, salvo para la selección de pacientes que presentan riesgo de sesgo poco claro, pero que se ve compensado en el apartado de aplicabilidad con un riesgo bajo. Se estudió el periodo de lavado desde que se hacía el diagnóstico con microscopio hasta que se realizaba a través de PD y el tiempo osciló entre

2 días y 9 meses en los 8 estudios donde se informaba de ello, ya que 4 estudios no informaban sobre el periodo de lavado y 7 más no lo aplicaban. Los escáneres de preparaciones utilizados en los estudios comprendían 8 fabricantes diferentes, siendo Aperio (Leica Biosystems) el más utilizado (n=7, 37%), Hamamatsu fue usado en 4 estudios (21%), iScan Coreo /Ventana en 3 estudios (16%), 3DHistech, MicroBrightField, Leica SCN400, BLISS y un escáner institucional se usaron en un estudio cada uno (26%). La información sobre el escaneado en el eje Z se ofrecía en 13 estudios, nueve estudios usaron el enfoque de plano único y los 4 restantes un enfoque de apilamiento que iba de 3 a 21 capas.

El resultado obtenido para la concordancia intra-observador global fue de 92,5% y para la concordancia con respecto al diagnóstico original (inter-observador) fue del 84,1%. La heterogeneidad de los estudios fue elevada, presentando cierto riesgo de inconsistencia en los resultados, casi todos debidos a un tamaño muestral pequeño. Si nos centramos en los estudios con muestras mayores o iguales a 60 especímenes, la concordancia intra-observador se encuentra entre 62% y 100% y la concordancia inter-observador, respecto al diagnóstico original, se sitúa entre 80 y 94%. Once estudios informaron de los resultados relativos al tiempo necesario para establecer el diagnóstico encontrándose entre 2 y 40 minutos para PD y entre 2 y 8 minutos para microscopio óptico, con resultados significativamente mayores para el diagnóstico por PD, en general. El único estudio con un gran número de muestras que reportaba el tiempo para establecer el diagnóstico obtuvo un resultado de 113 segundos para microscopio y 122 segundos para PD (50).

Los autores concluyen que la RS aporta pruebas limitadas sobre la concordancia diagnóstica de la PD mediante PrD y el MO en citopatología. El rendimiento de la PD es ligeramente mejor en los casos de citología líquida porque este tipo de muestra es menos propensa a las dificultades técnicas de los frotis convencionales. Sin embargo, esta conclusión se basa únicamente en unos pocos estudios retrospectivos que muestran características heterogéneas con respecto a la selección de casos, la formación de los patólogos y las medidas de resultado. En resumen, el tiempo necesario para realizar un diagnóstico parece ser más largo con la PD que con microscopio convencional, y esto representa una importante barrera para el uso rutinario en la práctica clínica, que podría tener un impacto negativo en los programas de cribado citológico con una gran carga de trabajo para llegar al diagnóstico. Los autores prevén que los futuros estudios que utilicen escáneres con mejores capacidades tecnológicas y que las investigaciones con un diseño de estudio más adecuado proporcionarán evidencias más sólidas en la comparación entre PrD y microscopio convencional para el diagnóstico citopatológico.

5.3. Descripción de los estudios individuales

(Anexo 4)

5.3.1 Estudio de Alassiri y cols.

Estudio realizado en Arabia Saudí que tiene como objetivo determinar la viabilidad del uso de un sistema de patología digital en los servicios diagnósticos, por medio de la evaluación de la equivalencia de los diagnósticos a través de la microscopía convencional y a través de PrD (44). Se trata de un estudio transversal llevado a cabo en el laboratorio central de un centro terciario de atención sanitaria. La variable de estudio principal fue la concordancia intraobservador entre el diagnóstico realizado mediante PrD o microscopio convencional, comparando con el diagnóstico original. La muestra estaba compuesta por 60 casos de neuropatología quirúrgica. El escáner utilizado fue Aperio scanner (ScanScope AT turbo) a un aumento de 40x.

Participaron cuatro patólogos quirúrgicos con experiencia suficiente en neuropatología. Cada vez, 2 patólogos evaluaban un grupo de PrD o de vidrio de forma independiente, además evaluaban toda la información clínica disponible en el momento del diagnóstico original. Después de un período de lavado de, al menos, 8 semanas las muestras se intercambiaron entre los dos patólogos. Los resultados de concordancia se muestran en la Tabla 9.

Sus conclusiones fueron que la patología digital como modalidad de diagnóstico no es inferior a la microscopía convencional y la transición gradual a la patología digital es posible con un estrecho seguimiento y una formación suficiente. La fase preanalítica debe estar bien controlada con preparaciones con una tinción de hematoxilina-eosina de calidad. Sin embargo, para garantizar los mejores resultados solo los neuropatólogos formados formalmente deben manejar el servicio de neuropatología digital.

Tabla 9. Resultados de concordancia intraobservador del estudio de Alassiri y cols.

	MO vs. DO	WSI vs. DO	MO vs. WSI
Concordancia	86,3%	80,8%	82,1%
Discordancia menor	6,7%	10%	7,9%
Discordancia mayor	7,1%	9,2%	10%

MO: Microscopía óptica. WSI: Whole slide images. DO: Diagnóstico original.

5.3.2 Estudio de Borowski y cols.

Se trata de un ECA doble ciego llevado a cabo en Estados Unidos (43). Tiene como objetivo determinar si el diagnóstico patológico a través de PrD no es inferior en comparación al diagnóstico a través de microscopio convencional, mediante la comparación del grado de concordancia con el diagnóstico original de más de 2.000 casos. Se trata de un estudio multicéntrico de evaluación retrospectiva desde julio de 2016 a diciembre de 2018. Participaron 27 patólogos con experiencia suficiente. Cada caso se estudiaba 2 veces, una con PrD y otra con microscopio óptico convencional; con un periodo de lavado entre ambas mínimo de 31 días (media de 58 días). Se creó un panel de patólogos dedicados a revisar cada diagnóstico y compararlo con el original para decidir si se registraba o no. En los supuestos de desacuerdo entre patólogos asignados a los mismos casos, el diagnóstico digital, el diagnóstico por microscopio y el correspondiente diagnóstico de referencia, se asignaban aleatoriamente a 2 de los 3 patólogos responsables de la decisión diagnóstica, adjudicando una valoración de entre las siguientes: Aplazamiento, discordancia mayor o menor y concordancia. Después, se aplicaba el protocolo representado en la Figura 4.

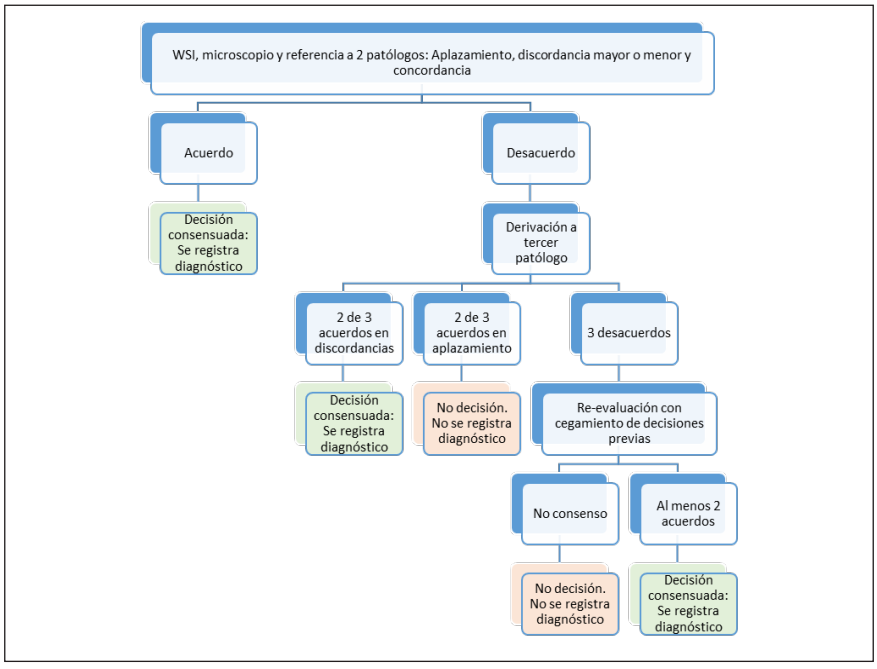


Figura 4. Protocolo de adjudicación de casos.

La variable de estudio principal fue el porcentaje de discrepancias mayores en los dos tipos de diagnóstico con respecto al original, así como la diferencia de estas proporciones entre ambos grupos de diagnóstico (PrD y microscopio convencional). También se midió el tiempo empleado por los patólogos para llegar al diagnóstico definitivo. La muestra estaba compuesta por 60 casos de neuropatología quirúrgica. El escáner utilizado fue Aperio AT2 DX system (Leica Biosystems) a un aumento de 20x, los monitores de lectura eran de la marca Dell y el software de imágenes era también de Leica Biosystems. La evaluación del riesgo de sesgos del estudio, mediante la herramienta QUADAS-2 dio un resultado de riesgo bajo de sesgo (Tabla 8).

Los resultados obtenidos de discordancias se muestran en la Tabla 1. Las tasas más altas de discordancias mayores oscilaron entre 3,5% y 5,25%, y fueron de biopsias de vejiga, pulmón, sistema endocrino, partes blandas y mama. El tiempo empleado hasta el diagnóstico para el grupo de PrD fue de 5,20 minutos y para MO de 4,95 minutos, lo que supone una diferencia entre ambos de 15 segundos.

