

UNIDAD DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

INSPECCIÓN VISUAL DEL CUELLO UTERINO CON ÁCIDO ACÉTICO (IVAA)

RESEÑA CRÍTICA Y
ARTÍCULOS SELECCIONADOS



Organización Panamericana de la Salud

Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Inspección visual del cuello uterino con ácido acético (IVAA): reseña crítica y artículos seleccionados
Washington, D.C.: OPS, © 2003.

ISBN 92 75 32444 1

La preparación de esta publicación contó con el apoyo de la Fundación Bill y Melinda Gates por conducto de la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (APCC). Este informe forma parte de los proyectos de prevención del cáncer cervicouterino de la Organización Panamericana de la Salud, miembro de la Alianza para la Prevención de Cáncer Cervicouterino (APCC).

Preparado bajo la supervisión de la Dra. Sylvia Robles.

Las autoras de la reseña fueron la Dra. Catterina Ferreccio y la Sra. Julia Gage.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a los doctores Lynne Gaffikin, de JHPIEGO Corporation, R. Sankaranarayanan, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer y Michael Stoto, de la Escuela de la Salud Pública y Servicios de Salud de la Universidad George Washington, sus observaciones y contribuciones.

La Unidad de Enfermedades No Transmisibles recibirá con beneplácito las observaciones que los lectores quieran formular acerca de este material. Sírvanse dirigir todas las observaciones al Representante de la OPS en su país o directamente a: cronic@paho.org.

Esta no es una publicación oficial de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula..



Organización Panamericana de la Salud

Area de Prevención y Control de Enfermedades

Unidad de Enfermedades No Transmisibles

525 Twenty-third Street, N.W.

Washington, D.C. 20037, EUA

www.paho.org

**INSPECCIÓN VISUAL
DEL CUELLO UTERINO
CON ÁCIDO ACÉTICO (IVAA)
RESEÑA CRÍTICA Y ARTÍCULOS
SELECCIONADOS**



Organización Panamericana de la Salud
Oficina Sanitaria Panamericana,
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

PERMISOS

1. Denny et al. "Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings"
Cancer 2000; 89: 826-833
© John Wiley & Sons, Inc.
Jan. 17, 2001

2. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project
"Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in primary-care settings"
The Lancet 1999; 353: 869-873
© The Lancet Publishing Group
Dec. 7, 2000

3. Sankaranarayanan et al. "Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors"
Letter, *Intl. J. of Cancer*. 1999; 80: 161-163
© John Wiley and Sons, Inc.
Sept. 21, 2001

4. Sankaranarayanan et al. "Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors"
Cancer 1998; 83: 2150-2156
© John Wiley & Sons, Inc
Sept. 11, 2000

5. Megevand et al. "Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening"
Obstetrics and Gynecology 1996; 88: 383-386
© Elsevier Science Ltd.
Jan. 31, 2001

6. Cecchini et al. "Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical cancer"
Tumori 1993; 79: 22-25
© Tumori
Nov. 13, 2000

Slawson et al "Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as adjunctive therapy: a HARNET study"
J. of Family Practice 1992; 35: 271-277
© Dowden Health Media
Dec. 1, 2000

Ottaviano et al. "Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test"
Am. J. of Obstetrics and Gynecology 1982; 143: 139-142
© Mosby, Inc
Jan. 21, 2001

ÍNDICE

LISTA DE CUADROS	4
LISTA DE FIGURAS	4
PREFACIO	5
PRIMERA PARTE: RESEÑA CRÍTICA	7
Antecedentes	8
Metodología utilizada y estudios seleccionados	9
Duración, ubicación geográfica y finalidad de los estudios	10
Tamaño de la muestra y características de los sujetos de estudio	14
Proveedores de la prueba IVAA y su adiestramiento	16
Características de la IVAA y de otras pruebas de tamizaje utilizadas	18
Secuencia de las pruebas utilizadas para tamizaje y diagnóstico	19
Norma de referencia	10
Resultados positivos a la prueba IVAA y a la citología convencional	20
Exactitud de la IVAA	21
Detección de la displasia moderada o más intensa: IVAA y citología convencional	23
Conclusiones de los estudios, según los autores	23
Comentarios y preguntas no resueltas	23
Epílogo	25
REFERENCIAS.....	26
GLOSARIO.....	26
ANEXO: Estudios no seleccionados	28
SEGUNDA PARTE: ARTÍCULOS DE TEXTO COMPLETO	29
Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright T. Evaluación de distintos métodos de detección del cáncer cervicouterino en lugares de escasos recursos. <i>Cancer</i> 2000; 89: 826-833.	30
University of Zimbabwe / JHPIEGO La inspección visual con ácido acético en el examen de detección del cáncer cervicouterino: cualidades de la prueba en un entorno de atención primaria. <i>The Lancet</i> 1999; 353: (869-873).	39
Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, Sreedevi Amma N, Parkin DM, Krishnan Nair M. La inspección visual con ácido acético en la detección precoz del cáncer cervicouterino y sus precursores. (Carta al editor) <i>Int J Cancer</i> 1999; 80: 161-163.	47
Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan N, Dhakad N, Shyamalakumary B, Amma NS, Parkin DM, Nair MK. La inspección visual del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético en la detección del carcinoma cervicouterino y sus precursores. <i>Cancer</i> 1998; 83: 2150-2156.	51
Megevand E, Denny L, Dehaeck K, Soeters R, Bloch B. La inspección del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético como alternativa frente al tamizaje citológico. <i>Obstet Gynecol</i> 1996; 88: 383-386.	58
Cecchini S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Iossa A, Clatto S. Evaluación de la cervicografía y la cervicoscopia para detectar el cáncer cervicouterino. <i>Tumori</i> 1993; 79: 22-25.	62
Slawson D, Bennett J, Herman, J. ¿Es el Papanicolaou una prueba suficiente? El lavado del cuello uterino con ácido acético como tratamiento complementario: estudio de HARNET. <i>J Fam Pract</i> 1992; 35: 271-277.	67
Ottaviano M, La Torre P. Examen del cuello uterino a simple vista con la prueba de ácido acético. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1982; 143:139-142.	75

LISTA DE LOS CUADROS

1	Artículos seleccionados, duración y ubicación geográfica de cada estudio, por año de publicación... ..	10
2	Finalidad de los estudios que figuran en esta reseña	13
3	Tamaño de la muestra y otras características seleccionadas de los sujetos y los estudios	14
4	Proveedores de la IVAA y el adiestramiento que recibieron	15
5a	Características de la IVAA, otras pruebas de tamizaje utilizadas	16
5b	Criterios para determinar resultados positivos o anormales de la prueba IVAA	16
6	Secuencia de las pruebas en la realización del tamizaje y el seguimiento	17
7	Criterios para la aplicación de la norma de referencia y porcentaje del grupo de estudio sometido a pruebas con ella	18
8	Comparación de los resultados de positividad entre la citología convencional y la IVAA... ..	19
9	Exactitud estimada de la IVAA, tamaño de la muestra y cobertura con la norma de referencia... ..	20
10	Casos de CNI II o más intensa con resultados positivos a la IVAA o a la prueba de Papanicolaou y resultados negativos con otras pruebas	21
11	Conclusiones de los estudios, según los autores.	22

