



Investigación sobre nuevos enfoques para la prevención del cáncer cervicouterino: directrices metodológicas

Fuente original:

Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (APCC)

www.alliance-cxca.org

Objetivos de un programa de prevención:

- Reducir la incidencia del cáncer cervicouterino y la mortalidad que causa.

¿Cómo? Requisitos mínimos:

- Detección de lesiones cervicouterinas precancerosas (en etapas tempranas) mediante una prueba apropiada.
- Tratamiento de las lesiones tempranas para evitar que se conviertan en cáncer.

Una prueba apropiada para detectar las lesiones precancerosas:

- Bajo costo
- Inocua
- Conveniente y aceptable
- Fiable
- Buenas características de desempeño

Fiabilidad de la prueba:

Capacidad de la prueba para ser calificada idénticamente si se realiza otra vez, ya sea por el mismo proveedor o por otro.

- La fiabilidad depende de:
 - Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en fases tempranas.
 - El método de medición (subjetividad de la prueba).
 - Las aptitudes de quien realiza la prueba.
 - El número de pasos en el procesamiento de la prueba.
- Poca fiabilidad = poca reproducibilidad

Características de la prueba:

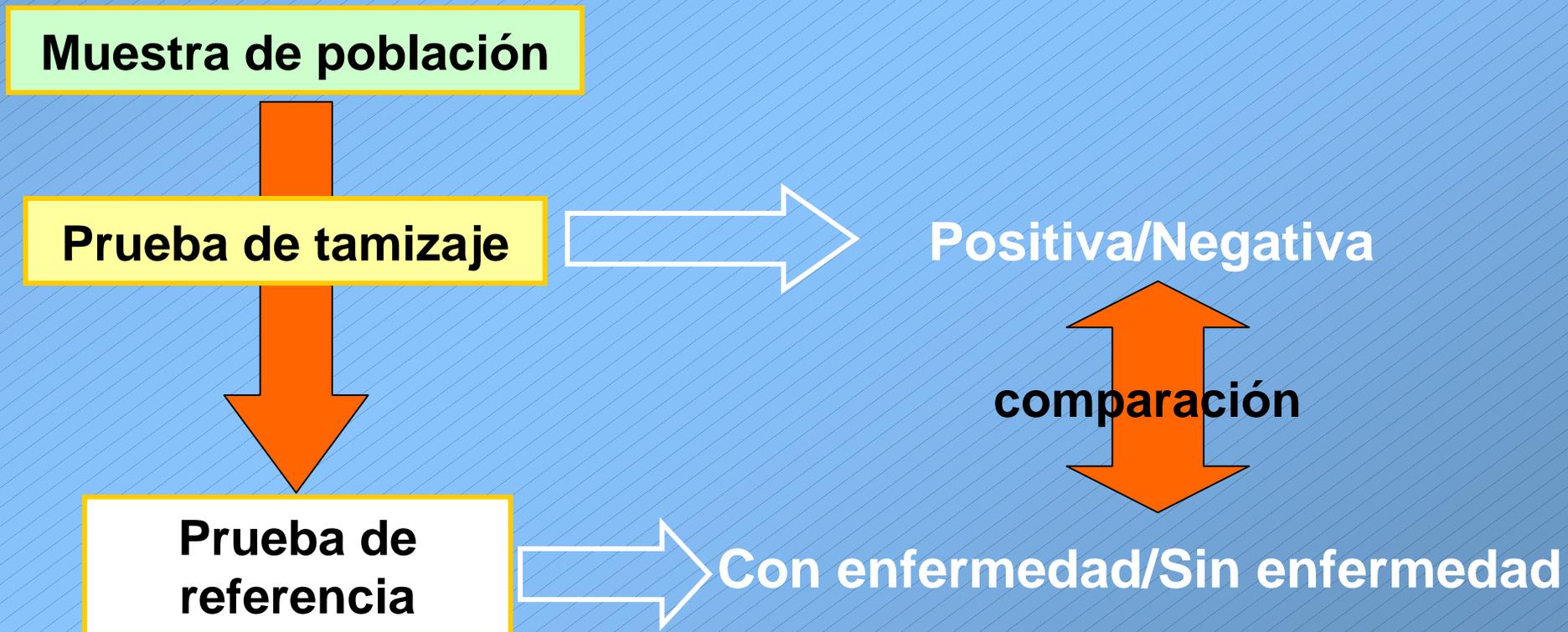
- **Exactitud: características inherentes de la prueba.**
 - **Sensibilidad (Sen):** Proporción de todas las mujeres aquejadas por la enfermedad en quienes la prueba arroja resultados positivos.
 - **Especificidad (Esp):** Proporción de todas las mujeres no aquejadas por la enfermedad en quienes la prueba arroja resultados negativos.

Características de la prueba (cont.):

- **Utilidad clínica: depende de la prevalencia de la enfermedad.**
 - **Valor predictivo positivo (VPP): Probabilidad de que exista enfermedad cuando la prueba es positiva.**
 - **Valor predictivo negativo (VPN): Probabilidad de que no exista enfermedad cuando la prueba es negativa.**

Cálculo de las características de la prueba:

Estudio transversal



Cálculo de las características de la prueba:

		Enfermedad temprana		
		Presente (+)	Ausente (-)	
Prueba	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
		a+c	b+d	

Exactitud

$$\text{Sen} = a/a+c$$

$$\text{Esp} = d/b+d$$

Utilidad clínica

$$\text{VPP} = a/a+b$$

$$\text{VPN} = c/c+d$$

Validez interna:

- **Cómo evitar el sesgo de clasificación errónea:**
 - Se usa como prueba de referencia un “patrón de oro” aceptado; no debe haber demora entre la prueba nueva y la prueba de referencia.
- **Cómo evitar el sesgo por información:**
 - Evaluación de las diferentes pruebas con independencia de toda la información clínica pertinente y de los resultados de otras pruebas.
- **Cómo evitar el sesgo de comprobación:**
 - La norma de referencia se aplica a toda la población en estudio.