La conclusión de los autores fue que, en general, los patólogos que realizan rutinariamente diagnósticos en MO pueden realizar diagnósticos histológicos primarios a partir de PrD con un nivel de precisión que no es inferior al de la práctica habitual. El tiempo de revisión de cada caso fue similar entre las dos modalidades, y los patólogos consideraron que la modalidad de PD era cómoda y completamente adecuada, incluida la revisión de muestras histológicas especiales.

Tabla 10. Resultados del estudio de Borowski y cols.

	MO vs. DO	WSI vs. DO	Diferencias en discordancias mayores. Umbral no inferioridad <4%
Muestra	7522	7509	
Discordancia mayor	247	280	
Porcentaje discordancias mayores	3,28%	3,73%	0,45%

MO: Microscopía óptica. WSI: Whole slide images. DO: Diagnóstico original.

5.3.3 Estudio de Hanna y cols.

Este ECA se realizó en Estados Unidos y tiene como objetivos evaluar la viabilidad operativa del diagnóstico a distancia y la notificación primaria de muestras de patología mediante sistemas de patología digital, evaluar el

rendimiento del acceso remoto y la facilidad de uso para el registro remoto de los patólogos y validar un sistema de patología digital para su uso en el diagnóstico primario a distancia. Se trata de un estudio prospectivo con series de casos, llevado a cabo en un centro terciario de atención global al cáncer. Cada turno diario de patólogos del centro se seleccionó aleatoriamente para realizar los diagnósticos en remoto del total de casos obtenidos ese día. El estudio incluía una encuesta sobre los recursos y habilidades de acceso remoto al sistema de diagnóstico de patología digital. Las variables de estudio fueron concordancia en el diagnostico comparando PrD con microscopio convencional, discrepancias mayores, muestras analizadas y origen tisular de las muestras. Se analizaron un total de 2.119 muestras, 1.573 a través de telepatología y el resto en el despacho del patólogo. El escáner utilizado fue Aperio GT450 (Leica Biosystems) a un aumento de 40x. El visor de imágenes fue el módulo PICSPlus en Cerner CoPathPlus.

La evaluación de sesgos del estudio, mediante la herramienta QUADAS-2 dio un resultado de riesgo bajo de sesgo (Tabla 8). La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se llevó a cabo con el instrumento QUADAS-2 (38), puesto que se trata de la evaluación de herramientas diagnósticas. Los resultados de cada estudio se pueden comprobar en la Tabla 8.

En lo relativo a la probabilidad de sesgos La mayoría de estudios presentaron riesgo bajo en todos los parámetros evaluados con QUADAS-2, resultando peor valorado el estudio de Retamero y cols. (31) con un riesgo de sesgo alto en los campos relativos a la prueba índice y prueba de referencia. Del mismo modo la selección de individuos del estudio de Alassiri y cols. (44) también presentaba un riesgo alto de sesgo. El estudio de Kong y cols. (46) presentaba un riesgo de sesgo incierto en los apartados de selección de individuos y de flujo y tiempos.

En el apartado de evaluación sesgos en aplicabilidad de los resultados las valoraciones fueron positivas en su mayoría, con riesgo bajo de sesgo en todos los estudios, salvo el estudio de Retamero y cols. que presentaba un riesgo incierto de sesgo en la prueba índice y en la prueba de referencia, principalmente porque no había comparación de la patología digital con una herramienta diagnóstica de referencia (Tabla 8).

Participaron 12 patólogos con experiencia suficiente en diagnóstico patológico. Se hicieron un total de 254 lecturas usando ambos métodos (PrD y microscopio convencional). Se obtuvo un 100% de concordancia mayor. Se detectaron solo 3 discrepancias menores relacionadas con los

tejidos mamario, pulmonar y tiroideo que no influían en la decisión quirúrgica (Tabla 11).

Sus conclusiones fueron que el acceso remoto al sistema de patología digital fue utilizado eficazmente con un rendimiento suficiente para el diagnóstico a distancia. Estudios de validación adicionales permitirán la agregación de datos y ofrecerán información que puede influir en el entorno reglamentario existente.

Tabla 11. Resultados de concordancia intraobservador del estudio de Hanna y cols.

	Total Muestras	%
Concordancia mayor	254	100
Discordancia menor	3	1,18
Discordancia mayor	0	0

5.3.4 Estudio de Kong y cols.

El estudio se llevó a cabo en China y tiene como objetivo comparar el diagnóstico mediante PrD con la citología convencional en pacientes sometidos a aspiración con aguja fina con punción guiada por ecografía endoscópica (EUS-PAAF) con sospecha de malignidad pancreática (46). Se trata de un ensayo clínico prospectivo con series de casos, llevado a cabo en un hospital, entre octubre de 2014 y octubre de 2016. Se invitó a participar a los pacientes sometidos a EUS-PAAF. Las muestras obtenidas se dividieron en dos grupos para ser analizadas a través de PD y de citología convencional. Después se re-evaluaban todas a través de citología convencional, considerando éste el diagnóstico de referencia. Las variables de estudio fueron sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). El sistema de PD utilizado fue Cyto-Savant citómetro de imagen de alta resolución. Tamaño de píxel de 0,34 µm×0,34 µm (~0,1 μm^2).

La evaluación de sesgos del estudio, mediante la herramienta QUADAS-2 dio un resultado de riesgo bajo de sesgo (Tabla 8).

Se analizaron un total de 142 pacientes, el diagnóstico de cáncer pancreático se hizo en 102 de estos pacientes (72%). Considerando el diagnóstico por PD se obtuvo una sensibilidad del 84%, una especificidad del 80% y una precisión del 83%. Los valores de dispersión publicados para estas variables

no son todos correctos, por lo que en la Tabla 12 se marcan con un asterisco los intervalos de confianza que no corresponden con el valor al que acompañan.

Sus conclusiones fueron que el diagnóstico digital puede proporcionar rendimiento diagnóstico comparable al de la Citología convencional en el diagnóstico de malignidad pancreática y una mayor sensibilidad para los pacientes sin un diagnóstico histopatológico maligno a partir de una EUS-PAAF.

Tabla 12. Resultados del estudio de Kong y cols.

	PD (IC95%)	Citología Convencional (IC95%)
Sensibilidad	84 (76 – 90)	75 (65 – 83)
Especificidad	80 (64 – 99)	85 (65 – 82)*
VPP	92 (84 – 97)	93 (85 – 98)
VPN	67 (52 – 80)	43 (43 – 70)*
Precisión	83 (74 – 90)	(72 – 88)

*PD: Patología digital. *Intervalos de confianza que no se corresponden con su valor, publicado por los autores sin erratum.*

5.3.5 Estudio de Retamero y cols.

Este estudio no cumple los criterios de inclusión de nuestra revisión, no obstante, se ha incluido por tratarse de una experiencia reciente de implementación de la PD en el contexto español. Su objetivo es conseguir el diagnóstico digital asistencial de todos los casos histopatológicos de los hospitales de la provincia de Granada (2 hospitales universitarios en la capital y otros 2 hospitales generales en la provincia) (31). Por tanto, se trata de un estudio multicéntrico de evaluación prospectiva, cuya evaluación comprende los años de 2015 a 2018. El servicio de histopatología completo se compone de 23 patólogos, 8 patólogos residentes y 32 técnicos. La carga de trabajo (número de preparaciones analizadas) fue de 60.767 muestras citológicas y de 56.641 muestras histológicas. El SIAP utilizado fue Vitropath y el programa de seguimiento de muestras VTS, ambos de la compañía Vitro, S.A. Estos servicios se integraban en el sistema de información electrónica de Andalucía: Diraya. El escáner utilizado fue Philips IntelliSite, con aumento de 40x. El acceso a esas imágenes se hacía a través de la estación de trabajo HP Z440 con una tarjeta gráfica NVIDIA Quadro K4200. Cada estación de trabajo estaba equipada con 2 monitores: un monitor LED Barco MDRC-2224 BL de 24 pulgadas (61 cm) con una resolución de 1.920x1.200 píxeles para la visualización de imágenes, y que incorpora un sistema deno-

minado MediCal QAWeb y un monitor LED Philips 246V5L de 24 pulgadas (61 cm) con una resolución de 1.920x1.080 píxeles, para la elaboración de informes en el SIAP, la consulta de historiales de pacientes, etc.

Las variables de estudio fueron el número de muestras analizadas, número de patólogos, número de casos por patólogo, incremento de casos por patólogo y año. La evaluación de sesgos del estudio, mediante la herramienta QUADAS-2 dio un resultado de riesgo medio de sesgo (Tabla 8), principalmente porque no se trataba de un estudio de evaluación de prueba diagnóstica propiamente dicho, sino de una descripción de la implementación de un servicio de PD y de las cifras relativas a la carga de trabajo asumida. Por tanto, no hay prueba de referencia, ni comparación alguna con otro método diagnóstico.

Los resultados obtenidos del estudio se muestran en la Tabla 13. Con el sistema de PD, los patólogos analizan hasta un 26% más de casos al año.

Las conclusiones técnicas fueron que, en todo proyecto, pero especialmente en el caso de la patología digital, asegurar el éxito pasa por una adquisición realizada con toda la información relevante sobre el entorno real. Por ello es importante:

- Validar / verificar el sistema para cada uso y la carga prevista.
- Asegurar una apropiada capacitación para el usuario técnico y patólogo.
- Contar con escáneres de preparaciones robustos, con mínima intervención y que no añadan procesos que aumenten la carga del técnico.
- Diseñar un entorno apropiado a nivel de comunicaciones, computación y almacenamiento
- Tener en cuenta los aspectos clínicos, necesidades y solicitudes de los patólogos.
- El formato de almacenamiento (imágenes), es clave para la reducción de costes.