LISTA DE LAS FIGURAS

1	Porcentaje de mujeres con citología convencional anormal o IVAA anormal, por estudio	20
2	Sensibilidad y especificidad de la IVAA para CNI II o más intensa	21

PREFACIO

La repercusión significativamente limitada de los programas basados en citología de tamizaje de cáncer cervicouterino en los países en desarrollo, es ahora ampliamente reconocida. Los limitantes varían desde la naturaleza de la participación de las mujeres en los programas de tamizaje, el acceso y la finalización oportuna del tratamiento cuando sea necesario. Gran parte de la discusión sobre cómo mejorar la eficacia de los programas de tamizaje se ha centrado en el análisis de la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de tamizaje. Como resultado, nuevas y potenciales pruebas de tamizaje están siendo propuestas, entre ellas, la inspección visual con ácido acético, la cual es bastante atractiva para áreas de escasos recursos.

En esta publicación examinamos las pruebas disponibles que hablan a la exactitud de la inspección visual con ácido acético. La información y los resultados proporcionados se dirigen a los profesionales de la salud y los gerentes de los servicios de salud como una ayuda en el proceso de toma de decisiones. Del mismo modo que cualquier nueva tecnología, debe haber un proceso de evaluación para este método de tamizaje. En condiciones ideales, las pruebas de los ensayos aleatorios proporcionarían la base para los cambios de política. En tales pruebas, las mujeres que se someten a tamizaje con IVA o con otro método, son escogidas al azar y luego se le da seguimiento a ambos grupos y se comparan. Actualmente, al menos dos estudios de esta naturaleza están siendo llevados a cabo. Entretanto, las pruebas de los estudios transversales parecen señalar que IVA puede ser igual o más sensible que la citología; esto se traduciría en una reducción potencial de la tasa de las mujeres con resultados negativos falsos. La pregunta es ¿Cuánto y qué nivel de evidencia es necesario para incorporar esta tecnología en los programas de salud pública?

Un factor importante que hay que considerar, es que los resultados presentados en estos documentos se obtuvieron en condiciones de investigación, con atención meticulosa al desempeño de los proveedores de asistencia sanitaria y el adiestramiento. De esta forma, la sensibilidad y la especificidad se calcularon bajo el mejor

de las circunstancias. Por contraste, un programa de tamizaje 'en condiciones reales' implica un conjunto mucho más variado y complejo de circunstancias. Por consiguiente, la exactitud máxima de la prueba debe evaluarse en las situaciones que son menos que ideales; en otras palabras, condiciones que se adecúen a los diversas realidades de los países en desarrollo. Esto es importante porque al final la factibilidad y la conveniencia de ejecutar los programas no dependerán de la prueba en sí como de las condiciones programáticas que rodean la prueba.

En ninguno de los estudios contenidos en este informe se han hecho consideraciones de los costos, pero varios de los documentos suponen que el costo debe ser relativamente bajo ya que IVA depende mayormente de personal adiestrado y materiales de bajo costo, como el vinagre, etc. Debe observarse, sin embargo, que los costos pueden aumentar debido las altas tasas de referencia las cuales se requieren con esta prueba, debido al adiestramiento intensivo y continuo que una técnica subjetiva generalmente requiere y mayormente por las medidas de control de calidad que deben haber en un programa. Las consideraciones eficaces en función de los costos están disponibles en publicaciones recientes.

Con este informe la Organización Panamericana de la Salud, como miembro de la Alianza para la Prevención de Cáncer Cervicouterino, pretende promover y facilitar la discusión acerca de esta prueba en los países en desarrollo. Esperamos, especialmente, que los profesionales de salud consideren las pruebas tomando en cuenta su conocimiento de la situación en sus respectivos países, para poder realizar una evaluación de IVA más segura.

Este documento no constituye una recomendación formal, ya que los resultados de nuevos estudios saldrán próximamente. Sin embargo, es importante en esta etapa preliminar prestar atención a los temas metodológicos y la ejecución que merecen consideración en el diseño de los programas de salud pública.

Como resultado, nuevas y potenciales pruebas de tamizaje están siendo propuestas, entre ellas, la inspección visual con ácido acético, la cual es bastante atractiva para áreas de escasos recursos.

PRIMERA PARTE:
RESEÑA CRÍTICA

ANTECEDENTES

La inspección visual con ácido acético (IVAA), también llamada cervicoscopia, consiste en la observación del cuello uterino a simple vista (sin aumento) después de aplicar ácido acético diluido, para realizar el tamizaje de las anomalías cervicales. Se utiliza una solución de ácido acético del 3 al 5% y se ilumina el cuello uterino con una fuente de luz. Si se utilizan instrumentos de aumento de baja potencia, la técnica se llama *IVAA con aumento*. La finalidad es identificar las zonas blanqueadas por el ácido acético, que pueden indicar que el tejido está experimentando cambios precancerosos. Las zonas blanqueadas podrán eliminarse por ablación o escisión.

Los primeros estudios basados en la inspección visual consistían en observar el cuello uterino (inspección sin ayuda visual ISAV) para identificar y tratar las lesiones precancerosas lo más pronto posible. Esta estrategia se conoce como examen macroscópico o *downstaging*. Esta fue la herramienta principal utilizada antes de la citología convencional y, junto con las mejoras en el tratamiento y un aumento de la conciencia del público y los profesionales acerca del cáncer cervicouterino, contribuyó a la disminución de las defunciones por causa del cáncer cervicouterino en el norte de Europa⁽¹⁾. El principal inconveniente de esta práctica es que las lesiones no se detectan en estadios suficientemente tempranos como para evitar la invasión, porque una gran proporción de los cánceres detectados están relativamente avanzados; estos requieren tratamientos médicos complejos que a veces no son fáciles de administrar en muchos entornos. En cambio, la inspección visual después del frotado del cuello uterino con la solución de ácido acético hace que las células precancerosas se tornen blancas, lo que permite una detección y tratamiento mucho más tempranos de las lesiones precancerosas.

A continuación se describen otros métodos de inspección visual.

Cervicografía, procedimiento que consiste en fotografiar el cuello del útero con una cámara patentada y diseñada especialmente para tal fin. Estas fotografías, llamadas *cervicografías*, se proyectan como diapositivas y los especialistas en colposcopias se encargan de su interpretación.

