

Enfoques basados en evidencia para el tamizaje alternativo del cáncer cervical, en entornos de bajos recursos

El cáncer cervical mata aproximadamente a 270,000 mujeres cada año en todo el mundo y alrededor del 85% de esas muertes tiene lugar en entornos con recursos escasos.¹ La realización de la prueba de Papanicolaou para el tamizaje de rutina en mujeres ha resultado en un descenso dramático de las muertes por cáncer cervical en las últimas cuatro décadas en los países más ricos. Un motivo clave por el cual sigue habiendo una alta tasa de mortalidad en los países en desarrollo tiene que ver con la escasez de programas de tamizaje de alta calidad y eficiencia en dichas regiones.

En 1999, se reunieron cinco organizaciones internacionales de salud a fin de crear la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical (ACCP, por sus siglas en inglés).^{*} En los ocho años siguientes, con apoyo de la Fundación Bill & Melinda Gates, los socios trabajaron en una agenda de investigación coordinada, enfocada en la evaluación de una variedad de enfoques para el tamizaje y el tratamiento del cáncer cervical (en especial, aquellos que podían adaptarse mejor a los entornos de bajos recursos); el mejoramiento de los sistemas de prestación de servicios; el aseguramiento de que las perspectivas y las necesidades de la comunidad se incorporen al diseño del programa y la creación de conciencia acerca del cáncer cervical y las estrategias de prevención efectivas. Se realizó la identificación de numerosos problemas relevantes. Un problema general fue la falta de consenso sobre las opciones más efectivas y factibles para mejorar las pruebas de tamizaje y el tratamiento del cáncer. Entre los problemas específicos destaca la incertidumbre acerca del impacto de los métodos de tamizaje simple y del enfoque de tamizaje con tratamiento inmediato sobre la incidencia y mortalidad del cáncer cervical; el rendimiento comparativo del tamizaje por medio de métodos de inspección visual—inspección

visual con ácido acético o IVAA (VIA, por sus siglas en inglés) o solución yodoyodurada de Lugol o IVYL (VILI, por sus siglas en inglés)[†]—y los nuevos métodos que utilizan pruebas de ADN del virus del papiloma humano o VPH (HPV, por sus siglas en inglés); las formas óptimas de reducir los resultados falsos-positivos de los métodos de inspección visual sin producir más falsos-negativos; y cualquier vínculo posible entre el uso de la crioterapia y la posterior adquisición del VIH.

Estudios y análisis recientes respondieron algunas de estas preguntas y validaron los hallazgos preliminares relacionados con las estrategias seguras, efectivas, factibles en términos operativos y culturalmente apropiadas para la prevención secundaria del cáncer cervical.[‡] Con base en estos nuevos datos y los resultados de la investigación anterior, llevada a cabo en 20 países africanos, asiáticos y latinoamericanos, los socios de la ACCP resumieron y compartieron hallazgos y recomendaciones clave para los programas efectivos de tamizaje y tratamiento del cáncer cervical en los entornos de bajos recursos, como se presenta a continuación.

HALLAZGOS

• *En los entornos de bajos recursos, el grupo etario óptimo para que las pruebas de tamizaje en cáncer cervical alcancen el mayor impacto en la salud pública corresponde a 30–39 años de edad.* Las pruebas de tamizaje se consideran óptimas cuando se utiliza la menor cantidad de recursos para lograr el máximo beneficio. Para determinar la edad óptima para las pruebas de tamizaje en cáncer cervical, los investigadores de la ACCP utilizaron dos metodologías: creación de modelos y estudio basado en campo. Goldie et al.² realizó un modelo de costo-efectividad para comparar las estrategias de pruebas de tamizaje en cinco países en desarrollo. Su modelo predijo que, para las mujeres de 35 años de edad que se habían sometido a un único estudio de tamizaje en su vida, un enfoque de una sola consulta o dos consultas junto con el método IVAA podía reducir el riesgo de por vida del cáncer cervical en un 25%, mientras que la prueba de ADN del VPH lo podía disminuir en un 36%. (En el enfoque de una sola consulta, las mujeres se sujetan a tamizaje y tratamiento en la misma consulta, lo que reduce la pérdida del seguimiento; en un enfoque de dos consultas, las mujeres deben regresar por los resultados y el tratamiento en algún momento después del tamizaje). Se pronosticó que al realizar dos exámenes de tamizaje en mujeres de 35 y 40 años de edad, se reducía el riesgo de contraer cáncer a lo

Por Jacqueline Sherris, Scott Wittet, Amy Kleine, John Sellors, Silvana Luciani, Rengaswamy Sankaranarayanan y Mark A. Barone

Jacqueline Sherris es vicepresidenta de Programas Globales y Scott Wittet es jefe de Incidencia Política y Comunicaciones, Programas de Cáncer Cervical, ambos con PATH, Seattle, WA, EEUU. Amy Kleine es gerente de programas, Programa de Prevención del Cáncer Cervical, Jhpiego, Baltimore, MD, EEUU. John Sellors es profesor de clínica médica, Departamento de Medicina Familiar, Universidad McMaster, Ontario, Canadá. Silvana Luciani es gerente de proyecto, Unidad de Enfermedades no Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Washington, DC. Rengaswamy Sankaranarayanan es jefe del Grupo de Tamizaje, Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), Lyon, Francia. Mark A. Barone es asociado médico sénior de Engender Health, Nueva York.