Validez externa:

- Características de los participantes en el estudio (por ejemplo, edad, espectro de la enfermedad).
- Definición del punto de corte de la prueba (diferencia entre negativos y positivos en la prueba).
- Definición de la enfermedad.
⇒ **Todo ello determina si los estudios pueden generalizarse y compararse entre sí.**

Aplicación:

- 100.000 individuos, prevalencia de enfermedad temprana = 1%
- **Sensibilidad = 90% y especificidad = 90% significa:**
 - Detección de 900 de cada 1.000 casos verdaderos
 - Clasificación errónea de 9.900 personas sanas
 - **VPP = 8,3%** (12 positivos falsos por cada positivo verdadero)
- Si la prevalencia disminuye a 0,1%, el **VPP = 0,9%**

Efectividad de los programas de prevención:

- **Una prueba apropiada no significa un programa efectivo.**
- **También se necesita un sistema efectivo de prestación de servicios:**
 - Buena cobertura de la prueba.
 - Manejo apropiado de los resultados positivos del tamizaje (limitar los abandonos del seguimiento).
 - Eficaz, aceptable y con un costo razonable del tratamiento.

Cómo medir la eficacia y la efectividad del programa:

Diseño de los estudios:

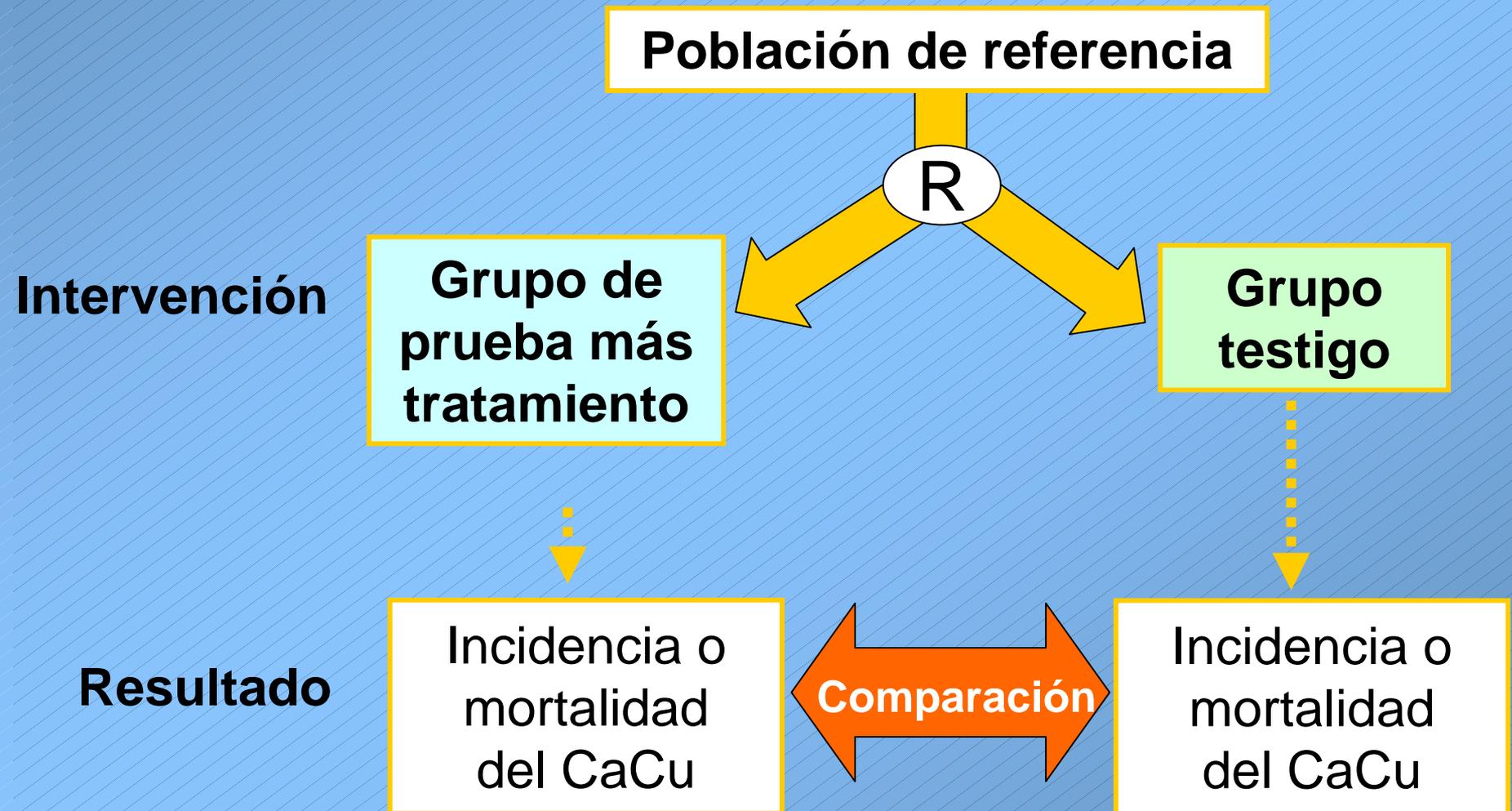
■ Experimentales:

- Ensayos controlados de asignación aleatoria
- Ensayos controlados de asignación no aleatoria

■ De observación:

- De cohortes
- De casos y testigos
- Ecológicos

Ensayos controlados de asignación aleatoria:



Ensayos controlados de asignación aleatoria:

- Asignación aleatoria de personas o comunidades a uno u otro grupo para garantizar que sean comparables.
- Normalización de la intervención (prueba Y modalidades de tratamiento) para garantizar que sean comparables y reproducibles.

Es el mejor método, pero requiere mucho trabajo.

Consideraciones de efectividad:

Que el protocolo de un programa sea eficaz cuando se usa un ensayo controlado de asignación aleatoria no significa que sea efectivo en las condiciones normales del programa.