Especuloscopia, método que consiste en aplicar ácido acético al cuello del útero y luego, por medio de una fuente de luminiscencia química y una lente de aumento se observan las zonas acetoblancas del cuello uterino⁽²⁾.

VIII: Inspección visual con yodo de Lugol, consiste en la observación del cuello uterino después de aplicar el yodo de Lugol para detectar lesiones. Esta técnica se encuentra en proceso de evaluación como prueba independiente para el tamizaje primario⁽³⁾.

Una vez que la citología convencional se convirtió en la prueba estándar para el tamizaje del cáncer cervicouterino, aumentó la utilización del colposcopio para confirmar los resultados. Años después, debido al costo y a lo poco práctico de los servicios de colposcopia, los clínicos empezaron a estudiar si la observación a simple vista del cuello uterino, con la ayuda del ácido acético, podría usarse como un complemento a la citología convencional para identificar a las pacientes que necesitaban una colposcopia y, de ese modo, utilizar los recursos de manera más eficiente. Sin embargo, se realizaron pocos estudios que analizaran el valor de examinar el cuello del útero sin utilizar una lente de aumento, mediante la aplicación de ácido acético, con la finalidad de identificar una "zona de transición" normal o detectar lesiones precancerosas del cuello uterino (es decir, tamizaje primario)⁽⁴⁾.

En 1982, Ottaviano y La Torre publicaron los resultados de un estudio que abarcó a 2.400 mujeres examinadas visualmente y por medio de colposcopia después de la aplicación de un lavado cervical con ácido acético⁽⁵⁾. Un resultado clave fue que la inspección a simple vista (sin aumento) detectó una anomalía en 98,4% de las 312 pacientes evaluadas por colposcopia y que habían presentado una zona de transición anormal. Además, la inspección visual sin aumento con ácido acético identificó como normal a 98,9% de las 1.584 mujeres diagnosticadas con resultados normales por la colposcopia. Ese estudio sin precedentes, así como otros realizados posteriormente, se incluyen en este documento.

Actualmente, hay varias pruebas de tamizaje para la detección de lesiones cervicales preinvasoras. El método que se utiliza más comúnmente es la citología, que detecta los cambios celulares cuando se examina directamente una muestra de células escamosas tomadas del cuello uterino; este método incluye la citología convencional y la que utiliza líquido. Un método más actual consiste en la identificación de los tipos de virus del papiloma humano (VPH) asociados con el cáncer cervicouterino en una muestra de células tomadas del cuello uterino o de la vagina; hay varias pruebas que identifican el ADN del VPH. Un tercer método es la inspección

visual del cuello uterino para identificar lesiones macroscópicas; la IVAA, la IVAA con aumento, la cervicografía, la especuloscopia y la inspección visual con yodo de Lugol se encuentran en esta categoría. Un resultado positivo obtenido con una de estas técnicas indica un mayor riesgo de sufrir de cáncer cervicouterino, y hay varias pruebas de diagnóstico que pueden utilizarse para confirmar la presencia de la enfermedad. La colposcopia es el examen de verificación más utilizado, seguido por la histología, cuando se han identificado lesiones.

Gran parte del debate científico relativo al tamizaje de las lesiones precancerosas del cuello uterino se centra en la identificación de la técnica que brinda el mejor

equilibrio entre los positivos verdaderos y los falsos. Se han realizado actividades destinadas a la evaluación de la eficacia cuando se combinan las pruebas de tamizaje en busca del mejoramiento de la sensibilidad general lograda por el programa de tamizaje. Sin embargo, además de la realización de una o más pruebas de tamizaje, la disponibilidad inmediata de los resultados suele ser un factor crítico para garantizar la eficacia de un programa de tamizaje. De las técnicas de tamizaje descritas anteriormente, sólo la IVAA suministra resultados instantáneos, lo que permite, en caso de ser necesario, iniciar de inmediato el tratamiento.

METODOLOGÍA UTILIZADA Y ESTUDIOS SELECCIONADOS

Los estudios relacionados con la inspección visual del cuello uterino, publicados desde 1955 hasta diciembre de 2000, se encontraron por medio de búsquedas en la base de datos PubMed, de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Se examinaron las listas de referencias que figuraban en los artículos recuperados y se hicieron contactos con algunos de los investigadores que se encontraban sobre el terreno.

Para tener acceso a la base de datos de PubMed, se utilizó la versión 4.1.0 del software de búsqueda y recuperación OVID. Inicialmente, la búsqueda identificó todos los estudios que tenían por lo menos uno de los siguientes encabezamientos de materia del MeSH (ambos explorados y limitados a un tema principal del MeSH).

- displasia del cuello uterino
- neoplasia intraepitelial del cuello uterino
- neoplasias del cuello uterino, y
- cervicouterino.

A continuación, la búsqueda se redujo a aquellas publicaciones que incluían la palabra clave del MeSH *ácido acético* en el título, resumen, palabra en el número del registro, o encabezamientos de materia del MeSH; finalmente, se identificaron 67 de estos artículos. La búsqueda en las listas de referencia que figuraban en los artículos recuperados generó otras 12 publicaciones, y se identificaron seis estudios más en conferencias o por medio de contactos con otros investigadores. Por lo tanto, se identificó un total de 85 artículos o estudios científicos. Sólo 20 de estos, satisfacían nuestro criterio principal de

selección, que estipulaba que el artículo o estudio debía presentar datos originales de un estudio clínico sobre la exactitud de la IVAA para detectar lesiones cervicales preinvasoras.

Se aplicaron los siguientes criterios secundarios:

- 1) El artículo debía haber sido publicado en una revista sometida a arbitraje editorial o estar en la imprenta.
- 2) El estudio debía incluir una evaluación para diagnóstico de todas las mujeres, o de una muestra de ellas, cuyos resultados a la prueba IVAA hubiesen sido negativos o positivos
- 3) Los umbrales utilizados para determinar los resultados de las pruebas de IVAA y de Papanicolaou como positivos debían especificarse en el documento.
- 4) El tamaño de la muestra debía haber sido lo suficientemente grande como para la fuerza estadística necesaria para detectar una sensibilidad de la IVAA de aproximadamente 60%-80%. Esto supone que, considerando diversas prevalencias de la CNI, el tamaño de la muestra debía haber sido de entre 500 y 3.000 sujetos para lograr intervalos de confianza de 80% a 90%.

Siete artículos científicos satisfacían estos criterios y se abordan en este documento; se seleccionó un octavo estudio, por Ottaviano y La Torre, debido a que se hizo en un entorno clínico y además, por no tener precedentes ya que fue, en realidad, el primer estudio que se realizó fundamentado en la IVAA. La lista de los artículos elegidos se presenta en el *cuadro 1*.

