

## SALUD PÚBLICA

# CÁNCER DE CÉRVIX: PROGRAMAS DE TAMIZAJE EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

Libia Rivas Suárez\*

## SUMMARY

Cervical cancer is one of the main health problems around the world, especially in developing countries. Human papillomavirus is necessary for the development of cervical cancer, producing the precancerous lesions that can be detected by screening. With the introduction of screening programmes using cytology, developed countries were able to substantially reduce the incidence and mortality from this disease, but not the developing countries, where the screening programmes have faced important limitations. Despite of the achievements made with the cytology, it has

**significant restrictions that have motivated the investigation of new forms of screening that are already being used primarily in developed countries. Based on the experience of countries with more economic resources, measures for establishing successful programmes in the regions most affected by the disease should be taken.**

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cáncer de cérvix constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial; especialmente, en los países en vías de desarrollo. Se estima que anualmente se diagnostican más de 470000 casos nuevos de

cáncer cervical en el mundo y por esta razón, mueren alrededor de 230000 mujeres por año. Más del 80% de los casos de cáncer de cérvix ocurren en países en vías de desarrollo. (5) Se calcula que la incidencia de esta patología se incrementará; sobre todo, en los países en vías de desarrollo, debido al rápido crecimiento y mayor envejecimiento de las poblaciones. A pesar de que se están haciendo esfuerzos para reducir el impacto del cáncer cervical en la salud, la mayoría de los intentos llevados a cabo en países subdesarrollados no han tenido éxito. A nivel mundial, América Latina es una de las regiones más afectadas por este mal. En el año 2000, al menos 76000 casos incidentes de cáncer

\* Médico, Master en Salud Pública

cervical y 30000 muertes se estimaron para la región en general, lo cual representa 16% y 13% del total del mundo respectivamente. Por lo tanto, los países de América Latina se encuentran en el área geográfica con tasas de incidencia de las más altas del mundo, junto con países del África Sub-sahariana y del sureste de Asia. (1,7). La base de los programas que han disminuido el cáncer de cérvix en los países desarrollados es el tamizaje masivo con citología, seguido de colposcopía, biopsia y tratamiento si es necesario. Cada uno de estos procedimientos tiene importantes limitaciones técnicas, y gran parte del éxito radica en la realización de evaluaciones periódicas, lo que hace a los programas de detección temprana muy complejos y caros. Aunque los elementos de los programas exitosos son bien conocidos desde hace décadas, los recursos y/o la voluntad política para hacer las inversiones necesarias han estado haciendo falta en la mayoría de los países en vías de desarrollo. Nuevos abordajes en el tamizaje del cáncer de cérvix son necesarios para superar las limitaciones técnicas, simplificar el proceso y hacerlo más accesible para las mujeres de las zonas con recursos económicos limitados.

## VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) Y CÁNCER DE CÉRVIX

El VPH es el agente de transmisión sexual necesario para que ocurra el cáncer de cérvix. Éste actúa junto a otros cofactores y causa las lesiones cervicales intraepiteliales que posteriormente progresan a cáncer; por lo general en forma lenta. (12) Ésta es la razón por la cual dicha enfermedad puede prevenirse, identificando y tratando oportunamente a aquellas mujeres con lesiones precancerosas del cuello uterino o lesiones cervicales de alto grado. Los pasos en la carcinogénesis cervical incluyen: la infección por el VPH, el desarrollo de lesiones cervicales intraepiteliales de bajo grado, que en su mayoría regresan espontáneamente, pero en un 10% progresan a lesiones cervicales intraepiteliales de alto grado, de las cuales un tercio o la mitad van a progresar a cáncer cervical en un periodo de 10 a 15 años si no se tratan. (9)

## PROGRAMAS DE TAMIZAJE EN LOS PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

Antes de que la vacuna contra el VPH esté disponible en Latinoamérica para la mayoría de la población y sobretodo antes de que ésta logre disminuir las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, pasarán muchos años. Por esta razón, es necesario que se implementen programas de

tamizaje y tratamiento, destinados a evitar los cientos de miles de muertes que ocurrirán antes de que la vacuna empiece a tener efecto en la región. Los programas más costo-efectivos son aquellos que reducen el número de visitas y mejoran el seguimiento y a la vez requieren menos infraestructura. (4) Los países tienen diferentes necesidades y capacidades y los programas necesitan ser ajustados al grado de desarrollo socioeconómico de cada uno, incluyendo su infraestructura en salud y su recurso humano.