- **Resultado del ensayo controlado de asignación al azar** = resultado de la aplicación estricta de un protocolo normalizado en condiciones ideales (eficaz).
- **Efectividad** = mejoras esperadas en la salud como resultado de los programas habituales de prestación de servicios.

Trabajo de la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (APCC):

La utilidad de la prueba de Papanicolaou para reducir la mortalidad por cáncer cervicouterino goza de amplio reconocimiento en los países con programas de tamizaje bien organizados, pero su aplicación exitosa plantea un reto en los entornos de bajos recursos.

- **En respuesta a dicho reto, la APCC está realizando:**
 - **Estudios transversales**, para estimar las características de las pruebas de bajo costo en diferentes entornos.
 - **Ensayos controlados de asignación aleatoria**, para responder a las preguntas sobre la eficacia de estas pruebas de tamizaje y tratamientos, integrados en enfoques específicos de prestación de servicios.
 - **Proyectos piloto**, para evaluar la efectividad de otros algoritmos de prevención en la práctica.

Conclusiones:

- Determinar las características de una prueba requiere un estudio transversal de diseño riguroso.
- Elegir una buena prueba no siempre significa que se tendrá un programa efectivo de prevención.
- Los ensayos controlados de asignación aleatoria representan el mejor diseño para evaluar la eficacia de un programa, pero requieren mucho trabajo.
- Los proyectos piloto y los estudios de observación son útiles para evaluar en la práctica la efectividad de las estrategias de prevención elegidas.

Referencias:

- Hulley SB, Cummings SR (eds.). Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach. Baltimore: Williams and Wilkins, 1988.
- Riegelman RK. Studying a Study and Testing a Test: How to Read the Medical Literature (2nd Edition). Boston: Little, Brown and Company, 1989.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1991.
- Weiss NS. Clinical Epidemiology: The Study of the Outcome of Illness. New York: Oxford University Press, 1986.

Más información sobre la prevención del cáncer cervicouterino:

- La Alianza para la prevención del cáncer cervicouterino (APCC): www.alliance-cxca.org
- Organizaciones asociadas a la APCC:
 - Centro internacional de investigaciones sobre el cáncer (CIIC) www.iarc.fr
 - EngenderHealth <http://www.engenderhealth.org>
 - JHPIEGO www.jhpiego.org
 - Organización Panamericana de la Salud (OPS) www.paho.org
 - Programa para una Tecnología Apropriada en Salud (PATH) www.path.org



Investigación sobre nuevos enfoques para la prevención del cáncer cervicouterino: directrices metodológicas

Fuente original:

Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (APCC)

www.alliance-cxca.org

Resumen de la transparencia: Esta ponencia ofrece una visión panorámica de los métodos que se aplican para evaluar los nuevos enfoques de prevención del cáncer cervicouterino.

- *Nota:* El sistema más común para la prevención del cáncer cervicouterino en muchos países del mundo es el tamizaje, basado en la prueba citológica de Papanicolaou, y la derivación de las pacientes con resultados positivos a otro establecimiento donde se cuente con más estudios diagnósticos. Con este enfoque, las mujeres con resultados positivos en la segunda prueba se someten a biopsia y la muestra se envía a un laboratorio de anatomía patológica para confirmar el diagnóstico. La mujer tiene que volver al establecimiento sanitario una tercera vez para recibir los resultados de la biopsia y las recomendaciones sobre el tratamiento apropiado, lo cual puede o no requerir otra visita más al consultorio o clínica.
- *Nota:* Entre los nuevos sistemas para la prevención figuran otras opciones para detectar la enfermedad en fase temprana distintas de la prueba citológica, así como maneras novedosas para vincular la realización de pruebas con la atención de los casos positivos.

Objetivos de un programa de prevención:

- Reducir la incidencia del cáncer cervicouterino y la mortalidad que causa.

¿Cómo? Requisitos mínimos:

- Detección de lesiones cervicouterinas precancerosas (en etapas tempranas) mediante una prueba apropiada.
- Tratamiento de las lesiones tempranas para evitar que se conviertan en cáncer.

Resumen de la transparencia: Un programa de prevención del cáncer cervicouterino tiene como objetivo reducir la incidencia del cáncer cervicouterino y la mortalidad derivada de este.

•*Nota para la segunda punta:* El objetivo de reducir la incidencia y la mortalidad sólo puede alcanzarse si se cumplen tres condiciones:

- Usar una prueba apropiada para detectar lesiones precursoras de cáncer cervicouterino.
- Tratar la enfermedad en etapas tempranas.
- Seguir a las usuarias que muestran resultados positivos en la prueba, para evitar el abandono entre la realización de la prueba y el tratamiento.

Una prueba apropiada para detectar las lesiones precancerosas:

- Bajo costo
- Inocua
- Conveniente y aceptable
- Fiable
- Buenas características de desempeño

Resumen de la transparencia: La primera condición mencionada en la transparencia anterior fue contar con una prueba apropiada. Hay varios factores que influyen en que una prueba sea apropiada.

- *Nota para primera punta:* La prueba debe ser lo bastante barata para poder lograr una amplia cobertura en los países en desarrollo, a pesar de los limitados presupuestos sanitarios.
- *Nota para la segunda punta:* La prueba debe causar el mínimo dolor y malestar posible, y no debe acarrear complicaciones graves.
- *Nota para la tercera punta:* La prueba debe ser conveniente y aceptable para las mujeres y otros miembros de la comunidad, a fin de aumentar la participación de aquellas. Este factor puede analizarse mediante estudios cualitativos en la comunidad.
- *Nota para la cuarta y quinta punta:* Además de los tres factores anteriores, la prueba debe ser fiable y tener buenas características de desempeño, para garantizar su utilidad clínica y una detección precisa del cáncer en etapas tempranas.

Fiabilidad de la prueba:

Capacidad de la prueba para ser calificada idénticamente si se realiza otra vez, ya sea por el mismo proveedor o por otro.