Autores	Referencia	Duración del estudio	Ubicación
Denny L., Kuhn L., Pollack A., Wainwright H., Wright T.	Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. <i>Cancer</i> 2000; 89: 826-833.	Enero de 1996 a septiembre de 1997, 19 meses.	Khayelitsha, Sudáfrica (asentamiento de ocupantes ilegales en las afueras de Ciudad del Cabo)
University de Zimbabwe / JHPIEGO Cervical Cancer Project	Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. <i>The Lancet</i> 1999; 353: 869-873.	Fase I, iniciada en octubre de 1995; fase II en agosto de 1997. Se desconoce número de meses.	Zimbabwe 15 establecimientos de atención primaria
Sankaranarayanan R., Shyamalakumary B., Wesley R., Sreedevi Amma N., Parkin D.M., Krishnan Nair M.	Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. Letter, <i>Int J Cancer</i> 1999; 80: 161-163.	1995-1997, aprox. 24 meses.	Ernakulam, Kerala, India Centro de detección temprana del cáncer
Sankaranarayanan R., Wesley R., Somanathan N., Dhakad N., Shyamalakumary B., Amma N.S., Parkin D.M., Nair M.K.	Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. <i>Cancer</i> 1998; 83: 2150-2156.	1996-1997, aprox. 12 meses	Kerala Sur, India Establecimientos de detección del cáncer de Trivandrum
Megevand E., Denny L., Dehaeck K., Soeters R., Bloch B.	Acetic-acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. <i>Obstet Gynecol</i> 1996; 88: 383-386.	Febrero a septiembre de 1994, 7 meses.	Ciudad del Cabo, Sudáfrica (zona de ocupantes ilegales)
Cecchini S., Bonardi R., Mazzotta A., Grazzini G., Iossa A., Clatto S.	Testing cervicography and cervicospoty as screening tests for cervical cancer. <i>Tumori</i> 1993; 79: 22-25.	Mayo 1991 a Enero 1992, 8 meses.	Florenzia, Italia Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica
Slawson D., Bennett J., Herman J.	Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as adjunctive therapy: a HARNET study. <i>J Fam Pract</i> 1992; 35: 271-277.	Agosto 1989 a Abril 1990, 8 meses.	Pensilvania, Estados Unidos Red de Investigaciones de la zona de Harrisburg (HARNET)
Ottaviano M., La Torre P.	Examination of the cervix with the naked eye using acid acetic test. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1982; 143: 139-142.	Período no indicado.	Florenzia, Italia Universidad de Florenzia

CUADRO 1. Artículos seleccionados, duración y ubicación geográfica de cada estudio, por año de publicación

La falta, o la aplicación insuficiente, de una norma de referencia fue una característica común de la mayoría de los estudios identificados en la búsqueda. Por consiguiente, resultó necesario omitir como criterio de selección uno relativo a la norma de referencia.

Se encontró que algunos de los estudios publicados aplicaron una norma de referencia según la cual la IVAA se comparaba con todos los métodos; algunos no tenían ninguna norma de referencia, y otros usaron la prueba de Papanicolaou como norma de referencia para las pruebas de tamizaje. En esta reseña, se considera que los resultados de la prueba de Papanicolaou no son lo suficientemente definitivos y no es prudente permitir su uso como norma de referencia.

La lista de los documentos que se consideraron pero no se seleccionaron, se incluyen en el *anexo*.

* El primero de los dos estudios de Sankaranarayanan presentados aquí empezó en 1995, finalizó en 1997, y fue publicado en 1999; se citará como "Sankaranarayanan (1995-97)." El segundo empezó en 1996, terminó en 1997, y se publicó en 1998; se citará como "Sankaranarayanan (1996-97)"

Duración, ubicación, propósito de los estudios

Cinco de los estudios seleccionados se realizaron en países en desarrollo: dos en Sudáfrica, uno en Zimbabwe, dos en la India*. Otros tres estudios se llevaron a cabo en países desarrollados: dos en Italia y uno en los Estados Unidos de América. No se realizó ninguno en América Latina. El primer estudio sobre la IVAA, por Ottaviano y La Torre, se publicó en 1982 y se efectuó en un entorno clínico en Italia, mientras que los otros siete se publicaron entre 1992 y 2000, y corresponden fundamentalmente a informes de estudios realizados en entornos comunitarios.

Todos los estudios fueron transversales, y procuraban evaluar la capacidad de la prueba IVAA para detectar lesiones precancerosas, comparándola con una norma de referencia. Dichos estudios no investigaban la eficacia general de un programa de tamizaje basado en la IVAA para reducir la incidencia de cáncer cervicouterino o la mortalidad por esa causa, lo cual habría requerido un diseño de estudio longitudinal.

Medidas de la calidad de los datos: exactitud y precisión

Exactitud: es una medida de cuánto se acercan los resultados de una prueba a la realidad. Se mide mediante el cálculo de la sensibilidad y la especificidad. Una prueba con exactitud perfecta tendrá una sensibilidad de 100% (identifica cada caso en la población del estudio) y una especificidad de 100% (reconoce en la población del estudio a cada sujeto normal como tal).

Precisión: Es una medida de cuán cercanos son los resultados de mediciones repetidas del mismo asunto. Las mediciones pueden ser altamente precisas pero inválidas o inexactas. Se mide a través de la desviación estándar de una serie de mediciones repetidas. También se puede medir a través del coeficiente Kappa, que mide el grado de concordancia no aleatoria entre observadores o entre mediciones de la misma variable categórica. En la lectura de una citología convencional el grado de displasia es sumamente variable de un patólogo a otro, es decir hay poco acuerdo. Sin embargo, para distinguir entre el cáncer y las otras células, la citología convencional es sumamente precisa, es decir hay una tasa alta de acuerdo entre los patólogos.

Eficacia del tamizaje: es la reducción de la incidencia o de la mortalidad debida a la enfermedad en particular (cáncer). La mayoría de estos estudios no intentan medir estos resultados de largo plazo. En cambio, usan la sensibilidad de la prueba para evaluar la capacidad de detección del tamizaje y, las lesiones precancerosas tratadas, como valor substitutivo de los cánceres invasores evitados.

Sesgos en la interpretación de la eficacia de un programa de tamizaje: Varios sesgos diferentes pueden causar sobrestimación de los beneficios de un programa. Si bien no son pertinentes para los estudios que figuran en esta reseña, se mencionan como referencia.