Elementos necesarios para un programa de tamizaje exitoso: (4)

1. Coordinación central
2. Sistema de información
3. Aseguramiento de la calidad en cada uno de los aspectos del programa
4. Uniformidad en las actividades y procedimientos
5. Definición de la población blanco
6. Definición y adherencia a los intervalos de tamizaje
7. Alta cobertura de la población seleccionada
8. Adecuado seguimiento de las anormalidades detectadas
9. Tratamiento oportuno de las lesiones detectadas
10. Consideración de las otras necesidades de salud de las mujeres de la región
11. Estrategias de comunicación y educación
12. Evaluación

13. Adopción de un método de tamizaje clínicamente validado
14. Adopción de una prueba de diagnóstico clínicamente validada
15. Esquema de fondos públicos y sostenidos

Limitaciones para el tamizaje en los países en vías de desarrollo: (3)

1. Muchas necesidades de salud que son prioritarias
2. Recursos económicos y humanos limitados
3. Servicios de salud pobemente desarrollados
4. Mujeres desinformadas y no empoderadas
5. Guerras civiles
6. Pobreza
7. La naturaleza de la prueba de tamizaje utilizada hasta el día de hoy (citología)

A continuación se hace una breve descripción de las características, ventajas y limitaciones, de diferentes métodos de tamizaje que han sido utilizados hasta el día de hoy o que están en investigación en diversas regiones del mundo:

### CITOLOGÍA CONVENCIONAL Y CITOLOGÍA DE MONOCAPA

Los programas de tamizaje, mediante la citología, se iniciaron en regiones de Noruega en 1959 y

en Columbia Británica y Escocia en 1960; desde entonces han sido introducidos en muchos países. Estos programas varían mucho en su organización (programa organizado u oportunista). Además, difieren entre los servicios de salud públicos y los privados, el rango de edad de las mujeres a quienes se les ofrece la prueba, así como el intervalo recomendado entre las citologías y el seguimiento de las mujeres con citologías alteradas. El tamizaje mediante la citología convencional puede reducir la mortalidad por cáncer cervical en un 70% o más, esto ha ocurrido por ejemplo en países como Finlandia, Suiza, Dinamarca e Irlanda, en los cuales se iniciaron programas de tamizaje bien organizados después de 1960 y la incidencia de cáncer cervical disminuyó en más del 50%. (6). En los países en vías de desarrollo, las tasas de incidencia y mortalidad se han mantenido relativamente estables o han tenido modestos descensos, lo cual refleja la carencia de programas de tamizaje o su baja cobertura y mala calidad de las citologías. Entre las principales razones por las cuales los programas de tamizaje mediante citología no han tenido el mismo efecto que en los países desarrollados están: (1,8)

1. Cobertura insuficiente del tamizaje
2. Problemas relacionados con la frecuencia de la toma de la

- citología
3. Inadecuada recolección y lectura de las muestras
4. Seguimiento deficiente de las mujeres después de la toma
5. Deficiente tratamiento de las lesiones precancerosas y cancerosas detectadas
6. Ausencia de un sistema de control de calidad del programa

Cabe agregar que los programas de tamizaje establecidos en países en vías de desarrollo, a menudo se limitan a ofrecer el examen a las mujeres que asisten a los servicios de atención primaria, prenatal, ginecología y planificación familiar y carecen de organización para tamizar a las mujeres de alto riesgo, o para asegurar que las mujeres detectadas con lesiones reciben seguimiento y tratamiento. Además, aunque el tamizaje mediante citología, hasta el día de hoy, ha sido la principal forma de prevención del cáncer de cérvix, la citología presenta limitaciones significativas. El principal problema es su baja sensibilidad y el bajo valor predictivo negativo, por lo que es necesario hacer el examen de manera repetida para aumentar su sensibilidad. Por lo anterior, un programa de tamizaje con citología, para ser exitoso, debe tener una amplia cobertura de la población femenina y mayor frecuencia en la realización del examen, lo que implica que el programa debe estar bien organizado, aparte de