- La fiabilidad depende de:
 - Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en fases tempranas.
 - El método de medición (subjetividad de la prueba).
 - Las aptitudes de quien realiza la prueba.
 - El número de pasos en el procesamiento de la prueba.
- Poca fiabilidad = poca reproducibilidad

Resumen de la transparencia: La fiabilidad evalúa el grado en que una prueba, efectuada en repetidas ocasiones (por el mismo proveedor o evaluador o por otros), arroja el mismo resultado.

- La variabilidad entre diferentes evaluadores que realizan la prueba de manera independiente en el mismo individuo se llama “variabilidad interobservador”.
- La variabilidad entre repeticiones de la prueba realizadas por el mismo evaluador en el mismo individuo se llama “variabilidad intraobservador”.
- *Notas para la primera punta:* La fiabilidad depende de:
 - Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en fases tempranas (lesiones precancerosas).
 - El método de medición: una prueba visual tiende a ser menos fiable que una prueba biológica porque depende del evaluador.
 - Cuanto mejor capacitado esté el proveedor o evaluador de la prueba, mayor fiabilidad. Contar con normas uniformes para los procedimientos de la prueba y adiestrar a los proveedores con apego a esas normas reduce la variabilidad al mínimo.
 - En las pruebas que comprenden muchos pasos, es mayor el riesgo de errores. Cuantos más pasos sean necesarios, menos fiable será la prueba.
 - La fiabilidad de la prueba se evalúa mediante estudios de reproducibilidad.
- *Notas para la segunda punta:*
 - Si una prueba no es muy fiable, su aplicación en diferentes entornos y por diferentes proveedores muy probablemente arrojará resultados diferentes.

Características de la prueba:

■ Exactitud: características inherentes de la prueba.

- **Sensibilidad (Sen):** Proporción de todas las mujeres aquejadas por la enfermedad en quienes la prueba arroja resultados positivos.
- **Especificidad (Esp):** Proporción de todas las mujeres no aquejadas por la enfermedad en quienes la prueba arroja resultados negativos.

Resumen de la transparencia: Entre las características de una prueba destacan con cuánta precisión revela esta la verdadera situación de la enfermedad y su utilidad en la práctica clínica para distinguir entre las personas que probablemente padezcan la enfermedad y las que no.

- *Notas para la primera punta:* Por lo común, se emplean varias mediciones para evaluar cuán bien una prueba detecta la presencia de la enfermedad en fase temprana (lesiones precancerosas).
 - La sensibilidad y la especificidad miden la capacidad de una prueba para identificar correctamente a las personas enfermas y no enfermas, respectivamente.
 - La sensibilidad y la especificidad se consideran características inherentes de la prueba porque, en principio, no varían según la prevalencia de la enfermedad.
 - Habitualmente, si se emplea un método adecuado para calcularlos, pueden compararse los valores de sensibilidad y especificidad entre diferentes centros y pruebas. Esta propiedad hace que la sensibilidad y la especificidad sean útiles para quienes formulan políticas respecto a qué prueba es más apropiada, con base en las limitaciones, exigencias y expectativas locales.
 - La sensibilidad y la especificidad generalmente están interrelacionadas: el aumento de una de ellas, muestra una reducción correspondiente de la otra.
 - No puede esperarse que una prueba con baja fiabilidad sea muy exacta. Por otra parte, una prueba con alta fiabilidad puede no ser muy exacta si las mediciones repetidas son iguales pero incorrectas.

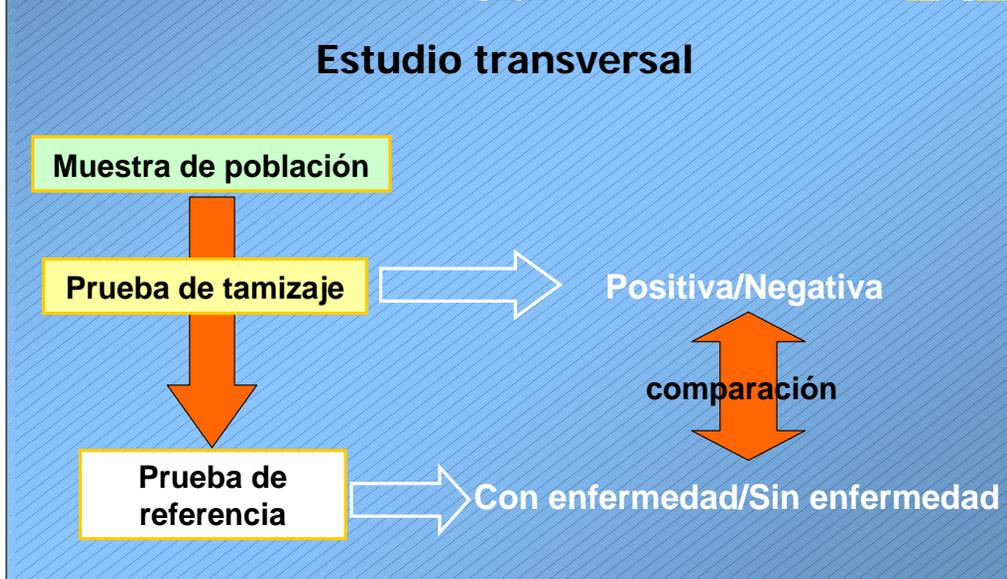
Características de la prueba (cont.):

- **Utilidad clínica: depende de la prevalencia de la enfermedad.**
 - **Valor predictivo positivo (VPP): Probabilidad de que exista enfermedad cuando la prueba es positiva.**
 - **Valor predictivo negativo (VPN): Probabilidad de que no exista enfermedad cuando la prueba es negativa.**

Resumen de la transparencia: La utilidad clínica es otra característica importante de las pruebas.

- *Nota:* El valor predictivo mide la capacidad de la prueba para predecir la enfermedad o ausencia de la misma dada la frecuencia de fondo de la citada enfermedad en una población de referencia. Cuanto mayor sea la frecuencia de la enfermedad en esa población, mayor será el valor predictivo positivo de la prueba aplicada en dicha población.
- *Nota:* No es fácil interpretar las diferencias en los valores predictivos entre los distintos centros de estudio si se desconoce la frecuencia de fondo de la enfermedad en la población estudiada.