La conclusión de los autores fue que, en general, los patólogos que realizan diagnósticos en la práctica clínica mediante MO pueden realizar diagnósticos histológicos primarios a partir de PrD. La experiencia en la

Provincia de Granada, con una carga de más de 200.000 muestras anuales ha demostrado la viabilidad de la transformación digital.

Tabla 13. Resultados del estudio de Retamero y cols.

	Nº patólogos	Nº muestras analizadas	Nº casos/ patólogo	Incremento casos/ patólogo año
2015	24	53.500	2.229	
2016	22	56.500	2.568	15%
2017	23	61.500	2.674	20%
2018	23	64.500	2.804	26%

5.4. Efectividad

Las características heterogéneas de los estudios incluidos y el tipo de variable de resultado encontrada en la mayoría de ellos, la concordancia del diagnóstico, no han permitido poder realizar un meta-análisis. No obstante, tal como realizan Azam y cols. para la concordancia global y para la concordancia completa (36), se ha llevado a cabo un cálculo de la media ponderada, teniendo en cuenta el resultado de concordancia diagnóstica y el tamaño de la muestra de la que se ha obtenido (Tabla 14).

Tabla 14. Resumen de resultados de concordancia.

Estudio	N	% concordancia	IC inf.	IC sup.
RS Azam 2020a (36)	19468	98,3	97,4	98,9
RS Azam 2020b (36)	10797	92	87,2	95,1
RS Damaceno 2019 (calculada) (42)	1949	94,08	93,88	94,28
RS Dietz 2020 (40)	12039	97,65	97,58	97,73
RS Girolami 2020 (calculada) (41)	1459	92,89	92,48	93,3
Alassiri 2019 (44)	60	80,8	68,3	88,3
Borowsky 2020 (43)	7509	96,27	95,88	96,79
Hanna 2020 (45)	254	98,8		
MEDIA PONDERADA	**53535**	**96,17**	**96,15**	**96,19**

5.5. Seguridad

En el presente estudio la seguridad se refiere a las consecuencias negativas de un potencial error diagnóstico en comparación con el sistema de diagnóstico por MO.

Todos los estudios han mostrado que las discordancias mayores encontradas (aquellas que implican un cambio en el tratamiento de esos pacientes) son escasas y no muestran diferencias significativas con el diagnóstico habitual con MO (Tabla 15).

Tabla 15. Discordancias mayores de los estudios incluidos.

	Discordancia mayor PrD vs. DO	Discordancia mayor PrD vs. MO
Alassiri 2020 (44)	7,1%	10%
RS Azam 2020 (36)		2,8% Calculado de 546 discordancias mayores y 19468 muestras
RS Dietz 2020 (40)		0 – 10,8%
Hanna 2020 (45)	7%	4%
Borowsky 2020 (43)		1,5%
RS Damaceno-Araujo 2019 (42)		1,7 – 21%

PrD: Preparaciones digitales. MO: microscopio óptico. DO: Diagnóstico original

5.6. Análisis de los aspectos organizativos, éticos y legales

La puesta en marcha de sistemas integrados de PD en los servicios de anatomía patológica requiere de una estrategia autonómica o nacional, que permita integrar de forma efectiva estas herramientas diagnósticas en los sistemas de información clínica de las diferentes Comunidades Autónomas en nuestro país.

Entre todas las opciones disponibles es necesario que los equipos dispongan de marcado CE para su uso en diagnóstico primario y en segunda opinión a través de PD. La visualización de PrD implica unos requerimien-

tos de hardware y software específicos. Se necesita un ordenador de gama alta que permita visualizar con fluidez la preparación digital, sin que el desplazamiento entre campos implique una ralentización de la imagen. Las especificaciones técnicas son variables entre proveedores y dependen también del software utilizado, pero deben garantizar una buena experiencia de usuario. Es aconsejable disponer de un monitor de calidad médica con un tamaño entre 24 y 32 pulgadas y una elevada resolución (15).

Asimismo, se prevé una necesaria formación de los patólogos en el manejo de los sistemas digitales y la lectura de las preparaciones a través de imágenes escaneadas de muestras histológicas y citológicas (27) .

La incorporación de la PD en la práctica clínica implica la necesidad de definir los requisitos y recomendaciones relativos a la calidad, interoperabilidad e integración con sistemas de información clínica, decidir si existe obligatoriedad o no de mantener las preparaciones histológicas y citológicas que se han escaneado, y en qué condiciones, definición de las condiciones de mantenimiento del repositorio de imágenes de un servicio de PD. Estas recomendaciones legales y técnicas, además de basarse en un soporte científico, deben diseñarse con una perspectiva internacional, preferiblemente, en el marco de la Unión Europea (3).

No se deben olvidar los aspectos relativos a la acreditación de la calidad. Cada vez, un mayor número de servicios de Anatomía Patológica, han iniciado el proceso de acreditación de la norma ISO 15189 (51), que contiene todos los requisitos que los laboratorios clínicos que analizan muestras biológicas de origen humano deben cumplir. Esta acreditación comporta el cumplimiento de:

1) Un sistema de gestión de la calidad
2) Competencia técnica
3) Producción de resultados técnicamente válidos.

Hasta el momento, la mayoría de los servicios de Anatomía Patológica que cuentan con la acreditación ISO 15189 no han incorporado eficientemente la PD en la rutina diagnóstica asistencial. Su incorporación supondrá el cumplimiento de unos requerimientos técnicos para garantizar los requisitos de la mencionada norma (51).

La PD genera una gran cantidad de datos personales, que se encuentran protegidos por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, por lo que

existe la obligación de gestionar estas bases de datos, generadas por la PD, acorde a esta ley. Esto supone un desafío importante respecto a la gestión, el procesamiento y la seguridad de los datos; no obstante, en los hospitales dónde se pretende implementar la PD, ya se dispone de sistemas informatizados para la correcta gestión de la historia clínica electrónica a todos los niveles, por lo que, tanto el software como la infraestructura están preparados para cumplir con la regulación pertinente. La literatura que discute los beneficios potenciales de la PD rara vez menciona las consideraciones éticas y legales de acceso y procesamiento de los datos del paciente. Los datos que contienen las PrD se generan principalmente con fines diagnósticos, pero también tienen otros usos como la enseñanza y la investigación. No está claro si los marcos y las recomendaciones actuales son útiles para los profesionales o si existe la necesidad de recomendaciones adicionales. Un estudio reciente realiza una consulta a histopatólogos mediante una encuesta y reconoce una falta de confianza en el conocimiento y comprensión de las cuestiones clave del consentimiento, la legislación y las recomendaciones éticas. El estudio concluye que es escasa la orientación específica sobre cuestiones legales y éticas en el contexto de la PD (28).

5.7. Necesidades de investigación

La revisión llevada a cabo en este informe, ha puesto de manifiesto la escasa calidad de los estudios sobre la efectividad de la PD, ya que no se han encontrado apenas estudios de evaluación de pruebas diagnósticas con resultado de sensibilidad y especificidad, como para obtener una síntesis de resultados homogénea. Por tanto, se recomienda la realización de estudios bien diseñados y con suficiente tamaño muestral para obtener resultados de sensibilidad y especificidad que permitan alcanzar con claridad una validez diagnóstica basada en la evidencia.

6. Discusión

La PD, entendida como el diagnóstico a través de sistemas de digitalización y visualización de preparaciones histológicas y citológicas en anatomía patológica, ha mostrado en multitud de estudios ser una herramienta diagnóstica no inferior en concordancia al microscopio óptico, como se ha comprobado en los resultados obtenidos de la presente revisión. Obteniendo una concordancia diagnóstica del 96%, cifra superior al 93% encontrado por autores que han establecido recomendaciones para la incorporación de la PD en los servicios de anatomía patológica (52).

No obstante, los estudios en los que se han basado nuestros resultados son muy diferentes en cuanto a metodología, tamaños muestrales y definición de tipos de concordancia, por lo que presentan un elevado grado de heterogeneidad (31,36,40–46).

Múltiples estudios han comparado las preparaciones convencionales, de vidrio, con las PrD y han evaluado su concordancia. En un estudio de evaluación de la PD por no inferioridad utilizado para la autorización de comercialización de la FDA (53), se observó una tasa de discordancia igual entre los preparaciones de vidrio (4,6%) y las PrD (4,9%) cuando se reevaluó cada tipo de preparaciones 4 semanas después del diagnóstico inicial. La mayor tasa de discordancia entre PrD y convencionales no fue significativa, con un 0,4% (IC95%: 0,3-1,01). En una revisión de los casos discordantes, no se observaron imprecisiones consistentes debido a las PrD. Otros estudios han encontrado tasas de concordancia que van desde más del 90% hasta más del 95% (36,53–55). En el meta-análisis de Azam y cols. incluido en nuestra revisión se obtuvo una tasa de concordancia del 98,3% (IC 95% (97,4-98,9)) (36). La mayoría de las discordancias estaban relacionadas con la detección de microorganismos (*Helicobacter pylori*) así como el reconocimiento de mitosis y características nucleares en la displasia.