que tiene un costo no despreciable. (9). Además, se requiere personal bien entrenado en la toma de la muestra y en la interpretación de los resultados, porque otro de los inconvenientes de la citología es la posibilidad de obtener resultados ambiguos, debido a problemas en el momento de la toma de la muestra, en el procesamiento o en la subjetividad de la interpretación. Otra limitación de la citología es que el procesamiento y lectura de la misma requieren tiempo y otros exámenes (colposcopia y biopsia) para confirmar el diagnóstico. Esto obliga a la mujer a realizar varias consultas si tiene alguna anormalidad. Por lo que un programa de tamizaje basado en citología también requiere una estrategia para localizar y seguir a las mujeres con resultados alterados. (11). La citología de monocapa se está usando ampliamente en algunos países desarrollados, principalmente porque permite realizar la prueba de detección de VPH, pero aún existen dudas sobre el mejoramiento en la sensibilidad en relación con la citología convencional, por lo que no se recomienda para su uso en países en vías de desarrollo ya que es más costosa. (2,7). Las fallas de los programas de tamizaje con citología en los países en vías de desarrollo han motivado las investigaciones de diferentes métodos de tamizaje que superen

muchas de las barreras identificadas. Entre ellos están: la prueba de detección de VPH tomada por un clínico y recolectada por la misma paciente (autotoma), la inspección visual con ácido acético y las combinaciones posibles entre estos métodos.

## PRUEBA DE DETECCIÓN DE VPH

Los avances en el conocimiento de la historia natural del cáncer de cérvix y del VPH han permitido desarrollar otro método de tamizaje que hasta el momento se ha usado en pocos países, en combinación con la citología, pero se espera que en el futuro permita mejorar los programas de prevención: la detección de ADN del VPH en células cervicales. Solo una parte de las mujeres con una prueba de VPH positiva son diagnosticadas con anormalidades microscópicas, por lo que resulta más sensible que la citología, pero menos específica. (11). La mayor sensibilidad y un valor predictivo negativo muy alto para la detección de lesiones precancerosas, hace a este método la prueba de elección para el tamizaje primario, especialmente si las nuevas versiones que están siendo estudiadas pueden hacerla alcanzable para países de escasos recursos. En los sitios donde las mujeres tienen pocos contactos con los programas de tamizaje una

prueba con alta sensibilidad y valor predictivo negativo es preferible. (4,11). También sirve como factor predictivo del riesgo de persistencia de la infección y de la progresión de las lesiones. La positividad de esta prueba se asocia fuertemente con la detección de lesiones de alto grado y cáncer. Después de la introducción masiva de las vacunas, la prueba de detección de VPH será una herramienta de tamizaje todavía más importante, para enfocar los programas de tamizaje en las mujeres con más riesgo. La prueba de detección de VPH ha sido aprobada por la FDA adjunta a la citología entre las mujeres de 30 y más años, cuando la especificidad es más alta, permitiendo una extensión del intervalo de tamizaje, dado el alto valor predictivo negativo de una prueba de VPH negativa combinada con una citología negativa. (4). La necesidad de estandarización y certificación de cualquier prueba comercial de detección de VPH a ser usada en estos programas es vital para garantizar una adecuada sensibilidad y especificidad del examen, reproducibilidad y consistencia en la garantía de cada lote. Cabe destacar que requiere educar a la población sobre el significado de una prueba positiva, para disminuir la ansiedad que provocaría un resultado positivo.