Cálculo de las características de la prueba:



Resumen de la transparencia: Para calcular las características de la prueba, por lo general se realizan estudios transversales. Tales estudios tienen por objeto estimar con qué exactitud la prueba detecta la enfermedad *extendida* en fase temprana (por ejemplo, lesiones precancerosas).

• *Nota:* Con este diseño, comúnmente se somete a una muestra representativa de la población de referencia (en riesgo de contraer la enfermedad) de manera independiente a dos pruebas:

- La primera es la prueba de tamizaje que se quiere evaluar. Los resultados se clasifican como positivos (sospecha de la enfermedad en fase temprana) o negativos (no se sospecha de la enfermedad en fase temprana).
- La segunda es una prueba de referencia que identifica “correctamente” la presencia o ausencia de la enfermedad en fase temprana. Esta última debe ser una prueba que se acepte ampliamente como lo más cercano posible a la verdad, es decir, un “patrón de oro”. Sus resultados se definen como enfermedad presente o ausente.

• *Nota:* Las características de una prueba se calculan comparando los resultados de la prueba de tamizaje con aquellos considerados la “verdad” (mediante el “patrón de oro” o prueba de referencia).

Cálculo de las características de la prueba:

		Enfermedad temprana		
		Presente (+)	Ausente (-)	
Prueba	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
		a+c	b+d	

Exactitud

$$\text{Sen} = a/a+c$$

$$\text{Esp} = d/b+d$$

Utilidad clínica

$$\text{VPP} = a/a+b$$

$$\text{VPN} = c/c+d$$

Resumen de la transparencia: El presente cuadro ilustra cómo se calculan tradicionalmente las cuatro mediciones—sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos—en los estudios sobre pruebas para la detección de enfermedad en fase temprana (por ejemplo, lesiones precancerosas).

- *Nota:* Las cuatro celdas del cuadro deben estar ocupadas. Esto significa que cada persona que tenga un resultado de una prueba de tamizaje también debe tener un resultado correspondiente de la prueba considerada el “patrón de oro”.
- *Nota:* Las fórmulas que aparecen al pie son fórmulas convencionales para hacer un cálculo directo de las cuatro características de la prueba.

Validez interna:

■ Cómo evitar el sesgo de clasificación errónea:

- **Se usa como prueba de referencia un “patrón de oro” aceptado; no debe haber demora entre la prueba nueva y la prueba de referencia.**

■ Cómo evitar el sesgo por información:

- **Evaluación de las diferentes pruebas con independencia de toda la información clínica pertinente y de los resultados de otras pruebas.**

■ Cómo evitar el sesgo de comprobación:

- **La norma de referencia se aplica a toda la población en estudio.**

Resumen de la transparencia: Para que sean creíbles los resultados de un estudio sobre las características de una prueba, el estudio debe tener validez interna. De lo contrario, puede arrojar resultados que se alejen sistemáticamente de los valores verdaderos. Esta situación se llama “sesgo”. Esta transparencia ofrece un resumen de algunos tipos de sesgo que pueden afectar la validez de los resultados sobre las características de una prueba.

• *Nota para la primera punta:* El sesgo de clasificación se presenta cuando la prueba de referencia no es totalmente exacta para detectar la enfermedad y las personas resultan “mal clasificadas”, es decir, en una categoría que no corresponde a la enfermedad que padecen. En el caso de la detección del cáncer cervicouterino, una “norma de referencia” reconocida es la colposcopia, seguida de biopsia cuando la colposcopia revela cualquier anomalía; es decir, el patrón de oro es una prueba combinada. Para evitar una clasificación errónea al medir la capacidad de una prueba nueva para *detectar* la enfermedad frecuencia, deben realizarse tanto la nueva prueba como la prueba de referencia en fechas lo más cercanas posible, antes de que la enfermedad pueda evolucionar.

• *Nota para la segunda punta:* Puede introducirse un sesgo si los resultados de la norma de referencia se determinan con conocimiento previo de los resultados de la prueba nueva, o de cualquier información clínica relativa al riesgo de padecer la enfermedad; a esto se le llama “sesgo por información”. Por consiguiente, todos los resultados de la prueba de referencia deben determinarse en forma independiente (a ciego o enmascarada) de los resultados previos.

• *Nota para la tercera punta:* Se presenta un sesgo de comprobación cuando la prueba de referencia se aplica sólo a un grupo de los participantes (por ejemplo, únicamente a los que resultan positivos en la prueba de tamizaje). Este tipo de sesgo lleva a sobreestimar la sensibilidad y subestimar la especificidad porque no se está “comprobando” a los individuos que resultan negativos en el tamizaje.

Validez externa:

- Características de los participantes en el estudio (por ejemplo, edad, espectro de la enfermedad).
- Definición del punto de corte de la prueba (diferencia entre negativos y positivos en la prueba).
- Definición de la enfermedad.

⇒ Todo ello determina si los estudios pueden generalizarse y compararse entre sí.

Resumen de la transparencia: La validez externa se refiere al grado en que los resultados de un estudio son aplicables a la población que se someterá a la prueba.

• *Nota para la primera punta:* Los estudios realizados con mujeres mayores, menopáusicas, pueden arrojar resultados diferentes que los estudios en mujeres más jóvenes, debido a las diferencias fisiológicas o anatómicas que influyen en el desempeño de las pruebas. Para interpretar las diferencias en los resultados de los estudios, y para saber si dichos resultados son aplicables a una población clínica en particular, es necesario conocer las características pertinentes de la población en estudio. Si se pretende aplicar una prueba en la población general para identificar una enfermedad en fase temprana, pero los estudios sólo se han realizado en pacientes de referencia (que presentan un espectro más limitado de la enfermedad), la prueba puede no tener en la práctica el desempeño que se ha previsto a partir de los resultados de los estudios.