1. **Sesgo del período de preparación:** Aunque el tamizaje sólo acelera el diagnóstico, no necesariamente retarda la muerte. Al analizar el grupo de estudio, el tamizaje parece aumentar la duración de la vida después del diagnóstico. Para medir el sesgo del período de preparación se necesitaría un diseño longitudinal controlado, con un grupo sometido a tamizaje y otro no sometido a tamizaje, ambos con seguimiento de los pacientes hasta la muerte.
2. **Sesgo de la duración:** los casos asintomáticos que se detectan por medio del tamizaje tienen un mejor pronóstico, o una progresión más favorable de la enfermedad, que los casos sintomáticos que hacen que la paciente acuda a la consulta. Esta mejor progresión de las enfermedades y el aumento de la esperanza de vida se consideran erróneamente como un beneficio del programa de tamizaje. La medición de este sesgo requeriría el seguimiento sin tratamiento de casos asintomáticos, lo cual es éticamente inadmisibles.
3. **Sesgo de autoselección:** las personas que participan en los tamizajes generalmente son más saludables que las que no lo hacen. Esto puede producir un mejor resultado que se atribuye erróneamente al proceso de tamizaje mismo. La medición de este sesgo también requeriría un diseño longitudinal controlado.

Los autores tenían diversos objetivos al llevar a cabo un estudio sobre la IVAA (*cuadro 2*).

De manera general estos objetivos pueden clasificarse del siguiente modo:

1. Medición de la exactitud** de la IVAA como método de tamizaje para la displasia cervical.
2. Comparación de la exactitud de la IVAA con la de otras pruebas de tamizaje.
3. Medición del aumento de la exactitud cuando se utiliza la IVAA como complemento de otras pruebas de tamizaje.
4. Evaluación de la coherencia de los resultados de la IVAA con los de la colposcopia (cuando la colposcopia es la norma de referencia).

Los objetivos de seis de los ocho estudios seleccionados corresponden a las dos primeras categorías. Aquellos cuyo objetivo era la evaluación de la exactitud de la IVAA misma como prueba de tamizaje, como por ejemplo, los estudios de la Universidad de Zimbabwe / JHPIEGO+ y de Cecchini, a menudo aplican una norma de referencia (como la histología) a todos los sujetos (es

decir, independientemente de si resultaron positivos o negativos a la IVAA), con la finalidad de poder medir la exactitud por medio de indicadores como la sensibilidad, la especificidad y valores predictivos positivos y negativos++. En estos estudios, el objetivo final era determinar si la IVAA puede funcionar como un método de tamizaje exclusivo e independiente.

En los estudios realizados por Denny, Sankaranarayanan y Megevand, que tenían por objeto comparar la exactitud de la IVAA con la de otras pruebas de tamizaje, la norma de referencia no se aplicó a todos los sujetos, sino solamente a aquellos que resultaron positivos a cualquiera de las pruebas de tamizaje inicial. Aunque, en

** Véase el recuadro arriba, que da definiciones.

+ El estudio de Zimbabwe tuvo dos etapas, en la primera no todos los sujetos del estudio recibieron la norma de referencia; mientras que en la segunda fase se incluyó la norma de referencia para todos los sujetos estudiados. En esta publicación solo se tomó en cuenta la segunda fase para el análisis de los resultados.

++ Véase el recuadro izquierdo en la página siguiente, que da definiciones.

Propiedades de las pruebas de tamizaje

Sensibilidad es la proporción de la población sometida a tamizaje que está verdaderamente enferma y que es identificada como tal por la prueba. La sensibilidad es una medida de la probabilidad de diagnosticar correctamente un caso, o la probabilidad de que cualquier caso dado será identificado por la prueba (Sinónimo: tasa positiva verdadera).

Especificidad es la proporción de las personas verdaderamente no enfermas que son identificadas como tales por la prueba de tamizaje. Es una medida de la probabilidad de identificar correctamente a una persona no enferma con una prueba de tamizaje (Sinónimo: tasa negativa verdadera).

Valor predictivo positivo es la proporción de las personas con un resultado positivo a la prueba que tienen la enfermedad en cuestión. Es una medida de la probabilidad de que un paciente con un resultado de tamizaje positivo tenga la enfermedad. El valor predictivo positivo se verá afectado con facilidad por la prevalencia de una enfermedad en una población, así como por la sensibilidad de la prueba al ser utilizada cuando la enfermedad es poco frecuente.

El valor predictivo negativo es la proporción de las personas con resultados negativos a la prueba que no tienen la enfermedad; por ende, se mide la probabilidad de que un paciente con un resultado de tamizaje negativo no tenga la enfermedad.

Las relaciones que se acaban de enumerar se muestran en el siguiente cuadro, en el que las letras a, b, c y d representan las cantidades especificadas más abajo en el cuadro.

Resultados de la prueba de tamizaje	Norma de referencia		Total
	Enfermo	No enfermo	
Positivo	a	b	a+b
Negativo	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

a = Individuos enfermos detectados por la prueba (positivos verdaderos)

b = Individuos no enfermos positivos según la prueba (positivos falsos)

c = Individuos enfermos no detectados por la prueba (negativos falsos)

d = Individuos no enfermos negativos según la prueba (negativos ciertos)

$$\text{Sensibilidad} = a / (a+c)$$

$$\text{Especificidad} = d / (b+d)$$

Valor predictivo positivo (resultado de pruebas positivas) = $a / (a+b)$

Valor predictivo negativo (resultado de pruebas negativas) = $d / (c+d)$

Fuentes:

Last JM. A dictionary of epidemiology. Third edition, 1995. Oxford University Press. (p. 154)

Gordis L. Epidemiology 1996 W.B. Saunders Company. (pp 55-65)

Norma de referencia

Para determinar la exactitud de una prueba de tamizaje, se compara generalmente con una referencia o patrón de oro—una fuente externa de “verdad” que puede determinar el verdadero estado en cuanto a enfermedad de una persona como resultado de una prueba más definitiva e invasora. Por consiguiente, se describe la exactitud usando los diversos indicadores que explican esta comparación: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos. Actualmente, algunos autores están empezando a usar un sistema de asignación de puntuación que, por medio de una medición única, resume simultáneamente la especificidad y la sensibilidad de una prueba. El puntuación indica cuánto se aproxima cada estudio al ideal de 100% de sensibilidad y 100% de especificidad; y se ha denominado puntuación de exactitud (ver cuadro 9).

Pueden distinguirse otros dos factores:

- Validez concurrente: La capacidad de una prueba para detectar casos existentes. Su medición requiere que se aplique una prueba de referencia simultáneamente a todo el grupo de estudio. Ésta es la capacidad de la prueba para detectar los casos que la norma de referencia también identifica como casos. Los estudios analizados se centraron en la validez concurrente de la IVAA para detectar CIN y cáncer.
- Validez predictiva: La capacidad de una prueba para predecir los casos que ocurrirán en el futuro. En algunos casos, hasta la norma de referencia podría ser negativa en la línea de referencia, pero resultar positiva posteriormente. Éste quizá sea el caso de la prueba del VPH u otras técnicas moleculares, que a veces se comparan con las técnicas morfológicas como la citología o la histología.

principio, todos los sujetos de estudio deben evaluarse con la norma de referencia, cuando se utilizan varias pruebas y luego, todos los sujetos con resultados positivos son evaluados por medio de una norma de referencia, la fracción de muestreo de las personas que reciben la prueba de referencia será mayor, con lo cual disminuye el sesgo de verificación[‡].

