

EDITORIAL

EL INDISPENSABLE USO RACIONAL DE LOS BIOINDICADORES EN PROGRAMAS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Desde hace muchas décadas una de las tareas más importantes de la investigación biomédica ha sido la búsqueda, desarrollo y validación de pruebas diagnósticas que sirvan de indicadores para conocer la presencia, la susceptibilidad, el riesgo, el estadio y la respuesta al tratamiento de las diversas enfermedades. Los avances logrados por la bioquímica en esta área han permitido notables mejoras en los estudios para pacientes individuales, pero también para el tamizaje poblacional, el cual es de vital importancia en la medicina asistencial, en los programas de prevención y en el estudio sistemático de poblaciones en riesgo y en situación vulnerable.

El desarrollo bioquímico y biotecnológico en salud para la generación de pruebas cada vez más sencillas, más específicas, menos invasivas y tal vez más económicas, ha sido una constante carrera que ha mezclado la investigación y la educación en salud con los intereses comerciales y económicos de compañías multinacionales, con extensas campañas para el uso de estas pruebas.

El inundar el mercado con múltiples productos diagnósticos ha beneficiado, sin duda, a muchos pacientes y ha facilitado la labor diagnóstica y de pronóstico. Sin embargo el escaso análisis, conocimiento y entendimiento de la prueba en sí misma, del comportamiento de la enfermedad, de los alcances de la prueba en el plano diagnóstico y la necesaria reflexión de la evaluación y la relación entre el valor diagnóstico y el costo de una prueba, ha generado paradojas que ocasiona grandes gastos al paciente, a los sistemas estatales y federales de salud y a las empresas que establecen sistemas de vigilancia epidemiológica para sus trabajadores.

Esta evaluación costo-beneficio debería de replantear qué prueba es la que tiene el valor correcto para realizar un diagnóstico ante apropiado o ante un plan de vigilancia epidemiológica y contrastarla con su costo y decidir así cual es la prueba más conveniente.

Hay bioindicadores de bajo valor y alto costo que por sí mismos son irrelevantes para el diagnóstico

o el pronóstico y que implican costos considerables; por ejemplo, un electrocardiograma control cada año en un paciente joven sin antecedentes de enfermedad cardíaca. Hay otras pruebas que son de bajo valor y bajo costo por sí mismas, pero que se convierten en pruebas de alto costo por los pasos subsiguientes que provocan, tales como una secuencia de más estudios diagnósticos o incluso procedimientos terapéuticos, tales como en marcadores tumorales. En este sentido hay que considerar que las pruebas de bajo valor pueden incurrir con mayor frecuencia en falsos positivos y generar esa reacción en cadena de estudios y acciones terapéuticas que aumentan el costo con bajo valor; por ejemplo, una citología exfoliativa cérvico-vaginal que muestra inflamación, sin correlación clínica de proceso infeccioso o aún más sin la presencia de células endocervicales o una muestra mal calificada por el patólogo, lo cual puede llevar a realizar más pruebas e incluso tratamiento antibacterianos o antifúngicos, posiblemente sin necesidad de incrementar notablemente los costos.

Es por lo anterior que hay que conocer el valor de la prueba y contrastarla con su costo para integrarla eficientemente al cuadro diagnóstico o al tamizaje poblacional en el caso de programas de vigilancia epidemiológica. En tal sentido es más conveniente integrar pruebas de alto valor y alto costo que pruebas de bajo valor y bajo costo que ocasionen incertidumbre, la posibilidad de falsos positivos y la generación de cadenas de gastos para complementar la certeza diagnóstica de un grupo de pruebas de bajo valor, aunque las mismas sean de bajo costo. Así mismo es necesario considerar quien las aplique, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la prueba y si está considerada para la población blanco que se quiere impactar (Amir Qaseem, Patrick Alguire, Paul Dallas, Lawrence E. Feinberg, Faith T. Fitzgerald, Carrie Horwitch, Linda Humphrey, Richard LeBlond, Darilyn Moyer, Jeffrey G. Wiese y Steven Weinberger (2012) High-Value, Cost-Conscious Care. *Ann Intern Med* 156:147-149).