## AUTOTOMA PARA LA DETECCIÓN DE VPH

La prueba autotomada para la detección de VPH, que se ha incluido en algunas investigaciones en Latinoamérica, ha demostrado ser una estrategia aceptable para las mujeres que viven en áreas muy remotas o que se rehusan a someterse a una valoración ginecológica, sus principales limitaciones son las propias de la prueba de VPH: el costo y la especificidad limitada. (4)

## INSPECCIÓN VISUAL CON ÁCIDO ACÉTICO (IVA)

Esta técnica ha demostrado resultados modestos en los estudios conducidos en Latinoamérica, con sensibilidad cercana a la citología pero con menos especificidad (ver tabla 1), lo que podría llevar a sobre tratar, ya que una fracción importante de mujeres tendrían falsos positivos. Además también necesita tamizaje frecuente (entre cada año y cada 3 años) y requiere entrenamiento y supervisión significativa. (4). En contraste, un gran estudio randomizado en la India, demostró una reducción significativa en la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix en las mujeres tamizadas con este método. Por lo que puede ser una alternativa para países con escasos recursos donde la posibilidad

de instaurar un programa de tamizaje bien organizado es inexistente. (10). Tiene la gran desventaja de que su sensibilidad y especificidad son bajas, incluso menores que la citología, aún con personal muy bien entrenado. La ventaja es que el resultado se obtiene de inmediato. Si se combina con opciones de tratamiento como la crioterapia, permite ver y tratar en un mismo día; esto disminuye el costo del programa, lo que es importante, sobre todo, cuando los recursos son escasos, particularmente en los sitios donde la otra opción es no hacer nada; sin embargo, también debe acompañarse de buena capacitación del personal, alta cobertura, tratamiento de calidad y seguimiento. (4,10).

## PRUEBA DE DETECCIÓN DE VPH SEGUIDA DE CITOLOGÍA

Aproximadamente de un 5-20% de las mujeres son VPH positivas, por lo tanto más de un 20% de las mujeres tamizadas son VPH negativas y tienen un riesgo muy bajo de desarrollar neoplasia cervical en los próximos 5-10 años. Un algoritmo de tamizaje con VPH como prueba inicial, seguido de citología de los casos positivos, el cual es un examen más específico, ha sido propuesto. Una limitante de esta propuesta es que el resultado de la citología

no se obtiene de inmediato, por lo que la mujer tendría que asistir posteriormente a por lo menos 2 citas antes de la colposcopia y el tratamiento. (7). Es claro que la combinación de prueba de detección de VPH y citología representa un mejoramiento que lleva a la detección temprana de lesiones precursoras y permite extender el intervalo de tamizaje. Entre las diferentes combinaciones de pruebas de tamizaje posibles, el uso de la prueba de captura de híbridos para la detección de VPH como método de tamizaje primario, seguido de citología parece ser la estrategia de elección, lamentablemente este abordaje es costoso, lo que dificulta el acceso a los países en vías de desarrollo.

## PRUEBA DE DETECCIÓN DE VPH SEGUIDA DE COLPOSCOPÍA

La prueba de VPH sola, seguida de referencia a colposcopia produciría un gran número de referencias, dado que tiene limitada especificidad y por lo tanto no es una propuesta de primer orden. (4)

## PRUEBA DE DETECCIÓN DE VPH SEGUIDA DE IVA

La prueba de detección de VPH seguida de IVA es una estrategia

útil porque permite tratamiento inmediato con crioterapia. Como en la estrategia descrita para VPH más citología, IVA podría realizarse solo en las mujeres VPH positivas, lo que brinda la ventaja de ahorrar tiempo y una visita clínica. En esta combinación, la IVA se puede usar

como tamizaje o como diagnóstico. Como tamizaje, debido a la baja sensibilidad de la prueba para detectar NIC2 o más, sobretodo si son lesiones pequeñas; como método diagnóstico en mujeres VPH positivas es complicado si el examen no revela anomalías,

dado que podrían estarse pasando por alto lesiones pequeñas, una opción sería repetir la prueba de VPH 1 año después y tratar a todas las que salgan positivo, asumiendo que se trata de persistencia de la infección, pero se corre el riesgo de que la paciente no vuelva. (3)

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de diferentes métodos de tamizaje

Método de tamizaje	Sensibilidad	Especificidad
Citología	Moderada (44-78%)	Alta (91-96%)
Prueba de detección de ADN de VPH	Alta (66-100%)	Moderada (61-96%)
IVA	Moderada (67-79%)	Baja (49-86%)
Colposcopía	Moderada (67-74%)	Baja (30-66%)