En lo relativo a la seguridad y las discordancias diagnósticas mayores, que implicarían un cambio en el tratamiento o la gestión del paciente, se han obtenido resultados muy diferentes, aunque en general estas cifras son muy bajas, por debajo del 10%. No obstante, la RS de Damaceno-Araujo y cols. informa de resultados de discordancias del 21% (42). Estos autores analizan las causas de las discordancias estableciendo que la mayoría se deben a los llamados casos dudosos, donde existe también problemas de

discordancia en el diagnóstico de AP convencional (56). En algunos casos, se necesitan aumentos mayores para visualizar detalles sutiles, que podrían estar presentes en los casos difíciles (57). Thrall y cols. afirmaron que la falta de claridad de la imagen en las PrD era una limitación de la tecnología, pero descartaron este hecho como una razón para las variaciones intraobservador (58). La dificultad de reconocer gránulos citoplasmáticos como los de los eosinófilos, las figuras mitóticas, los detalles nucleares o el patrón de cromatina, así como algunos microorganismos -como *Candida albicans, Helicobacter pylori* y *Giardia lamblia*- apunta a una limitación del escáner y se producen con mayor frecuencia en algunas subespecialidades de la patología, como la neuropatología, la patología gastrointestinal y la patología pediátrica (59). Estos problemas ponen de manifiesto la necesidad de escáneres más avanzados, que sin duda deberían mejorar con la permanente mejora tecnológica. En este sentido, la regulación de estos dispositivos debe mejorar y estandarizarse.

Otros resultados analizados en el presente estudio tienen que ver con la carga de trabajo, y su consecuente ganancia en coste-efectividad, que suele ser una de las razones que se argumentan cuando se aboga por la implementación de la PD en los servicios de salud. Esta mayor eficiencia requiere que el servicio de PD sea íntegramente digital, pero a su vez, permita la disponibilidad de preparaciones de vidrio a demanda (25). Hasta donde sabemos, no existe ningún análisis de eficiencia con datos de la vida real para la implementación completa de la PD y con un seguimiento mayor de 5 años (21). Hanna y cols. describieron en 2019 la implementación de un servicio de PD en el departamento de patología del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Estados Unidos (25). La transición hacia la PD asistencial se inició en 2015 con una carga de escaneo de unas 2.000 muestras al mes. Este centro produjo más de 20.000 muestras al mes a partir de 2017. Estos resultados vienen a confirma la línea de Retamero y cols. que se incluye en este informe, donde se manifiesta que la implementación de la PD supone un aumento de las muestras digitalizadas y analizadas, lo que conlleva una mayor eficiencia (31). Además, Hanna y cols. encontraron que la PD condujo a una reducción del 93% de las solicitudes de preparaciones físicas (25).

En 2017, se publicó otra estimación sobre la rentabilidad de la PD para el diagnóstico primario (60), tomando como modelo de referencia un hospital universitario de Reino Unido (80.000 especímenes, 45 consultores a tiempo completo, 9 millones de libras de presupuesto anual del departamento). Según sus estimaciones, los costes de la PD se compensarían al cabo de 2 años con una mejora global de la productividad del 10% y al cabo de un año con un 15%. Si la mejora de la productividad solo aumenta en el

5%, la PD supondría una pérdida de eficiencia permanente en comparación con el diagnóstico portaobjetos. El análisis de coste-eficacia de Ho et al. (61) también incluye en la productividad el ahorro que supone no usar microscopios, el tiempo que ahorran los patólogos en todo el proceso diagnóstico. El total de los costes evitados en 5 años gracias a la consolidación del laboratorio y la reducción de la mano de obra de los histotecnólogos se estimó en 1,46 millones de dólares.

En resumen, los análisis de coste-eficacia realizados hasta la fecha son escasos, a menudo estimados y derivados de experiencias de un solo centro que no pueden generalizarse fácilmente.

Respecto a los sistemas basados en PrD, el panorama actual de la PD proporciona innumerables soluciones de hardware y software que ofrecen tecnología para la mayoría de los casos de uso de laboratorio, cada uno con sus propias limitaciones y valor añadido (62). La mayoría de los fabricantes utilizan formatos de archivo de imágenes propietarios (creados por su fabricante e incompatibles con el resto). Es conveniente, en estos sistemas, que se dé la posibilidad de exportación a formatos libres, la interoperabilidad entre fabricantes o trabajar bajo la norma DICOM (14) u otras normas internacionales como HL7 o UNE-EN-ISO13606, siempre de cara a mantener la compatibilidad con otros centros y con equipos futuros (63). El sistema de PD debe integrarse necesariamente con la historia clínica electrónica y con el sistema central de almacenamiento de imágenes médicas del hospital (9).

En lo relativo a las desventajas enumeradas por Jahn y cols. en la Tabla 4, es reseñable comprobar que muchas de las desventajas están asociadas a una carencia de formación o experiencia en el uso de la tecnología necesaria, que se resolvería con programas de formación adecuados e incluyendo esta capacitación en las residencias de especialización de los profesionales sanitarios (21).

La implementación técnica de PD en diagnósticos asistenciales es compleja, requiere experiencia, recursos humanos y un enfoque continuo en los avances técnicos. Los patólogos pueden necesitar profesionales externos para definir especificaciones para las principales adquisiciones de hardware y software y comparar en profundidad las ofertas de los proveedores de manera significativa (21).

El elevado coste económico de implementación y mantenimiento supone el principal problema de la PD. Es esperable que los costes técnicos de

almacenamiento disminuyan con el avance de la tecnología. No es aconsejable adquirir un sistema de patología digital para uso asistencial si antes no existe integración con el SIAP y trazabilidad con códigos de barras en las preparaciones (64).

La pandemia actual de COVID-19 ha dado un impulso importante a esta especialidad, por lo que pronto se pueden esperar datos más sólidos de implementaciones de PD en el mundo real a mayor escala (17).

Se han propuesto diversas recomendaciones y pautas, centradas principalmente en la validación de la PD para fines clínicos o en el entorno técnico. También existen documentos que cubren principalmente la implementación de la PD en la práctica clínica habitual y todos los requisitos previos para que un laboratorio de patología cambie de un flujo de trabajo clásico y analógico a un flujo completamente digital, como es la guía de la European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP), que establece los pasos necesarios para la transición progresiva, segura y eficiente a la PD (35).

Las políticas de retención de datos y las soluciones de almacenamiento de imágenes en PD son temas abiertos y debatidos. Las recomendaciones generales, incluidas las del Colegio Americano de Patólogos, proponen actualmente conservar preparaciones originales de vidrio durante al menos diez años. Sin embargo, falta aún regulación sobre la retención de PrD, cuando se utilizan para el diagnóstico primario. Algunos documentos sugieren aplicar a las PrD también las mismas indicaciones que se utilizan para las preparaciones convencionales. Otras recomendaciones proponen mantener la imagen digital durante un período de dos ciclos de inspección de laboratorio en caso de que sea necesario revisarla (p. ej., para auditorías, control de calidad, razones médico-legales). Sin embargo, aún se necesitan pautas europeas precisas que definan el período mínimo de tiempo para el almacenamiento de PrD. Hasta entonces, los departamentos de patología deberían determinar una política de retención adecuada para las imágenes digitales (35).

En resumen, la implementación de la PD para diagnóstico asistencial de anatomía patológica, requiere de formación y entrenamiento, experiencia, recursos humanos y un seguimiento continuo de los avances técnicos para actualizar los sistemas de PD. Además los patólogos necesitarán de la ayuda de nuevos profesionales externos para definir las especificaciones de las principales adquisiciones de hardware y comparar las ofertas de los proveedores en profundidad (65). El sistema de PD debe ser un sistema integrado con el resto de los sistemas de información de salud.

7. Conclusiones

Cabe recordar, antes de establecer las conclusiones, que los estudios en los que se han basado los resultados presentan un elevado grado de heterogeneidad, siendo muy diferentes en cuanto a metodología, tamaños muestrales y definición de tipos de concordancia. Teniendo estas circunstancias en cuenta, se concluye lo siguiente:

- La patología digital es una técnica diagnóstica efectiva y segura.
- La concordancia con el diagnóstico convencional con microscopio supera el 95%
- Las discordancias mayores observadas son mínimas.
- La implantación de un sistema de PD en un servicio de anatomía patológica requiere de un entrenamiento y formación de los patólogos profesionales.
- Su implementación requiere de la adquisición de equipos y software de calidad que cumplan con las normativas vigentes en la Unión Europea.
- Cualquier sistema de PD debe integrarse con los sistemas de información de los servicios de salud, incluida la historia clínica electrónica.
- Se necesita un sistema de almacenamiento de imágenes integrado con los sistemas de información y que cumpla con la normativa vigente de protección de datos.

8. Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos

Autores

- *Montserrat Carmona*. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe.

- *Esther García-Carpintero*. Búsqueda bibliográfica, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, redacción del informe.

- *Matilde Palma Ruiz. Instituto de Salud Carlos III.* Búsqueda de información, interpretación, y redacción de este informe.

Revisor interno

Luis María Sánchez Gómez. Director Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Jordi Temprana Salvador*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d´Hebron. Barcelona. Vocal de Comunicación y proyección Social de la SEAP.

- *Marcial García Rojo*. Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Los revisores externos declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

9. Referencias

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins. Patología humana. Edición en. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2012.

2. Buja LM, Krueger GRF. Netter. anatomía patológica. Barcelona: Mason, S.A. (Elsevier Inc); 2006.

3. Matías-Guiu X, García-Rojo M. Incorporación de la patología digital en la práctica de anatomía patológica. I + S Rev la Soc Española Informática la Salud. 2020;140:6–9.