*Los socios de la ACCP que participaron en la investigación y se mencionan en este documento son EngenderHealth, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), Jhpiego, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y PATH. En 2008, se incorporaron a la alianza tres nuevos socios: la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), Partners in Health y el Programa de acción para la Terapia Contra el Cáncer/Organismo Internacional de Energía Atómica (PACT/IAEA). Puede obtener más información sobre la ACCP en Internet (<http://www.alliance-cxca.org>).

†La IVAA implica la inspección del cuello del útero a simple vista, uno o dos minutos después de la aplicación de una solución al 3–5% de ácido acético (vinagre) bajo luz adecuada. Cuando hay áreas blancas visibles en el cuello del útero, la prueba se considera positiva. La IVYL, una técnica similar, se realiza con yodo en lugar de vinagre.

‡Los resultados tempranos de los estudios realizados por los socios se informaron con anterioridad (fuente: Tsu V and Pollack A, Alliance for Cervical Cancer Prevention: shifting the paradigm, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005, 89 (Suppl. 2):(S1–S59).

largo de la vida en un 65% (con IVAA) o 76% (con la prueba de ADN del VPH). El modelo estimó que el costo por año de vida salvado con estos enfoques sería menor que el producto interno bruto per cápita de cada país, lo que los hace altamente costo-efectivos conforme a los estándares establecidos por la Comisión sobre Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud.³

Sankaranayanan et al.⁴ realizaron un seguimiento de más de 49,000 mujeres de 30 a 59 años de edad en India por un período de siete años al cabo de una sola prueba de tamizaje con IVAA, proporcionando el tratamiento indicado; y hallaron que la intervención tenía el mayor impacto en las mujeres en sus años treinta. Las reducciones totales en la incidencia y la mortalidad del cáncer cervical fueron de 25% y 35%, respectivamente para todas las mujeres de la cohorte, pero ascendieron a 38% y 66% en el grupo etario de 30 a 39 años de edad. Estos resultados sugieren que enfocarse en las mujeres en sus treinta puede resultar en el mayor beneficio de salud pública. A medida que se dispongan de nuevos recursos, los programas podrán considerar expandir el grupo etario de las mujeres que se someten a pruebas de tamizaje e incluir a las de 40 años o mayores.

• *A pesar de que los programas de tamizaje basados en citologías que utilizan las pruebas de Papanicolaou han confirmado su efectividad en los Estados Unidos y otros países desarrollados, sostener los programas a base de citologías de alta calidad es muy difícil en los entornos de bajos recursos. Por lo tanto, en los entornos en donde hay escasez de recursos para la atención médica, deberían dirigirse hacia estrategias rentables que sean más asequibles y para las que se asegure la calidad.* Un programa de diagnóstico basado en citologías, ya sea mediante la citología convencional del cuello uterino (pruebas de Papanicolaou) o la citología de base líquida, implica la recolección de muestras de células del cuello del útero seguida de la preparación del portaobjetos, la tinción, lectura y presentación de un informe. El proceso requiere que un médico o enfermera tome la muestra, que se disponga de los suministros en la medida necesaria y de manera consistente, así como el equipo para recolectar y procesar las pruebas, un técnico en citología para procesar la muestra y leer las pruebas y un patólogo para confirmar las lecturas positivas (y una muestra aleatoria de las negativas), supervisar el proceso de laboratorio y aprobar el informe final. Los resultados de las pruebas de Papanicolaou por lo general tardan unos días o semanas en estar disponibles, momento en el que las mujeres deben recibir la notificación, consejería y, posiblemente, someterse a una nueva prueba en un determinado intervalo de tiempo, o ser referidas para un diagnóstico o tratamiento adicionales. El proceso de tamizaje mediante una citología, en combinación con las demoras entre los

exámenes de tamizaje, la entrega de los resultados de las pruebas y el tratamiento final (lo que incluye la necesidad de visitas reiteradas) son las principales barreras para el éxito de los programas con base en citologías en los entornos de bajos recursos. A pesar de que las citologías se introdujeron en los países en desarrollo hace más de 30 años, principalmente en América Latina y el Caribe, muy pocos programas han informado un descenso en la incidencia del cáncer cervical similar a lo que se observa en los Estados Unidos, Europa y Australia, en su mayoría debido a los desafíos descritos anteriormente.⁵⁻⁷

El objetivo de la citología consiste en detectar los precursores del cáncer cervical, denominados neoplasia cervical intraepitelial o NCI (CIN, por sus siglas en inglés),*lo que permite el tratamiento antes de la progresión del cáncer. Sin embargo, la citología solamente posee una sensibilidad moderada en la detección de los precursores más avanzados; por lo tanto, el análisis periódico es fundamental para la efectividad de los programas que utilizan este método. Un meta-análisis realizado en 2006 halló que la sensibilidad promedio de la citología en Europa y América del Norte para la detección de células cervicales potencialmente precancerosas era de apenas 53%.⁸ Un análisis reciente de datos obtenidos en diversos centros urbanos de América Latina descubrió que la citología convencional (pruebas de Papanicolaou) tenía una sensibilidad del 53% (y una especificidad superior a 99%) en la detección de lesiones moderadas a severas,⁹ mientras que un estudio en el Perú rural halló que la citología tenía una sensibilidad del 26% (y una especificidad del 99%) en la detección de NCI de estas características.¹⁰ Dichos resultados, en combinación con los desafíos documentados acerca de implementar y sostener los programas en base a citologías, han inspirado a los investigadores a buscar alternativas prometedoras al tamizaje basado en pruebas de Papanicolaou, refiriendo a las mujeres con resultados positivos a que se realicen una colposcopia.