Finalmente, a la luz del conocimiento actual y las recomendaciones de las organizaciones mundiales, las mujeres con lesiones de bajo grado pueden ser manejadas con repetición de la citología, para evitar sobrecargas los servicios de colposcopía con pacientes que tienen muy bajo riesgo de desarrollar lesiones. A aquellas que se les detecten lesiones de alto grado debe dárseles un seguimiento estricto, asegurándose de que reciban el tratamiento necesario. Los servicios de colposcopía deben tener el personal necesario, entrenamiento adecuado, el equipo y los recursos para evaluar y tratar en un tiempo oportuno a las mujeres con lesiones de alto grado. Debería

considerarse centralizar los servicios de colposcopía en unidades de alta calidad para las mujeres con anomalías y no como tamizaje primario. En el futuro, el tamizaje primario con la prueba de detección de VPH debería incluirse en los algoritmos, usando la citología como una herramienta de evaluación secundaria. La nueva prueba de VPH aún en estudio, espera ser más accesible para los países con menos recursos. Todos los países deberían estar al tanto de estos avances para incluirlos en sus programas de tamizaje.

## CONCLUSIÓN

El cáncer de cérvix es motivo de investigación constante; sobre to-

do para el logro de la efectividad de los programas orientados a prevenir los casos de este problema de salud. El pilar fundamental en la detección temprana es un programa de tamizaje bien organizado, con alta cobertura, seguimiento y tratamiento oportuno de las lesiones detectadas y adecuados controles de calidad. Es deseable la incorporación de las pruebas de detección de VPH aprovechando los avances logrados en el conocimiento de la historia natural del virus y los avances tecnológicos alcanzados hasta el momento, para hacer los programas más eficientes, pero considerando que todavía es una prueba costosa y difícil de implementar en países en vías de desarrollo, deben revi-

sarse las opciones con las que cuenta cada uno de ellos y debe adaptarse un programa acorde a sus recursos y necesidades.

## RESUMEN

El cáncer de cérvix es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, debido a las altas tasas de incidencia y mortalidad que presenta, sobre todo en los países en vías de desarrollo. El Virus de Papiloma Humano (VPH) es el factor necesario para el desarrollo de cáncer de cérvix, produciendo lesiones precancerosas que pueden ser detectadas mediante tamizaje. Con la introducción de los programas de tamizaje mediante citología, los países desarrollados lograron disminuir de forma substancial las tasas de incidencia y mortalidad por esta patología, no así los países en vías de desarrollo, donde los programas de tamizaje

han presentado limitaciones importantes. A pesar de los logros alcanzados mediante la citología, ésta presenta restricciones significativas, que han motivado la investigación de nuevas formas de tamizaje que ya están siendo utilizadas, primordialmente en los países desarrollados. Con base en la experiencia de los países con más recursos económicos, deben adoptarse medidas que permitan establecer programas exitosos en las regiones más afectadas por este mal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arrossi, S. y otros. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. Salud Pública de México 2003, 45 (S3), S306-S313.
2. Davey, E. et al. Effect of study design and quality of unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet 2006; 367 (9505): 122-32
3. Denny, L. et al. Screening for cervical cancer in developing countries. Vaccine 2006; 24 (Suppl 3): 71-77.
4. Herrero et al. New approaches to cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. Vaccine 2008; 26 (Suppl 11): L49-58.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). *World Cancer report*. Francia. 2003; 167.
6. Kitchener, H. y otros. Achievements and limitations of cervical cytology screening. Vaccine 2006, 24 (S3), S63-S70.
7. Muñoz N, et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. Vaccine 2008; 26 (Suppl 11): L96-L107.
8. Murrillo R, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. Vaccine 2008; 26 (Suppl 11): L37-48.
9. Sankaranarayanan, R. y otros. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2005, 89 (S2), S4-S12.
10. Sankaranarayanan R et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidente and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster randomized trial. Lancet 2007; 370 (9585): 398-406.
11. Schiffman, M. y Castle, P. Human papillomavirus: Epidemiology and Public Health. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2003, 127, 930-934.
12. Schiffman, M. y otros. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet 2007, 370 (9590), 890-907.