4. Weinstein RS. Prospects for telepathology. Hum Pathol [Internet]. 1986;17(5):433–4. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817786800284

5. Pallua JD, Brunner A, Zelger B, Schirmer M, Haybaeck J. The future of pathology is digital. Pathol Res Pract [Internet]. 2020;216(9):153040. Available from: https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153040

6. Gabril MY, Yousef GM. Informatics for practicing anatomical pathologists: marking a new era in pathology practice. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol. 2010;Inc 23:349–58.

7. Montironi R, Cimadamore A, Scarpelli M. Correspondences. Pathology without microscope: From a projection screen to a virtual slide. Pathol Res Pract. 2020;216(11):153196.

8. Pantanowitz L, Sharma A, Carter AB, Kurc T, Sussman A, Saltz J. Twenty Years of Digital Pathology: An Overview of the Road Travelled, What is on the Horizon, and the Emergence of Vendor-Neutral Archives. J Pathol Inform. 2018;9:40.

9. Temprana-Salvador J. Introducción a la citopatología digital. I + S Rev la Soc Española Informática la Salud. 2020;140:10–6.

10. Indu M, Rathy R, Binu MP. "Slide less pathology": Fairy tale or reality? J Oral Maxillofac Pathol. 2016;20(2):284–8.

11. Patel A, Balis UGJ, Cheng J, Li Z, Lujan G, McClintock DS, et al. Contemporary Whole Slide Imaging Devices and Their Applications within the Modern Pathology Department: A Selected Hardware Review. J Pathol Inform. 2021;12:50.

12. Hanna MG, Pantanowitz L. Bar Coding and Tracking in Pathology. Clin Lab Med. 2016;36(1):13–30.

13. U.S. Food and Drug Adminsitration (FDA). Technical Performance Assessment of Digital Pathology Whole Slide Imaging Devices [Internet]. 2016. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-performance-assessment-digital-pathology-whole-slide-imaging-devices

14. Mildenberger P, Eichelberg M, Martin E. Introduction to the DICOM standard. Eur Radiol [Internet]. 2002;12(4):920–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s003300101100

15. Rojo M, Bueno G. Analysis of the impact of high-resolution monitors in digital pathology. J Pathol Inform [Internet]. 2015 Jan 1;6(1):57. Available from: https://www.jpathinformatics.org/article.asp?issn=2153-3539

16. Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Libro blanco de la Anatomía Patológica en España. D.L.: VI-3. 2015.

17. Aeffner F, Zarella MD, Buchbinder N, Bui MM, Goodman MR, Hartman DJ, et al. Introduction to Digital Image Analysis in Whole-slide Imaging: A White Paper from the Digital Pathology Association. J Pathol Inform. 2019;10:9.

18. Alcaraz Mateos E, Caballero-Alemán F, Albarracín-Ferrer, M. Cárceles-Moreno F, Hernández-Gómez R, Hernández-Kakauridze S, Hernández-Sabater L, et al. Research on Devices for Handling Whole Slide Images on Pathology Workstations. An Ergonomic Outlook. Off J Eur Soc Digit Integr Pathol. 2016;2(1):232.

19. Chong Y, Kim DC, Jung CK, Kim DC, Song SY, Joo HJ, et al. Recommendations for pathologic practice using digital pathology: Consensus report of the Korean Society of Pathologists. J Pathol Transl Med. 2020;54(6):437–52.

20. Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de octubre de 1998, sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Diario

Oficial de la Unión Europea. 1998;

21. Jahn SW, Plass M, Moinfar F. Digital Pathology: Advantages, Limitations and Emerging Perspectives. Vol. 9, Journal of Clinical Medicine . 2020.

22. REGLAMENTO (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Diario Oficial de la Unión Europea. 2017;117:176–332.

23. Pare G, Meyer J, Trudel M-C, Tetu B. Impacts of a Large Decentralized Telepathology Network in Canada. Telemed J e-health Off J Am Telemed Assoc. 2016 Mar;22(3):246–50.

24. Evans AJ, Salama ME, Henricks WH, Pantanowitz L. Implementation of Whole Slide Imaging for Clinical Purposes: Issues to Consider From the Perspective of Early Adopters. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2017 Apr 25;141(7):944–59. Available from: https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0074-OA

25. Hanna MG, Reuter VE, Samboy J, England C, Corsale L, Fine SW, et al. Implementation of Digital Pathology Offers Clinical and Operational Increase in Efficiency and Cost Savings. Arch Pathol Lab Med. 2019 Dec;143(12):1545–55.

26. Thorstenson S, Molin J, Lundström C. Implementation of large-scale routine diagnostics using whole slide imaging in Sweden: Digital pathology experiences 2006-2013. J Pathol Inform. 2014;5(1):14.

27. Williams BJ, Treanor D. Practical guide to training and validation for primary diagnosis with digital pathology. J Clin Pathol. 2020 Jul;73(7):418–22.

28. Coulter C, McKay F, Hallowell N, Browning L, Colling R, Macklin P, et al. Understanding the ethical and legal considerations of Digital Pathology. J Pathol Clin Res [Internet]. 2022 Mar 1;8(2):101–15. Available from: https://doi.org/10.1002/cjp2.251

29. Stathonikos N, Nguyen TQ, van Diest PJ. Rocky road to digital diagnostics: implementation issues and exhilarating experiences. J Clin Pathol. 2021 Jul;74(7):415–20.

30. van Diest PJ, Huisman A, van Ekris J, Meijer J, Willems S, Hofhuis H, et al. Pathology Image Exchange: The Dutch Digital Pathology Plat-

form for Exchange of Whole-Slide Images for Efficient Teleconsultation, Telerevision, and Virtual Expert Panels. JCO Clin Cancer Informatics [Internet]. 2019 Jun 13;(3):1–7. Available from: https://doi.org/10.1200/CCI.18.00146

31. Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, del Moral RG. Complete digital pathology for routine histopathology diagnosis in a multicenter hospital network. Arch Pathol Lab Med. 2020;144(2):221–8.

32. Temprana-Salvador J. Cazando unicornios Implementación de la patología digital en el Instituto Catalán de la Salud Proyecto DigiPatICS [Internet]. España; 2021. Available from: Cazando unicornios%0AImplementación de la patología digital en el Instituto Catalán de la Salud%0AProyecto DigiPatICS

33. Temprana-Salvador J, López-García P, Vives JC, Haro L de, Ballesta E, Abusleme MR, et al. DigiPatICS: Digital Pathology Transformation of the Catalan Health Institute Network of 8 Hospitals—Planification, Implementation, and Preliminary Results. Diagnostics 2022, Vol 12, Page 852 [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2022 Apr 1];12(4):852. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/12/4/852/htm

34. García-Rojo M, de Mena-García D, Leal-González S, de la Higuera-González J. Proyecto sevicio regional de patología digital en Andalucía. International Society for telemedicine and e-health [Internet]. 2017; Available from: https://www.isfteh.org/files/work_groups/PROYECTO_ANDALUCIA_PATOLOGIA_DIGITAL_Marcial.pdf

35. Fraggetta F, L'Imperio V, Ameisen D, Carvalho R, Leh S, Kiehl T-R, et al. Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory by the European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP) [Internet]. Vol. 11, Diagnostics (Basel, Switzerland). European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP), Rua da Constituição n°668, 1° Esq/Traseiras, 4200-194 Porto, Portugal.; 2021. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/34829514

36. Azam AS, Miligy IM, Kimani PKU, Maqbool H, Hewitt K, Rajpoot NM, et al. Diagnostic concordance and discordance in digital pathology: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pathol [Internet]. 2020; Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633011196&from=export

37. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017;358:j4008. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935701

38. Ciapponi A. QUADAS-2 : instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica QUADAS-2 : an instrument for the evaluation of the quality of diagnostic precision studies. Evidencia [Internet]. 2015;22–6. Available from: http://www.foroaps.org/files/64fe85009abba-8c506e903adf90dbc17.pdf

39. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0. 2016.

40. Dietz RL, Hartman DJ, Pantanowitz L. Systematic Review of the Use of Telepathology During Intraoperative Consultation. Am J Clin Pathol [Internet]. 2020;153(2):198–209. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med17&NEWS=N&AN=31618416

41. Girolami I, Pantanowitz L, Marletta S, Brunelli M, Mescoli C, Parisi A, et al. Diagnostic concordance between whole slide imaging and conventional light microscopy in cytopathology: A systematic review. Cancer Cytopathol [Internet]. 2020;128(1):17–28. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med17&NEWS=N&AN=31600035

42. Araujo ALD, Arboleda LPA, Palmier NR, Fonseca JM, de Pauli Paglioni M, Gomes-Silva W, et al. The performance of digital microscopy for primary diagnosis in human pathology: a systematic review. Virchows Arch [Internet]. 2019;474(3):269–87. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med16&NEWS=N&AN=30685784

43. Borowsky AD, Glassy EF, Wallace WD, Kallichanda NS, Behling CA, Miller D V, et al. Digital Whole Slide Imaging Compared With Light Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2020;144(10):1245–53. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630948913&from=export

44. Alassiri A, Almutrafi A, Alsufiani F, Al Nehkilan A, Al Salim A, Musleh H, et al. Whole slide imaging compared with light microscopy for primary diagnosis in surgical neuropathology: a validation study. Ann Saudi Med. 2020;40(1):36–41.