El estudio de Slawson estaba orientado a determinar el aumento de la exactitud en los resultados obtenido al usar la IVAA en combinación con la citología convencional. El interés no se centró en el número de casos que pasarían desapercibidos sin el uso de la prueba IVAA como complemento, sino en los indicadores de la exactitud de tamizaje. Para los autores de este estudio, la pregunta era si la combinación de la citología convencional con la IVAA mejora significativamente los resultados de un programa de tamizaje.

[‡] Sesgo de verificación: ocurre cuando sólo se someten a la prueba para confirmar el diagnóstico, las personas cuyos resultados de la prueba de tamizaje hayan sido positivos. Vea el artículo de la página 67

Primer autor	Finalidad (según se indicó en el documento)
Objetivo general: Medir la exactitud de la IVAA en el tamizaje	
U. de Zimbabwe / JHPIEGO, Fases I y II	Evaluación de la especificidad y la sensibilidad de la IVAA cuando la realiza personal no médico en un entorno de atención primaria. Un objetivo secundario fue comparar las cualidades de la IVAA con las de la prueba de Papanicolaou.
Cecchini S.	Evaluación de las posibles ventajas de combinar la cervicografía con la citología vaginal en una población sometida a tamizaje. El estudio también investigó la exactitud del diagnóstico con el examen directo del cuello uterino después del lavado con ácido acético.
Objetivo general: Comparar la exactitud de la IVAA en relación con otras pruebas	
Denny L.	Evaluación del uso de métodos de tamizaje alternativos en un entorno de escasos recursos.
Sankaranarayanan R. (1995-97)	Comparación del desempeño de la IVAA y la citología cervical en la detección de lesiones cervicouterinas durante exámenes ambulatorios en mujeres que asistían para la prueba de rutina o referidas para descartar patologías cervicouterinas.
Sankaranarayanan R. (1995-97)	Evaluación de la capacidad del examen del cuello uterino a simple vista, sin aumento, después de la aplicación del ácido acético en solución del 3-4% (IVAA), para la detección de lesiones cervicouterinas.
Megevand E.	Determinar si el examen directo del cuello uterino después de la aplicación del ácido acético es una alternativa adecuada para la citología en la detección de las lesiones premalignas del cuello uterino.
Objetivo general: Medir el valor agregado de la IVAA como complemento de otras pruebas	
Slawson D.	Determinar si la combinación del lavado con ácido acético y el frotis de citología identificaría más casos de enfermedades cervicouterinas que el frotis de citología solo.
Objetivo general: Evaluar la coherencia de la IVAA y la colposcopia	
Ottaviano M.	Destacar la importancia de la inspección a simple vista del cuello uterino, empleando una buena fuente de iluminación, luego de la preparación del cuello uterino con una solución de ácido acético al 3%.

CUADRO 2. Finalidad de los estudios que figuran en esta reseña

Las opciones para incorporar la IVAA en un programa de tamizaje y tratamiento son:

- Como complemento de la citología convencional. Se realizan ambas pruebas y, en caso de un resultado positivo de la IVAA, se prescribe el seguimiento, bien sea mediante una colposcopia o con tratamiento inmediato.
- Como complemento de la citología convencional. La identificación de las lesiones de grado bajo por medio de la citología convencional estará seguida de la IVAA para decidir si es necesario remitir a la paciente a otro servicio para una colposcopia.
- Como única técnica de tamizaje. Un resultado de la IVAA positivo estará seguido de una colposcopia o de un tratamiento inmediato.

En todos los estudios, el resultado que determina la exactitud es la detección real de lesiones cervicouterinas (lesiones intraepiteliales de las células escamosas). La detección y el tratamiento de estas lesiones precancerosas forman la base para la reducción de la incidencia de cáncer cervicouterino, que es en definitiva la ver-

dadera medida de la eficacia de un programa de tamizaje de cáncer cervicouterino.

Cabe señalar que, para obtener la sensibilidad o la especificidad verdaderas de una prueba, es necesario aplicar la prueba de la norma de referencia[‡] a todos los sujetos de estudio, independientemente de sus resultados de tamizaje. De otro modo, solo puede hacerse una comparación relativa de las pruebas de tamizaje. Denny y Sankaranarayanan calcularon la razón de la sensibilidad de una prueba a la de otra (razón del número de casos verdaderos detectados por cada prueba) y utilizaron la prueba de McNemar de significación estadística de la diferencia entre ellas. Las comparaciones relativas de los resultados del tamizaje (número de casos detectados) son válidas y útiles en relación al análisis de la eficacia en función de los costos, ya que suministran información clave para escoger las pruebas de tamizaje que deben realizarse.

[‡] Véase el segundo cuadro en la página opuesta que da definiciones.

PRIMER AUTOR	Tamaño de la muestra	Duración	Intervalo de edades (años)	Media de la edad	FUENTE DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO	CRITERIOS DE SELECCIÓN
1. Denny L.:	2.944	19 meses	35-65	39 ^(a)	Localidad periurbana en las cercanías de Ciudad del Cabo, con una población de 350.000.	No embarazada, no sometida previamente a tamizaje para el cáncer cervicouterino, no haber tenido histerectomía.
2a. U. de Zimbabwe/JHPIEGO Fase I:	8.731	22 meses (b)	25-55	32,2 ^(b) desv.est. 6,6 años	Quince establecimientos de atención primaria en Zimbabwe.	No embarazada, sin antecedentes de cáncer cervicouterino o de histerectomía.
2b. U. de Zimbabwe/JHPIEGO Fase II:	2.203	22 meses (b)	25-55	32,2 ^(b) desv.est. 6,6 años	Quince establecimientos de atención primaria en Zimbabwe.	No embarazada, sin antecedentes de cáncer cervicouterino o histerectomía.
3. Sankaranarayanan R.: (1995-97)	1.351	Aprox. 24 meses	22-70	38,9 desv.est.7,3 años	Mujeres que acudieron al centro de salud para examen usual o referidas para descartar alguna patología cervical.	No indicado.
4. Sankaranarayanan R.: (1996-97)	3.000	Aprox. 12 meses	20-70+	43,4	Mujeres que acudían a establecimientos de libre acceso para detección del cáncer como parte de programas de extensión a la comunidad.	No indicado.
5. Megevand E.:	2.426	7 meses	20-83	31	Participantes en un programa de tamizaje masivo ofrecido como un servicio gratuito en dispensarios móviles de zonas ocupadas ilegalmente.	Residentes de las zonas ocupadas ilegalmente a quienes no se les había tomado un frotis en el último año.
6. Cecchini S.:	2.105	8 meses	17-83	46,3	Mujeres sexualmente activas que asistían al dispensario para hacerse la prueba de Papanicolaou.	Residentes del Distrito de Florencia invitadas reiteradamente a someterse al tamizaje.
7. Slawson D.:	2.827	8 meses	15-45	25	Pacientes de seis médicos que ejercen la medicina en forma privada en la zona metropolitana de Harrisburg, Pensilvania.	No estar embarazada, sin historia de SIL o de cáncer invasor del cuello uterino, ningún tratamiento previo del cuello uterino (entre ellos crioterapia, vaporización con láser o terapia en cono).
8. Ottaviano M.:	2.400	No declarado	18-65	No indicado	Pacientes que acuden al Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Florencia.	Cualquier paciente con citología del cuello uterino normal o anormal.
TOTAL GENERAL: 27.922						
a) Ésta es la edad mediana, no la media. Quince por ciento tenía 50 años o más. b) Estas cifras se refieren solamente a las fases I yII combinadas.						