• *La estrategia más eficiente y efectiva para detectar y tratar los precursores de cáncer cervical en los entornos de bajos recursos es el análisis mediante IVAA o prueba de ADN del VPH y, luego, el tratamiento con crioterapia (congelamiento). Esta estrategia se logra óptimamente en una sola consulta y la pueden llevar a cabo médicos competentes y profesionales que no son médicos, incluidas las enfermeras y parteras.* La base de evidencias que respalda las estrategias alternativas de tamizaje se ha ampliado de manera significativa en los últimos años, beneficiándose particularmente a partir de los estudios de campo a gran escala realizados en India, América Latina, África, Tailandia y China. Estos estudios se han enfocado en evaluar las estrategias de inspección visual, la prueba de ADN del VPH y la crioterapia. Los datos reunidos sugieren que para la prueba de tamizaje, la inspección visual del cuello del útero a simple vista luego de la aplicación de ácido acético (IVAA) o yodo de Lugol (IVYL) posee una sensibilidad comparable a o mayor que la de la citología. Tanto los médicos como prestadores de servicios de nivel medio han

*El precáncer cervical, o NCI, ocurre a lo largo de un espectro que abarca etapas leves (NCI 1) a moderadas (NCI 2) a graves (NCI 3). Si no se trata, la NCI 3 por lo general evoluciona a un cáncer invasivo. De las tres etapas precancerosas, las NCI 2 y NCI 3 son las de mayor preocupación y requieren un seguimiento inmediato. La NCI 1 a menudo desaparece espontáneamente.

utilizado las técnicas visuales; y, cuando se capacitó y supervisó adecuadamente a estos profesionales, la sensibilidad de la IVAA varió entre el 41% al 79%.¹⁰⁻¹⁵ Se dispone de menos cantidad de datos para la IVYL, pero la sensibilidad con dicha técnica oscila entre el 57% y el 98%.^{9,16} Estas pruebas visuales requieren equipos simples y una capacitación relativamente corta y las puede realizar personal de la salud de nivel medio. Los resultados se pueden comunicar al paciente en forma inmediata. Además, cuando se requiere, y, en caso de que se disponga de los suministros necesarios, el tratamiento se puede brindar durante la misma consulta. Teniendo en cuenta las altas tasas de pérdida de seguimiento que son comunes en los países en desarrollo, es posible que un enfoque de una sola consulta aumente notablemente la efectividad del programa. No obstante, una limitación de las pruebas visuales es que no son confiables en las mujeres postmenopáusicas debido a los cambios en la zona de transformación del cuello del útero, el área en donde aparecen los precursores del cáncer cervical.

Las pruebas de ADN del VPH surgieron como una nueva opción para el diagnóstico de cáncer cervical. Un estudio exhaustivo que se realizó hace poco en India, halló que la estrategia de un programa basado en una sola prueba de VPH se asociaba con reducciones de alrededor del 50% en la incidencia y mortalidad del cáncer cervical, mientras que las estrategias basadas en un solo estudio de IVAA o de pruebas de Papanicolaou tenían muy poco efecto sobre estos resultados.¹⁷ Aunque los resultados relacionados con la prueba de VPH no son sorprendentes, los resultados asociados con la IVAA y las pruebas de Papanicolaou sí lo son, porque difieren de los obtenidos en el estudio anterior realizado en India⁴ y de la experiencia con los programas de tamizaje con pruebas de Papanicolaou. Generalmente se acepta que, en las últimas décadas, los programas basados en pruebas de Papanicolaou han tenido un impacto significativo en las tasas de cáncer cervical en los entornos de altos recursos (es de suponer que la sensibilidad relativamente baja de este método se equilibra por la repetición de las pruebas durante la vida de una mujer) y, como ya se mencionó, numerosos estudios han sugerido que la IVAA tiene una sensibilidad equivalente o mayor que las pruebas de Papanicolaou. El investigador principal de los dos estudios notó los desafíos de interpretar resultados tan dispares y observó que la tasa de tratamiento entre mujeres con IVAA positiva era mucho más alta en el segundo estudio en comparación con el primero, lo que puede constituir un factor de diferencia en los resultados de estos estudios.¹⁷

Las pruebas de ADN del VPH pueden utilizar muestras cervicales o vaginales, que se obtienen, a menudo, con un cepillo en lugar de un hisopo. Las muestras las toma un prestador de servicios que esté capacitado o, en el caso del frotis vaginal, la misma mujer.* Una vez recolectada, la muestra se almacena en una solución conservante hasta su análisis. La sensibilidad de la prueba de ADN del VPH para la detección de NCI 2-3 varía entre un 66% y un

95%; la mayoría de los estudios informan valores mayores que el 85% entre mujeres de 30 años de edad o mayores.^{10,16,18,19} Estas pruebas son más efectivas entre las mujeres con el riesgo más alto de lesiones precancerosas (es decir, mujeres de 30 años de edad o mayores) debido a la mayor probabilidad de que un resultado positivo en dicha edad es signo de una infección por VPH persistente que podría desarrollarse en un cáncer.