45. Hanna MG, Reuter VE, Ardon O, Kim D, Sirintrapun SJ, Schuffler PJ, et al. Validation of a digital pathology system including remote review during the COVID-19 pandemic. Mod Pathol [Internet]. 2020; Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02140692/full

46. Kong F, Kong X, Zhu J, Sun T, Du Y, Wang K, et al. A prospective comparison of conventional cytology and digital image analysis for the identification of pancreatic malignancy in patients undergoing EUS-FNA. Endosc Ultrasound [Internet]. 2019;8(4):269–76. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628929706&from=export

47. Bongaerts O, Clevers C, Debets M, Paffen D, Senden L, Rijks K, et al. Conventional Microscopical versus Digital Whole-Slide Imaging-Based Diagnosis of Thin-Layer Cervical Specimens: A Validation Study. J Pathol Inform. 2018;9:29.

48. Donnelly AD, Mukherjee MS, Lyden ER, Bridge JA, Lele SM, Wright N, et al. Optimal z-axis scanning parameters for gynecologic cytology specimens. J Pathol Inform. 2013;4:38.

49. Gerhard R, Teixeira S, Gaspar da Rocha A, Schmitt F. Thyroid fine-needle aspiration cytology: is there a place to virtual cytology? Diagn Cytopathol. 2013 Sep;41(9):793–8.

50. Yao K, Shen R, Parwani A, Li Z. Comprehensive Study of Telecytology Using Robotic Digital Microscope and Single Z-Stack Digital Scan for Fine-Needle Aspiration-Rapid On-Site Evaluation. J Pathol Inform. 2018;9:49.

51. UNE-EN ISO 15189:2013. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia. (ISO 15189:2012, versión corregida 2014-08-15). [Internet]. 2014. Available from: http://colbiosa.com.ar/wp-content/uploads/2019/10/UNE-EN-ISO-15189-2013-1.pdf

52. Evans AJ, Brown RW, Bui MM, Chlipala EA, Lacchetti C, Milner DA, et al. Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology: Guideline Update From the College of American Pathologists in Collaboration With the American Society for Clinical Pathology and the Association for Pathology Informatics. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2021; Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635107210&from=export

53. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E, Ashfaq R, Beltaifa S, Cacciabeve NG, et al. Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diag-

nosis in Surgical Pathology: A Multicenter Blinded Randomized Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study). Am J Surg Pathol [Internet]. 2018;42(1):39–52. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=28961557

54. Goacher E, Randell R, Williams B, Treanor D. The Diagnostic Concordance of Whole Slide Imaging and Light Microscopy: A Systematic Review. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2017;141(1):151–61. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=27399211

55. Snead DRJ, Tsang Y-W, Meskiri A, Kimani PK, Crossman R, Rajpoot NM, et al. Validation of digital pathology imaging for primary histopathological diagnosis. Histopathology [Internet]. 2016 Jun 1;68(7):1063–72. Available from: https://doi.org/10.1111/his.12879

56. Loughrey MB, Kelly PJ, Houghton OP, Coleman HG, Houghton JP, Carson A, et al. Digital slide viewing for primary reporting in gastrointestinal pathology: a validation study. Virchows Arch [Internet]. 2015;467(2):137–44. Available from: https://doi.org/10.1007/s00428-015-1780-1

57. Romero Lauro G, Cable W, Lesniak A, Tseytlin E, McHugh J, Parwani A, et al. Digital Pathology Consultations—a New Era in Digital Imaging, Challenges and Practical Applications. J Digit Imaging [Internet]. 2013;26(4):668–77. Available from: https://doi.org/10.1007/s10278-013-9572-0

58. Thrall MJ, Wimmer JL, Schwartz MR. Validation of Multiple Whole Slide Imaging Scanners Based on the Guideline From the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2015 May 1;139(5):656–64. Available from: https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0073-OA

59. Shi W, Georgiou P, Akram A, Proute MC, Serhiyenia T, Kerolos ME, et al. Diagnostic Pitfalls of Digital Microscopy Versus Light Microscopy in Gastrointestinal Pathology: A Systematic Review. Cureus [Internet]. 2021 Aug 12;13(8):e17116–e17116. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548958

60. Griffin J, Treanor D. Digital pathology in clinical use: where are we now and what is holding us back? Histopathology [Internet]. 2017 Jan 1;70(1):134–45. Available from: https://doi.org/10.1111/his.12993

61. Ho J, Kuzmishin J, Montalto M, Pantanowitz L, Parwani A, Stratman C, et al. Can digital pathology result in cost savings? A financial projection for digital pathology implementation at a large integrated health care organization. J Pathol Inform. 2014;5(1):33.

62. Hanna MG, Ardon O, Reuter VE, Sirintrapun SJ, England C, Klimstra DS, et al. Integrating digital pathology into clinical practice. Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc. 2022 Feb;35(2):152–64.

63. Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), International Academy of Pathology (IAP). Libro blanco de la anatomía patológica en España [Internet]. Sociedad Española de Anatomía Patológica; 2019. Available from: https://www.seap.es/documents/10157/1760706/Libro_Blanco_Anatomia_Patologica_2019.pdf

64. Treserra F, Alameda F, Catalá I, Gallardo J, Temprana-Salvador J. Guia de calidad en citopatología. Sociedad Catalana de Citopatología, editor. 2019. 120 p.

65. Stathonikos N, Nguyen TQ, Spoto CP, Verdaasdonk MAM, van Diest PJ. Being fully digital: perspective of a Dutch academic pathology laboratory. Histopathology. 2019 Nov;75(5):621–35.

10. Anexos

ANEXO 1. Estrategias de búsqueda

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 16, 2021> **Fecha de búsqueda: 16 de junio de 2021**
1. (digit* adj2 (slide* or imag* or pathology or dermopathology or hematopathology or haematopathology or cytology or neuropathology or cytopathology or histology or histopathology or reproduction or microscop* or inmunohisto*)).ti,ab,kw. (25022)
2 . ((digit* or virtual or internet) adj2 (slide* or imag* or pathology or dermopathology or hematopathology or haematopathology or cytology or neuropathology or cytopathology or histology or histopathology or reproduction or microscop* or inmunohisto*)).ti,ab,kw. (28742)
3 . telepathology.ti,ab,kw. (731)
4 . teledermatopathology.ti,ab,kw. (34)
5 . telemicroscopy.ti,ab,kw. (52)
6. telecytology.ti,ab,kw. (94)
7 . telehistopathology.ti,ab,kw. (0)
8. (Whole adj3 slide adj3 imag*).ti,ab,kw. (1251)
9. Telepathology/ (878)
10 . 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 8 or 9 (30080)
11. limit 10 to yr=”2010 -Current” (16291)
12. valid*.ti,ab,kw. (813054)
13 . revalid*.ti,ab,kw. (1604)
14. re-valid*.ti,ab,kw. (191)
15 . verification.ti,ab,kw. (36699)
16 . concordan*.ti,ab,kw. (71742)
17. discordan*.ti,ab,kw. (32138)

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 16, 2021> Fecha de búsqueda: 16 de junio de 2021	
18.	superior*.ti,ab,kw. (369389)
19.	inferior*.ti,ab,kw. (158509)
20.	noninferior*.ti,ab,kw. (6374)
21.	non-inferior*.ti,ab,kw. (7989)
22..	reproducib*.ti,ab,kw. (171700)
23.	(gold adj2 standard).ti,ab,kw. (72951)
24.	diagnos*.ti,ab,kw. (2645820)
25.	documentation.ti,ab,kw. (54213)
26.	interobserver.ti,ab,kw. (19243)
27.	interpathologist.ti,ab,kw. (50)
28.	intraobserver.ti,ab,kw. (7349)
29.	intrapathologist.ti,ab,kw. (15)
30.	inter-observer.ti,ab,kw. (7963)
31.	inter-pathologist.ti,ab,kw. (42)
32.	intra-obser ver.ti,ab,kw. (4216)
33.	intra-pathologist.ti,ab,kw. (8)
34.	within-reader.ti,ab,kw. (40)
35.	inter-reader.ti,ab,kw. (1233)
36.	intra-reader.ti,ab,kw. (292)
37.	between-reader.ti,ab,kw. (118)
38.	intra-rater.ti,ab,kw. (2697)
39.	effec*.ti,ab,kw. (7314256)
40.	efficacy.ti,ab,kw. (872544)
41.	safety.ti,ab,kw. (558256)
42.	Validation Study/ (105737)
43.	“Reproducibility of Results”/ (417592)
44.	Feasibility Studies/ (73518)

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 16, 2021> Fecha de búsqueda: 16 de junio de 2021
45. Observer Variation/ (43543)
46. Diagnosis/ (17443)
47. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 (11215261)
48. 10 and 47 (16565)
49. limit 48 to yr=”2010 -Current” (9634)
50. limit 49 to humans (5870)
51. limit 48 to (humans and yr=”2012 -Current”) (5062)
52. limit 51 to (clinical trial, all or controlled clinical trial or meta analysis or observational study or randomized controlled trial or “systematic review” or technical report) (398)

Base de datos: EMBASE (Fecha de búsqueda: 17 de junio de 2021)		
#48	#8 AND #47 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [2010-2021]/py	838
#47	#8 AND #47 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	1228
#46	#8 AND #47	28736
#45	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	18787518
#44	'diagnosis'/exp	7582154
#43	'observer variation'/exp	20255
#42	'feasibility study'/exp	148928
#41	'reproducibility'/exp	228753
#40	'validation study'/exp	89790
#39	safety:ti,ab,kw	883463
#38	efficacy:ti,ab,kw	1291328