CUADRO 3. Tamaño de la muestra y otras características seleccionadas de los estudios y los sujetos

Puesto que la mayoría de los estudios no se proponían medir la sensibilidad ni la especificidad de la IVAA, el cálculo de los indicadores de exactitud tendrá algún grado de sesgo de verificación.

Tamaño de la muestra y características de los sujetos de estudio

Un total combinado de 27.922 mujeres se sometió a tamizaje con la IVAA en los ocho estudios (cuadro 3). El tamaño de las muestras osciló entre 2.000 y 3.000 sujetos, salvo el de Sankaranarayanan (1995-97) y la fase I del estudio de la Universidad de Zimbabwe/JHPIEGO que tenían 1.351 y 8.731 sujetos, respectivamente. Excepto en el caso de Ottaviano, cuyos sujetos de estudio eran pacientes sometidas tanto a la IVAA como a la colpos-

copia, todos los otros estudios se realizaron entre mujeres que acudieron para una prueba de tamizaje sin tener razones para sospechar enfermedad.

La duración de los estudios fue de entre siete meses y dos años. El intervalo de edad de las pacientes iba de 25 a 46,3 años.

Los criterios de exclusión aplicados más comúnmente fueron:

- tratamiento anterior de lesiones precancerosas del cuello uterino;
- embarazo;
- distorsión grave de la anatomía cervicouterina.

Primer autor/Número y característica de los proveedores de las pruebas de tamizaje	Adiestramiento recibido
<p>1. Denny L.: 1 enfermera adiestrada Examen ginecológico realizado por enfermeras, IVAA, cervicografía; se obtuvo un frotis para la prueba de Papanicolaou y una muestra para la puesta a prueba de ADN del VPH. Las pruebas de Papanicolaou fueron procesadas en el laboratorio local de citopatología; resultados no enmascarados. Cervicografías evaluadas en los Estados Unidos de América, resultados enmascarados. La prueba de ADN del VPH fue analizada en la universidad local. Un ginecólogo oncólogo realizó la colposcopia, la biopsia, LEEP y el legrado endocervical. Todos los exámenes de histología se evaluaron en los Estados Unidos de América, resultados enmascarados.</p> <p>2a. U. de Zimbabwe/JHPIEGO, fase I: 6 enfermera-parteras adiestradas Enfermeras-parteras obtuvieron un frotis para Papanicolaou y realizaron una IVAA. Pruebas de Papanicolaou analizadas por citotécnicos en Harare, resultados enmascarados. Todo los frotis positivos y una muestra aleatoria de 10% de los frotis negativos fueron reevaluados por un patólogo local y también por un citopatólogo en los Estados Unidos de América. Colposcopia realizada en Harare por tres miembros del profesorado, resultados enmascarados. Biopsias leídas por el patólogo local, resultados enmascarados. Muestras del VPH se analizaron en los Estados Unidos de América.</p> <p>2b. U. de Zimbabwe/JHPIEGO, fase II: 6 enfermera-parteras adiestradas Igual a lo anterior, exceptuando: <ul style="list-style-type: none"> • Todos los portaobjetos se examinaron, enmascarados, por el patólogo local y por un citopatólogo en los Estados Unidos de América. • Se hizo una colposcopia a todos los pacientes en una clínica de Harare. </p> <p>3. Sankaranarayanan R. (1995-97): 1 enfermera Enfermera hizo un examen con espéculo, una prueba IVAA y obtuvo un frotis de Papanicolaou. Pruebas de Papanicolaou examinadas por un citopatólogo. Colposcopia realizada por el mismo citopatólogo.</p> <p>4. Sankaranarayanan R. (1996-97): 2 citotécnicos Dos citotécnicos realizaron exámenes con espéculos, IVAA y obtuvieron frotis cervicales. Frotis examinados por citopatólogos y citotecnólogos. No se mencionó a los proveedores de colposcopia y biopsias.</p> <p>5. Megevand E.: 1 enfermera Una enfermera adiestrada realizó IVAA y obtuvo frotis para prueba de Papanicolaou. Los frotis cervicales fueron sometidos a tamizaje y procesados por un citotecnólogo. No se suministró información sobre proveedores de colposcopia, LEEP y biopsias realizadas en el consultorio móvil.</p> <p>6. Cecchini S.: 2 "personas que preparan los frotis" Dos parteras que prepararon los frotis, sin ningún adiestramiento en colposcopia, realizaron cervicoscopia (IVAA). Cervicografía realizada por las personas que preparan los frotis. Un experto en colposcopia, que desconocía el informe citológico, interpretó las cervicografías. No se dio información sobre proveedores de colposcopias ni de pruebas de Papanicolaou.</p> <p>7. Slawson D.: Clínicos; número no indicado Los clínicos (médicos o residentes de medicina familiar) obtuvieron frotis para prueba de Papanicolaou y realizaron IVAA. Un citotecnólogo capacitado realizó la citología, ocultada. Un patólogo certificado examinó los frotis anormales, enmascarados, así como las biopsias. Los médicos efectuaron colposcopias y biopsias. El colposcopista no reconoció qué parte del cuello uterino estaba anormalmente acetoblancas en la prueba IVAA.</p> <p>8. Ottaviano M.: 1 médico, estudiante de posgrado y 1 especialista en colposcopia Un médico, estudiante de posgrado realizó un examen a simple vista antes y después de la aplicación de la solución de ácido acético. Un especialista en colposcopias, experimentado realizó la colposcopia antes y después de la aplicación de la solución de ácido acético. Los resultados del examen a simple vista y de la colposcopia, antes y después de la aplicación de ácido acético, se compararon inmediatamente después de que ambas personas realizaron los exámenes.</p>	<p>Las enfermeras recibieron adiestramiento en los cuatro métodos para realizar las pruebas en un curso de cuatro días que abarcaba los exámenes clínicos y el examen detallado de fotografías de cuellos uterinos normales y anormales</p> <p>Las enfermeras-parteras recibieron: Adiestramiento en el perfeccionamiento de la inserción del espéculo y como recoger frotis para la prueba de Papanicolaou. Adiestramiento de tres días en la IVAA, donde los pasantes por medio del examen a simple vista se familiarizaron con el aspecto del cuello uterino en diversos estados de salud y enfermedad. Se utilizaron ilustraciones durante el adiestramiento y la prestación de servicios. Todos estos ejercicios prácticos se consideraron de utilidad. Durante más de cinco días, los citotécnicos del estudio participaron en un curso de repaso.</p> <p>Adiestramiento igual al anterior; además antes del inicio de la fase II se efectuó un adiestramiento de perfeccionamiento del trabajo de las enfermeras en la IVAA y una actualización de conocimientos para la lectura de pruebas de Papanicolaou dirigida a los citotécnicos.</p> <p>La enfermera recibió adiestramiento en el reconocimiento de anomalías del cuello uterino y de lesiones detectadas por la aplicación del ácido acético.</p> <p>Adiestramiento para los exámenes con espéculo impartido por un ginecólogo y un patólogo durante un período de dos meses antes de empezar los estudios, en las siguientes destrezas: prueba de IVAA sin aumento, reconocimiento de las lesiones acetoblancas e identificación de las anomalías macroscópicas.</p> <p>Se impartió instrucción en el lugar, bajo la supervisión de un ginecólogo capacitado, adiestrado en oncología y colposcopia, que comenzó una semana antes de la llegada del consultorio móvil.</p> <p>Las personas que preparan los frotis recibieron un adiestramiento breve para reconocer áreas acetoblancas.</p> <p>Todos los clínicos recibieron instrucción estándar acerca de la identificación de resultados anormales de los lavados con ácido acético. Esto abarcaba observación de las fotografías que mostraban cuellos del útero normales y anormales. No se impartió instrucción especial en la técnica de colposcopia. Médicos adiestrados y con certificación en las técnicas colposcópicas realizaron colposcopias y biopsias dirigidas.</p> <p>Médico, estudiante de posgrado adecuadamente instruido.</p>