Las mujeres que obtienen un resultado positivo de VPH deben someterse a otros exámenes para determinar el mejor tratamiento. En el mundo industrializado, es relativamente fácil realizar una colposcopia (inspección visual del cuello del útero con aumento) en mujeres con VPH positivo y luego tratar a las que se halló que presentan evidencia histológica de NCI. Sin embargo, este paso en el diagnóstico puede ser difícil de implementar en los entornos de bajos recursos en donde hay escasez de especialistas capacitados o del equipo necesario. En entornos de estas características, realizar una IVAA o IVYL al cabo de una prueba positiva de VPH probablemente sea un paso importante antes del tratamiento para determinar si el cuello del útero tiene cambios precancerígenos y si las áreas afectadas son demasiado amplias, o no se puede acceder fácilmente a ellas para la crioterapia, y en los casos en los que se sospecha la existencia de un cáncer.

Ante la ausencia de contraindicaciones, las mujeres con VPH positivo pueden someterse a la crioterapia incluso si no tienen una lesión cervical visible (especialmente si hay muy pocas posibilidades de que regresen a la clínica para la atención de seguimiento), ya que dichas mujeres están expuestas a un elevado riesgo de desarrollar NCI.²⁰ Esto se logra mediante el congelamiento de toda la zona de transformación cervical, en donde tienen lugar las lesiones. Si se contraindica la crioterapia, se puede referir a las mujeres a procedimientos alternativos de diagnóstico y tratamiento que requieren la colposcopia, como por ejemplo el procedimiento de extirpación electroquirúrgica con asa (LEEP, por sus siglas en inglés) y la conización con bisturí frío.

• *El empleo de las pruebas de ADN del VPH seguido de crioterapia resulta en una mayor reducción de la incidencia de los precursores del cáncer cervical que la utilización de otros enfoques de tamizaje y tratamiento.* Dos estudios clave realizaron un seguimiento de mujeres sujetas a tamizaje mediante diferentes enfoques y tratamiento de crioterapia, para determinar su riesgo a largo plazo de las lesiones cervicales de alto grado, cáncer cervical o ambos. En un estudio que se llevó a cabo en Sudáfrica, se examinó a 7,000 mujeres mediante las pruebas IVAA y ADN del VPH.²⁰ Las mujeres con resultados positivos se asignaron en forma aleatoria a uno de tres grupos de estudio: tratamiento inmediato con crioterapia después de un resultado positivo de ADN del VPH, tratamiento inmediato después de un re-

*La toma de muestras propias demostró ser menos sensible que las muestras tomadas por prestadores de servicios, pero sus ventajas son que no se necesita el análisis con espéculo y la aceptabilidad puede ser mayor, lo que conduce a una mejor viabilidad y cobertura de la población en algunos entornos.

sultado positivo de IVAA o un tratamiento diferido. La eficacia, que se evaluó a los 12 y a los 36 meses, demostró que la prevalencia de NCI 2-3 era mucho más baja en el grupo de tratamiento inmediato, especialmente en las mujeres a las que se les realizó la prueba de ADN del VPH. A los 12 meses, la detección acumulada de NCI 2-3 fue del 1% entre las mujeres que se realizaron la prueba de ADN del VPH, en comparación con el 3% en las mujeres que se sometieron a la prueba IVAA. La tasa en el grupo de tratamiento diferido fue del 5%. Por consiguiente, en este entorno, la prueba de ADN del VPH con crioterapia resultó más efectiva que la IVAA con crioterapia para reducir la ocurrencia de lesiones precancerosas más avanzadas a través del tiempo. La tendencia en las tasas de detección para las pruebas de IVAA y de ADN del VPH continuó a lo largo de los 36 meses de seguimiento.²¹ Además, como se destacó con anterioridad, los datos más recientes de provenientes de la India demuestran que la prueba de ADN del VPH resultó en una mayor reducción de la mortalidad que la citología o el tamizaje por IVAA.¹⁷

A pesar de que la prueba de ADN del VPH tiene un buen desempeño cuando se la compara con otras pruebas de tamizaje, las pruebas de ADN del VPH que están disponibles en el mercado, tales como la Captura Híbrida 2 (QIAGEN Inc.) son relativamente costosas e implican un procesamiento sofisticado en el laboratorio; además, los resultados están disponibles sólo después de siete horas. La experiencia hasta la fecha en los entornos de bajos recursos sugiere que estos factores, en combinación con los desafíos potenciales de la recolección de especímenes, limita la aplicabilidad de la prueba que se comercializa actualmente. Hasta que sea posible producir una prueba con un rendimiento similar que sea más simple de usar, menos costosa y más sólida en las condiciones típicas de los países en desarrollo, es muy poco probable que la prueba de ADN del VPH alcance todo su potencial en la reducción del cáncer cervical.

Afortunadamente, se está desarrollando una nueva y rápida prueba de ADN del VPH, que se llama careHPV, para introducirla en el mercado de los países de ingresos medios a bajos.^{19,22} Tendrá un menor costo por prueba que la Captura Híbrida 2 y será más fácil de realizar. Además, será una prueba portátil que permitirá la interpretación en campo de los resultados en 2 horas y media. La sensibilidad y la especificidad de careHPV se evaluaron primero en Shanxi, China.¹⁹ Se examinó a un total de 2,500 mujeres rurales de 30 a 54 años de edad, y los resultados de las muestras vaginales y cervicales fueron alentadores. La exactitud de la prueba es considerablemente mejor que la de la IVAA y de los enfoques de la Captura Híbrida 2. La prueba se lanzará al mercado en 2010 o 2011.