Base de datos: EMBASE (Fecha de búsqueda: 17 de junio de 2021)		
#37	effec*:ti,ab,kw	9580953
#36	'inter rater':ti,ab,kw	16467
#35	'intra rater':ti,ab,kw	3838
#34	'between reader':ti,ab,kw	154
#33	'intra reader':ti,ab,kw	566
#32	'inter reader':ti,ab,kw	1975
#31	'within reader':ti,ab,kw	50
#30	'intra pathologist':ti,ab,kw	19
#29	'intra observer':ti,ab,kw	6412
#28	'inter pathologist':ti,ab,kw	96
#27	'inter observer':ti,ab,kw	13439
#26	intrapathologist:ti,ab,kw	17
#25	intraobserver:ti,ab,kw	8966
#24	interpathologist:ti,ab,kw	76
#23	documentation:ti,ab,kw	85667
#22	documentation:ti,ab,kw	85667
#21	diagnos*:ti,ab,kw	4054913
#20	(gold NEAR/2 standard):ti,ab,kw	119204
#19	reproducib*:ti,ab,kw	226782
#18	'non inferior*':ti,ab,kw	15938
#17	noninferior*:ti,ab,kw	9429
#16	inferior*:ti,ab,kw	239206
#15	superior*:ti,ab,kw	511465
#14	discordan*:ti,ab,kw	49990
#13	concordan*:ti,ab,kw	111073
#12	verification:ti,ab,kw	52395

Base de datos: EMBASE (Fecha de búsqueda: 17 de junio de 2021)		
#11	're valid*':ti,ab,kw	318
#10	revalid*:ti,ab,kw	2326
#9	valid*:ti,ab,kw	1145198
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	39172
#7	(whole NEAR/3 slide NEAR/3 imag*):ti,ab,kw	2190
#6	telehistopathology:ti,ab,kw	0
#5	telecytology:ti,ab,kw	150
#4	telemicroscopy:ti,ab,kw	63
#3	teledermatopathology:ti,ab,kw	43
#2	'telepathology'/exp	864
#1	((digit* OR virtual OR internet) NEAR/2 (slide* OR imag* OR pathology OR dermopathology OR hematopathology OR haematopathology OR cytology OR neuropathology OR cytopathology OR histology OR histopathology OR reproduction OR microscop* OR inmunohisto*)):ti,ab,kw	37583
Base de datos: Cochrane Library (Fecha de búsqueda: 17 de junio de 2021)		
ID	Búsqueda	Resultados
#1	((digit* OR virtual OR internet) NEAR/2 (slide* OR imag* OR pathology OR dermopathology OR hematopathology OR haematopathology OR cytology OR neuropathology OR cytopathology OR histology OR histopathology OR reproduction OR microscop* OR inmunohisto*)):ti,ab,kw	1636
#2	MeSH descriptor: [Telepathology] explode all trees	5
#3	teledermatopathology:ti,ab,kw	0
#4	telemicroscopy:ti,ab,kw	0
#5	telecytology:ti,ab,kw	1
#6	telehistopathology:ti,ab,kw	0
#7	(whole NEAR/3 slide NEAR/3 imag*):ti,ab,kw	51
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1668

Base de datos: Cochrane Library (Fecha de búsqueda: 17 de junio de 2021)		
#9	valid*:ti,ab,kw	59052
#10	revalid*:ti,ab,kw	59
#11	re valid*:ti,ab,kw	2315
#12	verification:ti,ab,kw	2443
#13	concordan*:ti,ab,kw	4460
#14	discordan*:ti,ab,kw	1645
#15	superior*:ti,ab,kw	68447
#16	inferior*:ti,ab,kw	27322
#17	noninferior*:ti,ab,kw	19450
#18	reproducib*:ti,ab,kw	16821
#19	(gold NEAR/2 standard):ti,ab,kw	7392
#20	diagnos*:ti,ab,kw	251883
#21	documentation:ti,ab,kw	5992
#22	interpathologist:ti,ab,kw	5
#23	intraobserver:ti,ab,kw	660
#24	intrapathologist:ti,ab,kw	2
#25	inter observer':ti,ab,kw	1122
#26	inter pathologist':ti,ab,kw	77
#27	intra observer':ti,ab,kw	921
#28	intra pathologist':ti,ab,kw	80
#29	within reader':ti,ab,kw	232
#30	inter reader':ti,ab,kw	170
#31	intra reader':ti,ab,kw	127
#32	between reader':ti,ab,kw	644
#33	intra rater':ti,ab,kw	480
#34	inter rater':ti,ab,kw	1211

Base de datos: Cochrane Library (Fecha de búsqueda: 17 de junio de 2021)		
#35	effec*:ti,ab,kw	1055777
#36	efficacy:ti,ab,kw	381751
#37	safety:ti,ab,kw	258870
#38	MeSH descriptor: [Validation Study] explode all trees	0
#39	MeSH descriptor: [Reproducibility of Results] explode all trees	11354
#40	MeSH descriptor: [Feasibility Studies] explode all trees	7050
#41	MeSH descriptor: [Observer Variation] explode all trees	2004
#42	MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	352901
#43	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	1388960
#44	#8 AND #43 con fecha de publicaciónn en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2010 y Jun 2021	937

ANEXO 2. Estudios excluidos

Referencia	Rev1	Rev2	Final	Motivo Exclusión
Alhasan, M. and M. Hasaneen (2021). "Digital imaging, technologies and artificial intelligence applications during COVID-19 pandemic." Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society 91: 101933.	No	No	No	No patología digital
Araujo, A. L. D., et al. (2019). "The performance of digital microscopy for primary diagnosis in human pathology: a systematic review." Virchows Archiv : an international journal of pathology 474(3): 269-287.	Sí	Sí	No	RS anterior a RS partida
Bruce, A. F., et al. (2018). "The use of teledermoscopy in the accurate identification of cancerous skin lesions in the adult population: A systematic review." Journal of telemedicine and telecare 24(2): 75-83.	No	No	No	No patología digital
Chargari, C., et al. (2011). "Prostate needle biopsy examination by means of virtual microscopy." Pathology Research and Practice 207(6): 366-369.	Sí	Sí	No	anterior a RS
Costa, S., et al. (2016). "B-cell and T-cell quantification in minor salivary glands in primary Sjogren's syndrome: development and validation of a pixel-based digital procedure." Arthritis research & therapy 18: 21.	Sí	Duda	No	anterior a RS
Eccher, A., et al. (2020). "Digital pathology for second opinion consultation and donor assessment during organ procurement: Review of the literature and guidance for deployment in transplant practice." Transplantation Reviews 34(4).	Duda	Duda	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos

Referencia	Rev1	Rev2	Final	Motivo Exclusión
Evans, A. J., et al. (2021). "Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology: Guideline Update From the College of American Pathologists in Collaboration With the American Society for Clinical Pathology and the Association for Pathology Informatics." Archives of pathology & laboratory medicine.	Sí	No	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos
Ferrari, R., et al. (2018). "Teleoncology in sub-Saharan Africa: A literature review." Journal of Cancer Policy 17: 9-14.	No	No	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos
(a) Girolami, I., et al. (2020). "Impact of image analysis and artificial intelligence in thyroid pathology, with particular reference to cytological aspects." Cytopathology 31(5): 432-444.	No	No	No	No patología digital
Goacher, E., et al. (2017). "The Diagnostic Concordance of Whole Slide Imaging and Light Microscopy: A Systematic Review." Archives of pathology & laboratory medicine 141(1): 151-161.	Sí	Sí	No	anterior a RS
Green, D. M., et al. (2021). "Implementation and assessment of a telecytology quality assurance program." Journal of the American Society of Cytopathology 10(2): 239-245.	Duda	Duda	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos
(b) Hanna, M. G., et al. (2019). "Whole slide imaging equivalency and efficiency study: experience at a large academic center." Modern pathology.	Sí	No	No	anterior a RS
Jayavabushana, V., et al. (2020). "Whole slide imaging technique in pathology-a review." International Journal of Pharmaceutical Research 12: 1687-1690.	No	No	No	No texto completo

Referencia	Rev1	Rev2	Final	Motivo Exclusión
Kermani, F., et al. (2020). "Teleoncology for children with cancer: A scoping review on applications and outcomes." International Journal of Medical Informatics 139.	Sí	Duda	No	No patología digital
Konig, T. T., et al. (2019). "Multiphoton microscopy in surgical oncology-a systematic review and guide for clinical translatability." Surgical oncology 31: 119-131.	No	No	No	No patología digital
L'Imperio, V., et al. (2020). "Digital pathology for the routine diagnosis of renal diseases: a standard model." Journal of Nephrology.	No	No	No	No grupo comparador
Lin, D. M., et al. (2020). "Rapid On-Site Evaluation with Telecytology Significantly Reduced Unsatisfactory Rates of Thyroid Fine-Needle Aspiration." American Journal of Clinical Pathology 153(3): 342-345.	Duda	No	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos
Mammas, C. S., et al. (2013). "Telepathology as a method to optimize quality in organ transplantation: a feasibility and reliability study of the virtual benching of renal graft." Studies in health technology and informatics 190: 270-272.	Duda	Duda	No	No comparador
Mukhopadhyay, S., et al. (2018). "Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology: A Multicenter Blinded Randomized Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study)." The American journal of surgical pathology 42(1): 39-52.	Sí	Sí	No	anterior a RS
Onega, T., et al. (2018). "Accuracy of Digital Pathologic Analysis vs Traditional Microscopy in the Interpretation of Melanocytic Lesions." JAMA Dermatology 154(10): 1159-1166.	Sí	Sí	No	anterior a RS