El otro elemento que debe de considerarse para el uso de las pruebas diagnósticas es la evolución de la enfermedad a la par de una situación fisiopatológica y la condición en la que el bioindicador está generando la información. Es evidente que los indicadores de etapas iniciales o tempranas son preferidos sobre los que reportan etapas avanzadas de daño, aunque los indicadores de etapas iniciales sean con frecuencia de mayor costo (evaluación costo-beneficio).

En condiciones de población abierta o de trabajadores de empresas los indicadores biológicos de tipo diagnóstico se utilizan como prevención secundaria, haciendo tamizajes o cribados en población sana para definir su estado de riesgo para una o más enfermedades determinadas o para auscultar la posibilidad de alguna enfermedad por condición del riesgo que corre por encontrarse en algunas condiciones o en un tipo de labor que le puede inducir una enfermedad de origen laboral. Entendiendo que la prevención primaria es la aplicación de medidas para evitar la enfermedad y la secundaria para diagnosticar la susceptibilidad y la probabilidad de aparición y la aparición temprana de la enfermedad.

Para los sistemas de salud o para las empresas es esencial que los indicadores de prevención epidemiológica tengan alto valor y menor costo. Es decir que el costo beneficio este a favor de la inversión realizada. En tal caso, es necesaria la revisión crítica y continua de tales programas sistemáticos de prevención, que permitan establecer los protocolos adecuados de cribado y la aplicación de los conocimientos más actuales con respecto a las técnicas empleadas y a la epidemiología, la fisiopatología y la evolución propia de la enfermedad que se trata de prevenir, lo que permitirá retroalimentar los sistemas preventivos y que las pruebas de cribado sean verdaderamente útiles y justifiquen el costo de las mismas. Por eso mismo quien establece los exámenes a revisar debe tener conocimiento de dichas pruebas y sus valores y con ello saber si la población blanco es susceptible a ser tamizada con las pruebas propuestas; por ejemplo, ¿por qué realizar pruebas de densitometría ósea a pacientes que no tienen riesgo según la edad?

Los cribados epidemiológicos actuales buscan garantizar la detección oportuna de la posibilidad del desarrollo de una enfermedad y ser parte de un protocolo logístico de acción para generar una certeza de detección y la claridad de acciones secundarias concisas; adicional a la búsqueda de los mínimos falsos negativos o falsos positivos y un costo acorde con el valor de la prueba. En la

búsqueda de certeza diagnóstica y en la reducción de costos y mejora en la sensibilidad y especificidad del tamizaje, se ha generado la necesidad del uso de pruebas moleculares sobre las pruebas citológicas, tisulares y de imagenología. Así mismo el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y del comportamiento de la susceptibilidad individual a la misma, implica revisar continuamente los criterios de cribado, tanto en la población a estudiar, como en la frecuencia de aplicación de las pruebas y la interpretación logística y la generación de algoritmos de aplicación y acción de las mismas.

Un caso particular lo constituyen los programas de protección epidemiológica para la detección temprana de cáncer cérvico-uterino, la conducta para generar un cribado adecuado de la población que se recomienda actualmente de manera oficial se encuentra en la NOM-014 SSA 2 1994, que especifica que la citología exfoliativa se aplique cada año a mujeres de entre 25 a 64 años de edad, si la prueba resulta negativa en dos años consecutivos, las siguientes pruebas deben de realizarse cada 3 años. Esta norma no considera la baja sensibilidad de la prueba (bajo valor), presenta 40% de falsos negativos, es poco eficiente para detectar etapas tempranas y depende de varios puntos de subjetividad y experiencia, tanto en la obtención de la muestra como del análisis histológico, aunque es de bajo costo. Todo indica que esta prueba no debería de ser la primera elección en un sistema de cribado para un programa de vigilancia epidemiológica.

Actualmente se cuenta con pruebas moleculares para la predicción temprana de la posibilidad de adquirir cáncer cérvico-uterino, como lo es la captura de híbridos 2 (HC2) o por la amplificación con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen L1, del virus del papiloma humano (VPH) con la detección y tipificación de 2 virus de bajo riesgo (11 y 6) y 6 virus de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 52 y 58), estos últimos los más frecuentemente asociados con la evolución de esta infección a lesiones precancerosas y al cáncer mismo (Matah Manjari, Sareen Sweta (2012) Detection of HPV by PCR—A Novel Step in the Prevention of Cancer Cervix. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 62(2):188–191).