Dentro de varios años, otras pruebas moleculares y bioquímicas que en la actualidad se encuentran en evaluación de campo podrían reducir los costos y las demoras en la obtención de los resultados, lo que posibilitaría la realización de pruebas en masa en los entornos de bajos recursos.

• *Cuando se realiza por prestadores de servicios competentes,*

la crioterapia es un método seguro de tratar las lesiones cervicales precancerosas, lo que resulta en tasas de curación de al menos un 85%. La crioterapia se considera ampliamente un método efectivo y apropiado para el tratamiento de lesiones cervicales precancerosas. En 2003, la ACCP publicó una revisión sistemática de 38 estudios de la literatura sobre la seguridad, la efectividad y aceptabilidad de este tratamiento.²³ Los resultados demostraron una tasa de curación total de cerca de un 90%. La revisión concluyó que la crioterapia era tan efectiva como otros métodos de tratamiento ambulatorio, particularmente para el tratamiento de lesiones leves a moderadas (NCI 1-2).

Estudios recientes han respaldado los hallazgos previos sobre la efectividad de la crioterapia. La incidencia de NCI 2-3 a los 12 meses posteriores al tratamiento fue dos tercios más baja entre las mujeres sudafricanas con diagnóstico positivo de VPH y que recibieron crioterapia, que entre sus homólogas que fueron asignadas a una evaluación y tratamiento diferido.²⁰ Asimismo, el proyecto peruano TATI (Tamizaje y Tratamiento Inmediato) informó que dentro de los tres años posteriores a haber recibido la crioterapia, el 88% de las mujeres que habían padecido NCI 1-2 y el 70% de las mujeres que habían padecido NCI 3 se habían curado.²⁴ En este estudio, médicos generales suministraron la terapia, pero otros prestadores de servicios de nivel medio o parteras realizaron el procedimiento en otros entornos con resultados similares. Por ejemplo, en el distrito Dindigul en India, Sankaranarayanan et al.²⁵ hallaron una tasa de cura total del 81% entre las mujeres con NCI 1 y el 71% entre las mujeres con NCI 2-3, cuando la crioterapia era suministrada por enfermeras en clínicas de campo.

Las tasas de complicaciones y efectos secundarios para la crioterapia son consistentemente bajas. Un análisis de los artículos que informan acerca de la seguridad de esta terapia descubrió que las complicaciones, tales como hemorragias graves y la enfermedad inflamatoria pélvica, eran muy poco frecuentes.²³ De manera similar, la mayoría de los estudios de la ACCP demostraron tasas muy bajas de eventos adversos graves que requerían hospitalización, siendo los efectos secundarios más comunes fiebre, dolor, flujo acuoso, sangrado y calambres.^{20,25,26} Los datos reunidos en un estudio que llevaron a cabo Denny et al.²⁰ en Sudáfrica, confirman aún más la seguridad de este tratamiento. Entre las casi 950 mujeres que se sometieron a la crioterapia luego de una prueba positiva de ADN del VPH o IVAA, sólo una sufrió un evento adverso de gravedad (una mujer que no quiso ser hospitalizada a causa de sangrado cervical).

• *A menos que se sospeche la existencia de cáncer cervical, el uso rutinario de un paso de diagnóstico intermedio (como la colposcopia) entre el tamizaje y el tratamiento por lo general no resulta eficiente y, en consecuencia, puede resultar en un menor éxito programático y acarrear mayores costos.* El éxito de los programas de tamizaje se reduce cuando las mujeres deben asistir a múltiples consultas clínicas, ya que cada consulta adicional implica la posibilidad de que la per-

sona no vuelva para su seguimiento, en especial en los entornos de bajos recursos que cuentan con numerosas barreras para el acceso a la atención médica.^{27,28} El enfoque de una sola consulta, ya sea mediante la inspección visual o una prueba rápida de ADN del VPH, ahorra tiempo al personal clínico y, por consiguiente, posibilita llegar a más cantidad de mujeres con los servicios de tamizaje y tratamiento. Y, aunque se plantea el problema de que el enfoque de una sola visita puede resultar en un tratamiento inadecuado del cáncer cervical invasivo con crioterapia, hasta la fecha en los ensayos realizados, esta situación ha sido muy poco frecuente.²¹

Un factor adicional que respalda la omisión de la colposcopia diagnóstica y la biopsia es que la sensibilidad de la biopsia dirigida por colposcopia no es perfecta. Un estudio que empleó biopsias de los cuatro cuadrantes cervicales, además de las biopsias de cualquier área anormal, halló que la sensibilidad de la colposcopia para detectar la NCI 2-3 era de aproximadamente del 70-80%.²⁹ De esta manera, si los prestadores de servicios dependen de la detección de la enfermedad por medio de colposcopia antes de administrar un tratamiento, un máximo del 30% de las mujeres que padecen la enfermedad no recibirán tratamiento.