• *Nota para la segunda punta:* Los esquemas de clasificación de las pruebas no están estandarizados y, por consiguiente, los llamados “puntos de corte”, que distinguen entre los resultados positivos y negativos en un solo estudio, pueden ser diferentes de los de otro estudio. Ello puede dar lugar a estimaciones diferentes de las características de la prueba que se investiga.

• *Nota para la tercera punta:* También puede suceder que las categorías de la enfermedad en un estudio no coincidan necesariamente con las de otro estudio, y siempre deben definirse claramente al presentar los resultados del estudio. En el caso de estudios que miden la precisión de una prueba para detectar alteraciones cervicouterinas que desembocan en cáncer, generalmente la lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL) es la precursora más importante, debido a la mayor probabilidad de que la H-SIL evolucione a cáncer. Agrupar a las mujeres que tienen cáncer con las que tienen enfermedad precancerosa puede sobreestimar artificialmente la exactitud de la prueba, ya que el cáncer es más fácil de diagnosticar que la H-SIL, y estas personas pueden haber sido referidas al estudio de otras partes (no proceder de la población en general).

• *Nota final:* Las diferencias entre estudios en cualquiera de los factores anteriores los harán menos comparables, y debe tenerse cuidado al aplicar los resultados de un estudio en particular a las poblaciones clínicas pertinentes (comparables).

Aplicación:

- 100.000 individuos, prevalencia de enfermedad temprana = 1%
- **Sensibilidad = 90% y especificidad = 90% significa:**
 - Detección de 900 de cada 1.000 casos verdaderos
 - Clasificación errónea de 9.900 personas sanas
 - **VPP = 8,3%** (12 positivos falsos por cada positivo verdadero)
- Si la prevalencia disminuye a 0,1%, el **VPP = 0,9%**

Resumen de la transparencia: No hay ninguna norma universal respecto a los valores mínimos o aceptables de sensibilidad o especificidad. Los valores aceptables dependen de la importancia relativa que tiene el identificar los casos verdaderos de enfermedad, en comparación con el problema generado al identificar erróneamente a una mujer como enferma cuando no lo está, y la prevalencia de la enfermedad en esa población.

• *Notas:* Como ejemplo, consideremos a una población de referencia de 100.000 individuos con una prevalencia de 1% de la enfermedad, es decir, 1.000 casos verdaderos:

- Una prueba con buenas características (sensibilidad y especificidad = 90%) detectará 900 de cada 1.000 casos verdaderos, pero también resultará falsamente positiva en 9.900 mujeres sanas.
- Esto arroja un valor predictivo positivo (VPP) de 8,3% es decir, 12 positivos falsos (PF) por cada positivo verdadero (PV) identificado.
- Si la prevalencia de la verdadera enfermedad fuera menor, por ejemplo 0,1%, la sensibilidad y la especificidad teóricamente serían iguales, pero el VPP disminuiría a 0,9% (es decir, 111 PF por cada PV).
- Por otra parte, si la prevalencia de la verdadera enfermedad fuera mayor, el VPP sería consecuentemente más alto y el número de PF sería menor en relación con el número de PV identificados.

• *Nota adicional:* Entre otros aspectos importantes al comparar pruebas deben considerarse el efecto psicológico que tiene el recibir un resultado positivo falso en una prueba de tamizaje, la forma en que se abordan las pruebas positivas falsas, el costo relativo de los resultados positivos falsos en relación con los negativos falsos para el sistema sanitario, la mujer y la sociedad, y los beneficios relativos de identificar casos verdaderos de enfermedad en contraste con identificar casos en que realmente no hay enfermedad.

Efectividad de los programas de prevención:

- **Una prueba apropiada no significa un programa efectivo.**
- **También se necesita un sistema efectivo de prestación de servicios:**
 - **Buena cobertura de la prueba.**
 - **Manejo apropiado de los resultados positivos del tamizaje (limitar los abandonos del seguimiento).**
 - **Eficaz, aceptable y con un costo razonable del tratamiento.**

Resumen de la transparencia: Aparte de la exactitud de una prueba, su utilidad clínica y su fiabilidad, hay varias características que permiten un mejor desenlace de la detección temprana. En efecto, la detección temprana que se vincula con el tratamiento no logra una mejoría en la salud.

• *Nota para la segunda punta:* Para que un programa reduzca efectiva y eficazmente la morbilidad y la mortalidad, deben satisfacerse otros criterios básicos relacionados con el sistema de prestación de servicios:

- La proporción de mujeres que se someten a la prueba (cobertura de la misma) debe ser alta, a fin de identificar la mayoría de los casos precancerosos prevalentes en la población que podrían evolucionar hacia el cáncer.
- Debe haber un protocolo apropiado de manejo para las mujeres con resultados positivos. Dicho protocolo debe asegurar que la mayoría de las lesiones detectadas reciban tratamiento (limitar el abandono del seguimiento).
- El tratamiento debe ser eficaz para curar las lesiones precancerosas, aceptable y con un costo razonable (que tome en cuenta los limitados presupuestos sanitarios de los países en desarrollo).

• *Nota final:* Hacen falta estudios con un diseño apropiado que permitan evaluar hasta qué grado estos factores, además de la exactitud y la fiabilidad de la prueba, influyen en la efectividad global del programa.

Cómo medir la eficacia y la efectividad del programa:

Diseño de los estudios:

■ Experimentales:

- Ensayos controlados de asignación aleatoria
- Ensayos controlados de asignación no aleatoria

■ De observación:

- De cohortes
- De casos y testigos
- Ecológicos

Resumen de la transparencia: La “eficacia” de un programa de prevención del cáncer cervicouterino significa que se reduzcan la morbilidad y mortalidad en las condiciones ideales del programa; la “efectividad” del programa mide los mismos resultados en las condiciones normales de prestación del servicio.