Referencia	Rev1	Rev2	Final	Motivo Exclusión
Rosenberg, A. Z., et al. (2016). "The Application of Digital Pathology to Improve Accuracy in Glomerular Enumeration in Renal Biopsies." PloS one 11(6): e0156441.	No	No	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos
Saleh, J. (2018). "Practice of Teledermatopathology: A Systematic Review." The American Journal of dermatopathology 40(9): 667-670.	Duda	No	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos
Samuelson, M. I., et al. (2021). "Rapid Validation of Whole-Slide Imaging for Primary Histopathology Diagnosis." American journal of clinical pathology.	Sí	Duda	No	No comparador
Soendergaard, C., et al. (2016). "Objective Quantification of Immune Cell Infiltrates and Epidermal Proliferation in Psoriatic Skin: A Comparison of Digital Image Analysis and Manual Counting." Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology 24(6): 453-458.	Duda	Duda	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos
Teama, A. H., et al. (2014). "Role of multidetector computed tomography virtual cystoscopy in evaluation of urinary bladder carcinoma." Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine 45(2): 543-554.	Sí		No	No comparador
Viswanathan, K., et al. (2021). "Cytomorphology and diagnostic pitfalls of sebaceous and nonsebaceous salivary gland lymphadenoma: A multi-institutional study." Diagnostic Cytopathology 49(1): 83-95.	Duda	No	No	Sin resultados numéricos o outcomes no incluidos
Williams, B. J., et al. (2017). "A Systematic Analysis of Discordant Diagnoses in Digital Pathology Compared With Light Microscopy." Archives of pathology & laboratory medicine 141(12): 1712-1718.	Sí	Sí	No	anterior a RS

ANEXO 3. Tabla de extracción de datos de estudios individuales

Autor	País	Tipo estudio	Escáner	Visualizador imágenes	Muestra	Resultados
Alassiri 2020	Arabia Saudí	Transversal	Aperio scanner (ScanScope AT Turbo) a 40 aumentos.	Monitor de alta resolución	60 muestras 4 patólogos	CONCORDANCIA MO-DO: 86,3% WSI-DO: 80,8% MO-WSI: 82,1% DISCORDANCIA MENOR MO-DO: 6,7% WSI-DO: 10% MO-WSI: 7,9% DISCORDANCIA MAYOR MO-DO: 7,1% WSI-DO: 9,2% MO-WSI: 10% OR= 1,5 a favor de MO
Borowsky 2020	EEUU	ECA doble ciego	Aperio AT2 DX system (Leica Biosystems, Inc., Vista, California)	Dell (Round Rock, Texas) medical grade monitors - Image-Scope browser software (Leica Biosystems, Inc.)	2045	Tasa discrepancia WSI=3,64 (3,21-4,12) Tasa discrepancia MO=3,20 (2,80-3,65) Diferencia de tasas=0,44 (-0,15-1,03) Sin Discrepancias mayores en WSI y MO= 7028 Discrepancias mayores en WSI solo= 161 Discrepancias mayores en MO solo= 125 91,8% (7118 de 7756) MO 92,3% (7156 de 7751) WSI Media tiempo diagnóstico MO= 4,95 min Media tiempo diagnóstico WSI= 5,20 min Diferencia media de tiempo diagnóstico= 15 segundos Consulta a especialistas: 271 en WSI y 258 con MO,172 con ambas
Hanna 2020	EEUU	Series de casos prospectivas	Aperio GT450 ×40 (0.26 µm/pixel) lentes de Leica Biosystems	Módulo PICSPlus en CoPathPlus	1198 muestras de 108 casos	100% concordancia mayor 3 discrepancias menores-- Mama (biopsia), pulmón (biopsia) y tiroides (hemitiroidectomía) 0 discrepancias mayores

Autor	País	Tipo estudio	Escáner	Visualizador imágenes	Muestra	Resultados
Kong 2019 (46)	China	Ensayo clínico prospectivo	Landing Medical High-Tech	Cyto-Savant citómetro de imagen de alta resolución. Tamaño de píxel de 0,34 μm×0,34 μm (□0,1 μm^2)	142 pacientes con sospecha de cáncer de páncreas	WSI Sensibilidad: 84 (76-90) Especificidad: 80 (64-99) VPP: 92 (84-97) VPN: 67 (52-80) MO Sensibilidad: 75 (65-83) Especificidad: 85 (65-82)* VPP: 93 (85-98) VPN: 43 (43-70)* * Resultados incorrectos en publicación, sin corregir por autores
Retamero 2020	España	Experiencia de implementación	Philips IntelliSite Pathology Solution con ultrafast scanner (UFS), autocalibrable, resolución de 0.25 micras por pixel con objetivo 340 Olympus Plan Apo.	estación de trabajo: PC HP Z440 CPU Intel Xeon E5-1620 v3 a 3,50 GHz, 16 GB de RAM tarjeta gráfica NVIDIA Quadro K4200. 2 monitores. LED Barco MDRC-2224 BL de 24 pulgadas 1920x1200 píxeles LED Philips 246V5L de 24 pulgadas 1920x1080 píxeles	Nº muestras: 2015: 53.500 2016: 56.500 2017: 61.500 2018: 64.500	Nº casos por patólogo 2015: 2229 2016: 2568 2017: 2674 2018: 2804 Incremento de casos año 2016: 6% 2017: 9% 2018: 5% Incremento de casos/patólogo año 2016: 15% 2017: 20% 2018: 26%

ANEXO 4. Extracción datos de revisiones sistemáticas

Autor	País	Tipo estudio	Escáner	Visualizador imágenes	Muestra	Resultados
Alassiri 2020	Arabia Saudí	Transversal	Aperio scanner (ScanScope AT Turbo) a 40 aumentos.	Monitor de alta resolución	60 muestras 4 patólogos	CONCORDANCIA MO-DO: 86,3% WSI-DO: 80,8% MO-WSI: 82,1% DISCORDANCIA MENOR MO-DO: 6,7% WSI-DO: 10% MO-WSI: 7,9% DISCORDANCIA MAYOR MO-DO: 7,1% WSI-DO: 9,2% MO-WSI: 10% OR= 1,5 a favor de MO
Borowsky 2020	EEUU	ECA doble ciego	Aperio AT2 DX system (Leica Biosystems, Inc., Vista, California)	Dell (Round Rock, Texas) medical grade monitors - Image-Scope browser software (Leica Biosystems, Inc.)	2045	Tasa discrepancia WSI=3,64 (3,21-4,12) Tasa discrepancia MO=3,20 (2,80-3,65) Diferencia de tasas=0,44 (-0,15-1,03) Sin Discrepancias mayores en WSI y MO= 7028 Discrepancias mayores en WSI solo= 161 Discrepancias mayores en MO solo= 125 91,8% (7118 de 7756) MO 92,3% (7156 de 7751) WSI Media tiempo diagnóstico MO= 4,95 min Media tiempo diagnóstico WSI= 5,20 min Diferencia media de tiempo diagnóstico= 15 segundos Consulta a especialistas: 271 en WSI y 258 con MO,172 con ambas
Hanna 2020	EEUU	Series de casos prospectivas	Aperio GT450 ×40 (0.26 µm/pixel) lentes de Leica Biosystems	Módulo PICSPlus en CoPathPlus	1198 muestras de 108 casos	100% concordancia mayor 3 discrepancias menores-- Mama (biopsia), pulmón (biopsia) y tiroides (hemitiroidectomía) 0 discrepancias mayores

Autor	País	Escáner	Visualizador imágenes	Nº estudios/ Nº muestras	Resultados
Azam 2020(36)	Reino Unido	Aperio Scanner (Leica Biosystems) Ventana (Roche Diagnostics) Nanozoomer (Hamamatsu) Ultra-fast scanner (Philips Intellisite Pathology system) Omnyx VL120 (GE Healthcare) Mikroscan vs800 (Olympus Corporation)	No especificado	24 estudios 19.468 muestras	Concordancia global: 98,3% (97,4 – 98,9) Concordancia exacta: 92% (87,2 – 95,1) Discordancias mayores: 546
Damaceno-Araujo 2019(42)	Brasil	ScanScope XT AT2 Image Scope Hamamatsu Nanozoomer NanoZoomer 2.0-HT C9600-13 Mirax Scan Ventana iScan HT IntelliSite Ultra Fast Scanner iScan Coreo	Samsung 245B 19.203 x 1200 pixels. Dell monitors 1280–31,024 pixels. 30 Coronis fusion MDC4130 monitor 4 Megapixels 1280 - 1084 pixels	13 estudios 2.045 muestras	Concordancia: 79-93% Discordancias mayores: WSI= 20 MO= 42
Dietz 2020(40)	EEUU	Nikon COOLSCOPE Motic EasyScan Aperio (CS2, LV1 and ScanScope) Navigo MikroScanD2 Remote Medical Technologies Mirax Hamamatsu NanoZoomer Trestle MedMicro CLARO VASSALO scanner Leica TPS2 Zeiss Axioplan TelePath Telemed A200 Pathtran 1000 system	No especificado	49 estudios 13.996 muestras	Concordancia (media ponderada): 96,9% (rango= 54-100) Discordancias menores contadas como concordancias Discordancias mayores: 3,1%
Girolami 2020(41)	Italia EEUU Reino Unido	Leica/Aperio BLISS system Nanozoomer (Hamamatsu) Ventana (Roche diagnostics) Olympus (BLISS system)	No informado	19 estudios 2.150 muestras	Concordancia: 77,5 – 100% Kappa: 0,44 – 0,93

WSI: Whole slide images. MO: Microscopio óptico