En el proyecto TATI en Perú, la proporción de mujeres que recibió tratamiento fue notablemente mayor con el enfoque tamizaje y tratamiento que con el enfoque que implicó derivar a la paciente a un paso de diagnóstico intermedio. Con el enfoque anterior, apenas el 8% de las mujeres que fueron referidas para crioterapia inmediata no recibieron tratamiento, mientras que el 44% de las mujeres que fueron referidas para realizarse una colposcopia no regresaron a la institución de salud para recibir el tratamiento. Para las mujeres que acudieron a un programa de pruebas de Papanicolaou que proporciona el gobierno en el área del proyecto TATI, la deserción fue aún más alta—el 75% de las mujeres con resultados anormales de pruebas de Papanicolaou no completaron su diagnóstico o tratamiento.^{30,31}

Las altas tasas de inscripción y seguimiento que se observan en los proyectos que evalúan el enfoque de una sola consulta en Sudáfrica, India y Tailandia sugieren que las mujeres quedaron muy satisfechas con los servicios prestados. No sólo optaron por el tratamiento inmediato cuando se indicó y estaba disponible, sino que también la disponibilidad del tratamiento alivió, en gran medida, su ansiedad.³²

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia sobre la efectividad y viabilidad de las pruebas IVAA, ADN del VPH y la crioterapia en una variedad de entornos de países en desarrollo, respalda la afirmación de que todas las mujeres, sin importar donde viven, deberían someterse a un tamizaje para la detección de cáncer cervical al menos una vez a lo largo de sus vidas. Debido a que ya ha quedado demostrado que los programas que emplean herramientas asequibles y efectivas para el tamizaje y tratamiento previo al cáncer sí previenen el

cáncer cervical, todas las mujeres deberían poder acceder a estas herramientas sin importar el lugar donde vivan. En los países con muy pocos recursos, numerosas intervenciones para la salud probablemente estarán compitiendo por los escasos fondos; por lo tanto, es importante continuar defendiendo la prevención del cáncer cervical como una prioridad. La evidencia también confirma los desafíos al implementar los programas de tamizaje a base de citologías en numerosos entornos; y destacan el valor de los enfoques que pueden utilizar personal de atención primaria, en especial enfermeras, para ofrecer la prueba de tamizaje de cáncer cervical y servicios para el tratamiento de lesiones precancerosas.

Los resultados de los estudios de investigación así como los programas piloto proporcionan un argumento convincente para la seguridad y la efectividad de la crioterapia en el tratamiento de numerosas lesiones precancerosas, sin tener que recurrir a un paso de diagnóstico intermedio. Una oferta inmediata de crioterapia hace posibles los enfoques de una sola visita a la prueba de tamizaje y tratamiento. Los enfoques de una sola visita o consulta que utilizan IVAA para la prueba de tamizaje se pueden ofrecer en la actualidad; además, se podrá disponer muy pronto de nuevas pruebas de ADN del VPH menos costosas e independientes de los laboratorios, lo que potencialmente permitiría que los enfoques de una sola consulta con esta prueba sean viables en muchos entornos de medianos a bajos recursos. Dichos enfoques tienen el potencial de aumentar marcadamente la efectividad del programa dadas las altas tasas de pérdida en el seguimiento que son frecuentes en los países en desarrollo, a causa de las dificultades que tienen las mujeres y sus familias para obtener los servicios (relacionadas con el transporte, los horarios de la clínica, los costos, las necesidades de atención de los niños y otros factores).

Los problemas concernientes al exceso de tratamiento que puede ocurrir en los enfoques de una sola consulta se han comparado con la baja morbilidad asociada con la crioterapia y con el beneficio general del programa que se obtiene al asegurar altas tasas de tratamiento. Alguna evidencia también sugiere que la crioterapia puede servir de protección contra el futuro desarrollo de una enfermedad cervical en las mujeres con infección por VPH. Algunos estudios en desarrollo evalúan tanto este efecto protector potencial, como los riesgos hipotéticos de la creciente transmisión de VIH y otras enfermedades de transmisión sexual luego del tratamiento con crioterapia.

A pesar de que la prueba de ADN del VPH que se suministra a mujeres de 30 años de edad o mayores es el enfoque de diagnóstico más eficaz para identificar lesiones precancerosas avanzadas, la prueba de ADN del VPH que está disponible en la actualidad no se puede implementar de manera generalizada en los países en desarrollo por sus exigencias tecnológicas, costo y tiempo de procesamiento (que por lo general requiere múltiples visitas de las mujeres que necesitan una atención de seguimiento). Asegurar la disponibilidad de una nueva prueba de VPH rápida a un

costo bajo en dichos entornos tiene una alta prioridad.^{19,22,33}

Teniendo en cuenta la efectividad y la relativa facilidad con la que se administra la crioterapia, consideramos esta tecnología como uno de los métodos más prometedores para el tratamiento de NCI a nivel de la atención primaria de la salud en la mayoría de los entornos de bajos recursos. Sin embargo, el equipo de crioterapia no está disponible en todas partes, y han surgido preocupaciones acerca de la calidad de algunos de los equipos que se encuentran en uso. Se debe explorar nuevas estrategias para asegurar que se disponga de la cantidad efectiva y asequible de unidades de crioterapia en los programas de prevención de cáncer de cuello uterino en todo el mundo.³⁴

El simple ofrecimiento de nuevas tecnologías y enfoques para las pruebas de tamizaje y tratamientos no basta para asegurar la captación de pacientes y el éxito del programa. Todo el trabajo de la ACCP implicó un compromiso cercano con las mujeres, sus parejas, comunidades y organizaciones cívicas.³² Este compromiso es un componente importante para el éxito del programa, debido a que muchas mujeres y sus familias poseen una comprensión limitada del cáncer cervical o sobre la disponibilidad de intervenciones simples para prevenirlo.³⁵⁻³⁸ Asegurar la disponibilidad de información comprensible y precisa, a través de mecanismos y formatos que sean culturalmente aceptables, debería formar parte de cualquier programa de prevención del cáncer cervical.