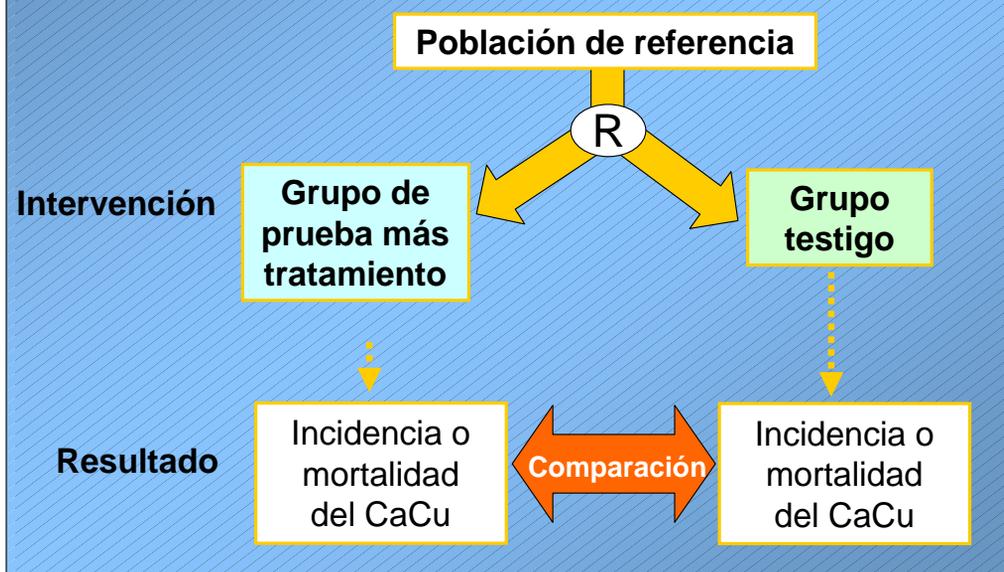
Nota para la primera punta: Para medir hasta qué grado una prueba vinculada al tratamiento logra a la larga menores morbilidad y mortalidad, pueden usarse estudios de intervención o de observación. Esta diapositiva enumera los tipos de estudios, dentro de cada una de las dos categorías principales de diseño, por orden de “rigor”. Cuanto más riguroso el diseño del estudio, más sólidas las conclusiones que pueden extraerse del mismo.

En los estudios de intervención o experimentales, los investigadores controlan cómo se ejecuta la intervención. En el caso de la prevención del cáncer cervicouterino, la intervención comprende detectar la enfermedad mediante una prueba, vincular dicha prueba con el tratamiento y tratar en forma efectiva los casos precancerosos que así lo requieran. Tales estudios están diseñados para poner a prueba una hipotética relación de causa y efecto, al modificar el factor causal (en este caso, el programa de prevención).

En los estudios de observación, los investigadores no manipulan el modo como se aplica la intervención en la población. Se estudian los cambios en los resultados en relación con las diferencias del programa, y se procura reducir las fuentes de sesgo que pudieran afectar a la interpretación de los resultados del estudio, pero los investigadores no manipulan la intervención.

En los libros de texto de epidemiología convencionales pueden encontrarse descripciones detalladas de los métodos específicos aplicadas en los diseños arriba mencionados, así como sus relativos puntos fuertes y débiles.

Ensayos controlados de asignación aleatoria:



Resumen de la transparencia: En un ensayo controlado de asignación aleatoria, a fin de realizar una comparación adecuada, las personas elegibles de la población de referencia son asignadas al azar (*aleatoriamente*), ya sea a un grupo que se somete a la intervención (por ejemplo, realización de la prueba más el tratamiento adecuado) o al grupo testigo (que puede recibir tratamiento si se le descubre cáncer). Estos grupos de asignación aleatoria también se conocen como “ramas”.

Notas:

- Esta presentación se centra en el método de los estudios controlados de asignación aleatoria, porque es menos susceptible de sesgo.
- Las participantes son observadas durante muchos años para vigilar la incidencia de cáncer cervicouterino y la mortalidad por esta causa (en la transparencia, se emplea la abreviatura “CaCu” para “cáncer cervicouterino”).
- Una comparación de los resultados indica si el programa de prevención (realización de la prueba más el tratamiento indicado) fue eficaz para reducir el desenlace en cuestión.

Ensayos controlados de asignación aleatoria:

- Asignación aleatoria de personas o comunidades a uno u otro grupo para garantizar que sean comparables.
- Normalización de la intervención (prueba Y modalidades de tratamiento) para garantizar que sean comparables y reproducibles.

Es el mejor método, pero requiere mucho trabajo.

Resumen de la transparencia: La asignación aleatoria incrementa al máximo la probabilidad de que otros factores pertinentes, aparte de la intervención en sí (el programa), influyan por igual en todas las ramas del estudio. Así, cualquier diferencia observada en los resultados tiene mayores probabilidades de reflejar los efectos de las diferencias entre las ramas del programa.

- *Nota para la primera punta:* La asignación aleatoria puede realizarse a nivel de comunidades en lugar de individuos para mayor facilidad y, sobre todo, para evitar contaminación entre las ramas.
- *Nota para la segunda punta:* Cuando el máximo efecto posible del programa (eficacia del programa) es objeto de interés, los investigadores deben procurar que se aplique un protocolo normalizado en todas las ramas, para conseguir que las modalidades de intervención sean reproducibles.

• *Notas adicionales:*

- Los ensayos controlados de asignación aleatoria generalmente requieren un seguimiento a largo plazo y muestras amplias. También es ideal “enmascarar” (ocultar) la pertenencia a uno u otro grupo, para reducir el sesgo derivado de este conocimiento, pero rara vez es posible.
- Si bien los ensayos controlados de asignación aleatoria se consideran el patrón de oro en cuanto a diseño de los estudios para determinar la eficacia de los programas de detección y tratamiento tempranos, hasta la fecha, las pruebas que respaldan la efectividad de la prueba citológica de Papanicolaou para reducir la mortalidad por cáncer cervicouterino han derivado de estudios de observación (de casos y testigos y de cohortes).

Nota final: En los ensayos de asignación al azar, el equipo de investigación controla tantos aspectos del estudio como sea posible, para darle la máxima validez interna y la mayor credibilidad a los resultados. Sin embargo, esto puede hacer que no sea susceptible de una generalización externa, porque los resultados representan el funcionamiento del programa bajo las condiciones controladas más “ideales” (eficacia del programa).