La prueba para detectar al VPH aparece positiva de forma mucho más temprana que las lesiones iniciales en células y tejidos, es más fácil de detectar, tiene un índice mucho menor de falsos positivos y notablemente menor de falsos negativos, por lo cual es una prueba de valor aunque su costo sea mayor que la tradicional citología exfoliativa con tinción de Papanicolaou (celular) o la colposcopia

con prueba de yodo y ácido acético (tisular), donde las lesiones celulares y tisulares se observan hasta años después de la detección oportuna del virus.

Por otro lado, el método de tamizaje por PCR para tipos de virus de alto riesgo es mucho más sensible, con solo un 4% de falsos negativos, lo que otorga una disminución de 36 puntos porcentuales de falsos negativos con respecto a la citología. Adicionalmente la obtención de la muestra y el análisis automatizado, hacen que la prueba no sea subjetiva y que no dependa de una especialización con experiencia crítica. En este caso el criterio indica que el bioindicador se debe de usar en mujeres de 30 a 63 años de edad, si la prueba es negativa, se recomienda realizarla cada tres años (Primer Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Cervicouterino (2014) Gaceta Mexicana de Oncología. Vol 13(4)).

Si se asocian ambas pruebas, la del virus (molecular) con la citología (celular) y ambos muestran resultados negativos el valor predictivo crece hasta el 99 % y el estudio se puede diferir hasta 5 años. Lo que indica claramente que la vigilancia con solo la citología es el peor escenario para la prevención y que la mejor practica es realizar la prueba molecular y la citológica (M Paz Cañadas, Belén Lloveras, Attila Lorincz, Maijo Ejarque, Rebeca Font, Xavier Bosch y Silvia de Sanjosé (2006) Evaluación de las técnicas de detección del VPH en los programas de cribado para cáncer de cuello uterino. Salud Publica Mex 48:373-378).

Para el caso de resultar positiva la detección del virus de alto riesgo, se debe de indicar la colposcopia (prueba tisular), para analizar cómo se encuentra el cuello uterino, sea positivo o negativo el resultado de la citología. Existe una serie de posibilidades y combinaciones de los resultados de las pruebas moleculares, celulares y tisulares que generan logísticas definidas de diagnóstico, intervención y tratamiento, estos algoritmos y sus ventajas deben ser conocidos y aplicados para

lograr el mejor y más eficiente sistema preventivo epidemiológico en todos los casos.

Todas las combinaciones y recomendaciones actuales en nuestro país frente a éste y a muchos otros padecimientos, se basan en el costo de las pruebas y no en el valor de las mismas y aunque el costo es un factor importante, no es justificante para seguir aplicando protocolos de vigilancia epidemiológica de bajo valor, poniendo en riesgo la salud de la población susceptible y más vulnerable; tal y como continua siendo la práctica en instituciones de asistencia social y en múltiples programas de protección laboral. Sin embargo, hay estudios en nuestro país de la relación costo-efectividad en intervenciones preventivas de esta enfermedad, donde los resultados indican que el tamizaje por PCR es la intervención más efectiva en términos del costo y en relación a costo efectividad es la combinación de ambas pruebas molecular y citológica la mejor opción (Esperanza Rosalba Rodríguez-Reyes, Ricardo M Cerda-Flores, Juan M Quiñones-Pérez, Elva I Cortés-Gutiérrez (2008) Validez de tres métodos utilizados para la detección incipiente del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 46(3):267-272).

Es evidente que se impone el uso de los bioindicadores moleculares para la detección temprana de enfermedades o de la evaluación del riesgo de las mismas, su uso racional y con el algoritmo correcto es una urgencia en nuestro país, la tardanza en su aplicación seguirá implicando altos costos, bajo valor y muchas vidas.

María Concepción Flores Barajas
Servicio Médico de Peñoles
connyfloresb@outlook.es

E. Rosalba Rodriguez Reyes
Ginecología y Salud Reproductiva
rrrjmqp@hotmail.com