También es crucial consultar a las mujeres, sus familias y a las organizaciones comunitarias acerca de los tipos de servicios que son más accesibles para ellas, y que los directores de programas aborden activamente toda inquietud que pueda desalentar el uso de los servicios. Un estudio en Perú halló que la satisfacción de las mujeres con los servicios de las instituciones de salud era un indicador fuerte de su aceptación de los servicios de tamizaje de cáncer cervical.³⁹ El trato que reciben las mujeres cuando asisten a la clínica y los tipos de seguimiento y apoyo que reciben cuando necesitan servicios adicionales, deberían ser de particular interés. Una razón de la alta aceptabilidad de los servicios que se observó en algunos estudios y proyectos se relacionó con la excelente calidad de los servicios prestados y con el hecho de que las mujeres se sintieron valoradas y cuidadas.³² Diversas estrategias han sido utilizadas, incluidas la aplicación de investigaciones formativas para diseñar programas y reunir a las partes interesadas para conformar grupos asesores, con el propósito de asegurar que los programas estén al tanto de las necesidades de la comunidad y respondan a éstas.^{37,40}

Para obtener un impacto máximo, los programas también requieren mecanismos para la capacitación y supervisión efectivas y mejoras continuas en la calidad. La provisión de pruebas de tamizaje visual y crioterapia, en particular, son estrategias relativamente nuevas en muchos países, por lo que es fundamental disponer de materiales de capacitación claramente escritos y basados en evidencias al introducir programas de este tipo. En la medida

en que pruebas de ADN del VPH más asequibles estén ampliamente disponibles, la capacitación para este tipo de pruebas será cada vez más importante.

Blumenthal et al, informaron acerca de la capacitación de los prestadores de servicios de salud que realizan pruebas de tamizaje con IVAA y crioterapia. Hubo consenso en que era relativamente fácil enseñar a los médicos generales y enfermeras el conjunto de habilidades requerido. Por ejemplo, entre los prestadores de servicios que se evaluaron en Tailandia, el 61% logró un puntaje del 85% o más alto sobre la prueba de tamizaje en cáncer cervical con IVAA, mientras que un 75% obtuvo un puntaje del 82% o más alto sobre la crioterapia como tratamiento de lesiones precancerosas. En el 99% de los casos, la apreciación del cuello del útero junto con las decisiones respecto al manejo del caso por parte del prestador de servicios recientemente capacitado, coincidieron con las del instructor.⁴¹ Las evaluaciones de seguimiento en Tailandia y Ghana demostraron que el nivel de capacitación de los prestadores de servicios permaneció elevado independientemente de la cantidad de tiempo que transcurrió desde la capacitación inicial.^{42,43} Dicho esto, los instructores han encontrado más dificultad en enseñar a algunos prestadores de servicios a analizar el cuello del útero y tomar una decisión respecto al tratamiento, en especial a las enfermeras que no están acostumbradas a tomar decisiones de esa naturaleza.⁴¹ Finalmente, la evaluación posterior a la capacitación, que es importante para asegurar que se mantiene la competencia, así como la mejora continua de la calidad que integra las respuestas de los pacientes en estrategias para fortalecer los servicios, demostró su importancia para cualquier servicio nuevo.^{30,35}

La comunidad internacional debe considerar algunas preguntas importantes aún sin respuesta acerca de la prueba de tamizaje del cáncer cervical en los entornos de bajos recursos, entre las que se incluyen las siguientes:

- ¿De qué manera se debe revisar las recomendaciones sobre la prueba de tamizaje y tratamiento a medida que la vacuna contra el VPH se convierta en algo común en los países de bajos recursos?
- ¿Cuáles son las recomendaciones más apropiadas sobre la prueba de tamizaje y tratamiento para las mujeres con diagnóstico positivo de VIH, teniendo en cuenta las crecientes cifras de supervivencia entre los 40 y los 50 años de edad, a medida que el acceso a las drogas antirretrovirales y a los servicios para las personas que viven con VIH se vuelve más generalizado?
- ¿De qué manera se puede incrementar el acceso a equipos de calidad y bajo costo para la crioterapia, junto con una capacitación efectiva, para que las mujeres que necesitan tratamiento para lesiones cervicales precancerosas lo reciban rutinariamente?

Los socios de la ACCP están comprometidos a explorar estas cuestiones y brindar a las partes interesadas a todos los niveles una orientación clara acerca de las estrategias de tamizaje y tratamiento para los entornos de bajos recursos. Asimismo, exploran la manera en que una visita

para la prueba de tamizaje del cáncer cervical puede servir como una pieza fundamental para un menú más amplio de servicios de salud que necesitan las mujeres a los 30 y 40 años de edad; por ejemplo, análisis para la detección de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y diabetes; manejo de los síntomas de la menopausia, y la prestación de otros servicios que no están disponibles, en gran medida, en los países en desarrollo, pero que responden a problemas de salud pública cada vez más importantes.