Consideraciones de efectividad:

Que el protocolo de un programa sea eficaz cuando se usa un ensayo controlado de asignación aleatoria no significa que sea efectivo en las condiciones normales del programa.

- **Resultado del ensayo controlado de asignación al azar** = resultado de la aplicación estricta de un protocolo normalizado en condiciones ideales (eficaz).
- **Efectividad** = mejoras esperadas en la salud como resultado de los programas habituales de prestación de servicios.

Resumen de la transparencia: Es importante entender lo que nos dicen los ensayos controlados de asignación aleatoria y cómo pueden diferir los resultados en las circunstancias de la vida real.

• *Nota para la primera punta:* Los ensayos controlados de asignación aleatoria son estudios de eficacia, que investigan las mejoras en la salud derivadas de la aplicación estricta de un protocolo estandarizado para la detección y el tratamiento tempranos de los casos identificados. Tales estudios miden, en circunstancias ideales, las mejoras máximas en la salud que podrían esperarse de los programas que aplican una prueba nueva, vinculada con el tratamiento.

• *Nota para la segunda punta:* Ya que, en la práctica, los programas no operan de una manera rigurosa y estandarizada, hay interés por saber la probable mejora en la salud que se obtendría con un programa que aplicara una prueba nueva vinculada con el tratamiento, en condiciones de funcionamiento normales. Tal información se obtiene mediante estudios de efectividad, que emplean diseños diferentes a los ensayos controlados de asignación aleatoria.

Trabajo de la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (APCC):

La utilidad de la prueba de Papanicolaou para reducir la mortalidad por cáncer cervicouterino goza de amplio reconocimiento en los países con programas de tamizaje bien organizados, pero su aplicación exitosa plantea un reto en los entornos de bajos recursos.

- **En respuesta a dicho reto, la APCC está realizando:**
 - **Estudios transversales**, para estimar las características de las pruebas de bajo costo en diferentes entornos.
 - **Ensayos controlados de asignación aleatoria**, para responder a las preguntas sobre la eficacia de estas pruebas de tamizaje y tratamientos, integrados en enfoques específicos de prestación de servicios.
 - **Proyectos piloto**, para evaluar la efectividad de otros algoritmos de prevención en la práctica.

Resumen de la transparencia: La Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (APCC) está investigando diversos métodos para la prevención de esta enfermedad en los entornos de bajos recursos.

• *Nota:* La prueba citológica de Papanicolaou es una prueba de tamizaje aceptable en los programas de buena calidad, pero el sistema de prestación de servicios que requiere no siempre es eficaz en los países en desarrollo (múltiples visitas, deficiente control de calidad, etc.). Más aún, su aplicación dentro de un buen sistema de prestación de servicios puede ser costosa.

• *Nota para las puntas:* En respuesta a este reto, la APCC ha puesto en marcha estudios para evaluar diversas pruebas: inspección visual con ácido acético (IVA), inspección visual con solución de Lugol (IVSL), prueba de VPH, pruebas citológicas de buena calidad y maneras de vincular las pruebas con el tratamiento.

- Están evaluándose la exactitud y fiabilidad de estas pruebas mediante estudios transversales multinacionales.
- Está evaluándose la eficacia mediante amplios ensayos controlados de asignación aleatoria que comparan diversos algoritmos de pruebas y tratamientos. En los próximos años se conocerán los resultados de estos ensayos respecto a la morbilidad, y durante el próximo decenio se conocerá su efecto sobre la mortalidad.
- Está evaluándose la efectividad mediante programas piloto en diferentes entornos.

Conclusiones:

- Determinar las características de una prueba requiere un estudio transversal de diseño riguroso.
- Elegir una buena prueba no siempre significa que se tendrá un programa efectivo de prevención.
- Los ensayos controlados de asignación aleatoria representan el mejor diseño para evaluar la eficacia de un programa, pero requieren mucho trabajo.
- Los proyectos piloto y los estudios de observación son útiles para evaluar en la práctica la efectividad de las estrategias de prevención elegidas.

Resumen de la transparencia: En conclusión, al investigar nuevas estrategias de prevención del cáncer cervicouterino, deben tomarse en cuenta cuatro puntos:

- *Nota para la primera punta:* Una prueba nueva debe evaluarse mediante un estudio transversal riguroso, para determinar su exactitud.
- *Nota para la segunda punta:* La prueba debe vincularse al tratamiento en el contexto de un sistema de prestación de servicios que sea factible, para estimar su utilidad en la prevención del cáncer cervicouterino.
- *Nota para la tercera punta:* El mejor algoritmo de prueba y tratamiento debe elegirse mediante ensayos controlados de asignación aleatoria, pero esto requiere un trabajo muy intenso.
- *Nota para la cuarta punta:* Las evaluaciones de proyectos piloto y estudios de observación pueden aportar pruebas sobre la eficacia del algoritmo de prestación de servicios seleccionado en los entornos habituales.

Referencias:

- Hulley SB, Cummings SR (eds.). Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach. Baltimore: Williams and Wilkins, 1988.
- Riegelman RK. Studying a Study and Testing a Test: How to Read the Medical Literature (2nd Edition). Boston: Little, Brown and Company, 1989.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1991.
- Weiss NS. Clinical Epidemiology: The Study of the Outcome of Illness. New York: Oxford University Press, 1986.

Más información sobre la prevención del cáncer cervicouterino:

- La Alianza para la prevención del cáncer cervicouterino (APCC): www.alliance-cxca.org
- Organizaciones asociadas a la APCC:
 - Centro internacional de investigaciones sobre el cáncer (CIIC) www.iarc.fr
 - EngenderHealth <http://www.engenderhealth.org>
 - JHPIEGO www.jhpiego.org
 - Organización Panamericana de la Salud (OPS) www.paho.org
 - Programa para una Tecnología Apropriada en Salud (PATH) www.path.org