REFERENCIAS

1. Ferlay J et al., GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0, Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer, 2004, <http://www.dep.iarc.fr/globocan/database.htm>, consultado el 16 de mayo de 2008.
2. Goldie SJ et al., Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries, *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(20): 2158–2168.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS), *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health*, Ginebra: OMS, 2001.
4. Sankaranarayanan R et al., Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial, *Lancet*, 2007, 370(9585):398–406.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC), *Cervix Cancer Screening, Vol. 10, IARC Handbook of Cancer Prevention*, Lyon, Francia: IARC Press, 2004.
6. Dzuba I et al., A participatory assessment to identify strategies for improved cervical cancer prevention and treatment in Bolivia, *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2005, 18(1):53–63.
7. Moodley J et al., Challenges in implementing a cervical screening program in South Africa, *Cancer Detection and Prevention*, 2006, 30(4):361–368.
8. Cuzick J et al., Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening, *International Journal of Cancer*, 2006, 119(5):1095–1101.
9. Sarian LO et al., Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America, *Journal of Medical Screening*, 2005, 12(3):142–149.
10. Almonte M et al., Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru, *International Journal of Cancer*, 2007, 121(4):796–802.
11. Belinson J et al., Prevalence of cervical cancer and feasibility of screening in rural China: a pilot study for the Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study, *International Journal of Gynecological Cancer*, 1999, 9(5):411–417.
12. Sankaranarayanan R et al., Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from an IARC multicentre study in India and Africa, *International Journal of Cancer*, 2004, 110(6):907–913.
13. Sankaranarayanan R et al., A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India, *International Journal of Cancer*, 2005, 116(4): 617–623.
14. University of Zimbabwe, JHPIEGO Cervical Cancer Project, Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in a primary-care setting, *Lancet*, 1999, 353(9156):869–873.
15. Megevand E et al., Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening, *Obstetrics & Gynecology*, 1996, 88(3): 383–386.
16. Sankaranarayanan R et al., A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia, *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 2005, 89(Suppl. 2):S4–S12.
17. Sankaranarayanan R et al., HPV screening for cervical cancer in rural India, *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(14):1385–1394.
18. OMS, *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice*, Ginebra: OMS, 2006.
19. Qiao YL et al., A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China, *Lancet Oncology*, 2008, 9(10):929–936.
20. Denny L et al., Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial, *Journal of the American Medical Association*, 2005, 294(17):2173–2181.
21. Wright T, Columbia University, comunicación personal del 13 de noviembre de 2008.
22. Gravitt P et al., Chapter 3: new technologies in cervical cancer screening, *Vaccine*, 2008, 26(Suppl. 10):K42–K52.
23. Castro W et al., *Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review*, Seattle, WA, USA: Program for Appropriate Technology in Health, 2003.
24. Luciani S et al., Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia, *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 2008, 101(2):172–177.
25. Sankaranarayanan R et al., Effectiveness, safety and acceptability of 'see and treat' with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India, *British Journal of Cancer*, 2007, 96(5):738–743.
26. Gaffikin L et al., Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project, *Lancet*, 2003, 361(9360):814–820.
27. Coffey PS et al., Cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia: women's experiences in Peru, *Journal of Midwifery & Women's Health*, 2005, 50(4):335–340.
28. Lewis KDC et al., PATH, comunicación personal del 16 de junio de 2009.
29. Belinson JL et al., Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid, *Obstetrics & Gynecology*, 2001, 98(3):441–444.
30. Luciani S y Winkler J, *Cervical Cancer Prevention in Peru: Lessons Learned from the TATI Demonstration Project*, Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, 2006.
31. Gage JC et al., Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting, *Cancer Detection and Prevention*, 2003, 27(6):466–471.
32. Bradley J et al., Women's perspectives on cervical screening and treatment in developing countries: experiences with new technologies and service delivery strategies, *Women and Health*, 2006, 43(3):103–121.
33. Schiffman M y Wacholder S, From India to the world—a better way to prevent cervical cancer, *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(14):1453–1455.
34. Mariategui J et al., Comparison of depth of necrosis achieved by CO₂- and N₂O-cryotherapy, *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 2008, 100(1):24–26.
35. Agurto I et al., Involving the community in cervical cancer prevention programs, *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 2005, 89(Suppl. 2):S38–S45.
36. Sherris J et al., Chapter 25: education, training, and communication for HPV vaccines, *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S210–S218.
37. Bingham A et al., Factors affecting utilization of cervical cancer prevention services in low-resource settings, *Salud Pública de México*, 2003, 45(Suppl. 3):S408–S416.
38. Harries J et al., Preparing for HPV vaccination in South Africa: key challenges and opinions, *Vaccine*, 2009, 27(1):38–44.
39. Winkler J et al., Women's participation in a cervical cancer screening program in northern Peru, *Health Education Research*, 2008, 23(1):10–24.
40. Sherris J et al., Advocating for cervical cancer prevention,

International Journal of Gynaecology & Obstetrics, 2005, 89(Suppl. 2):S46–S54.

41. Blumenthal PD et al., Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy, *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 2005, 89(Suppl. 2):S30–S37.

42. Sanghvi H et al., *Scale-up, Performance and Quality in the Cervical Cancer Prevention Program in Thailand: Results from the Outcomes Research Study*, Baltimore, MD, USA: Jhpiego, 2008.

43. Sanghvi H et al. *Outcomes Research Study on Cervical Cancer Prevention and Treatment: Results from Ghana*, Baltimore, MD, USA: Jhpiego, 2008.

Agradecimientos

La fundación Bill y Melinda Gates financió a la ACCP. El Secretariado de la ACCP tuvo su sede en PATH, Seattle, Washington, EEUU.

Contacto con la autora: jsherris@path.org