CUADRO 4. Proveedores de la IVAA y el adiestramiento recibido

Primer autor VPH	IVAA	Otras pruebas de tamizaje utilizadas		
	Ácido acético; luz	Papanicolaou	Cervicografía	
Denny L.:	5%	X	X	X
U. de Zimbabwe/JHPIEGO:	Iluminación no descrita Linterna	X		(a)
Sankaranarayanan R.: (1995-97)	3-4% Luz adecuada	X		
Sankaranarayanan R.: (1996-97)	3-4% Luz adecuada	X		
Megevand E.:	5% 100 W	X		
Cecchini S.:	5% 60 w halógeno	X	X	
Slawson D.:	5% 100 w	X		
Ottaviano M.:	3% 100 w		(b)	

a. Fase I, solamente; no se presentaron resultados.
b. Los sujetos de estudio habían tenido citología cervical realizada antes del estudio, con resultados normales o anormales. Los datos citológicos podían compararse con los resultados de la IVAA y de las colposcopias.

Cuadro 5a. Características de la IVAA, otras pruebas de tamizaje utilizadas

Proveedores de la prueba IVAA y su adiestramiento

Cinco de los estudios relativos a la IVAA los realizaron enfermeras, uno (Sankaranarayanan 1996-1997) estuvo a cargo de citotécnicos y otros dos (Slawson, Ottaviano), los hicieron médicos (cuadro 4). No todos los autores mencionan cuántos proveedores realizaron la prueba IVAA, no obstante aquellos que lo hacen (Sankaranarayanan, Megevand, Cecchini, Ottaviano) indican que sólo uno o dos proveedores realizaron todas las pruebas IVAA. En el estudio de la Universidad de Zimbabwe/JHPIEGO, participaron seis enfermeras (en comunicación directa con uno de los autores, LG).

La duración del adiestramiento de los proveedores fue generalmente de tres a seis días; sin embargo, se suministró poca o ninguna información en cuanto al número de horas de adiestramiento y la práctica clínica, el número de pacientes vistos durante el adiestramiento, o los criterios para evaluar la competencia de los pasantes.

La información suministrada en el cuadro 4 especifica si el personal de salud que examinó a la paciente conocía o no los resultados de las pruebas anteriores.

Criterios para determinar resultados positivos, según los autores

Denny L.*: Lesiones acetoblancas, úlceras o tumor en el cuello uterino. No calificó la gravedad de las lesiones.

U. de Zimbabwe*/JHPIEGO: *Normal:* Tejido suave, rosado, uniforme, sin características particulares
Atípico: Cervicitis (inflamación, manchas rojas), flujo, ectropión, pólipos, quiste de Naboth
Anormal (positivo): placas blancas, úlcera, epitelio acetoblanco
Cáncer cervicouterino (positivo): tumores en forma de coliflor, masa fungosa

Sankaranarayanan R.*: *Positivo:* cualquier área acetoblanca diferenciada detectada en el cuello uterino

Anormalidades: cervicitis, verrugas cervicales, pólipos. Quistes de Naboth, sangrado, erosiones, cuello uterino punteado, cuello uterino alargado edematoso irregular, tumores y úlceras

Negativo: Ausencia de zonas acetoblancas, apariencia blanquizca dudosa o débil, pólipos toman coloración acetoblanca débil, quistes de Naboth (que son blancuzcos antes de la aplicación del ácido acético) se tornan más prominentes después de la aplicación del ácido acético, abultamientos o erosiones similares a uvas en la zona endocervical que son algo más pálidas que la zona ectocervical.

Megevand E.*: *Positivo:* Presencia de áreas acetoblancas en el cuello uterino

Cecchini S.*: *Negativo:* No hay zonas acetoblancas

Positivo: Pruebas de las zonas acetoblancas

Slawson D.*: *Positivo (anormal):* zonas acetoblancas detectadas fuera de la zona de transición

Ottaviano M.*: *Normal:* El epitelio cilíndrico original; zona de transición fisiológica (TZ)

Zona de transición anormal o atípica: epitelio blanco; otros resultados (metaplasia, cervicitis, atrofia, verdaderas erosiones, pólipos)

• Primer autor

Cuadro 5b. Criterios para determinar resultados positivos o anormales de la prueba IVAA

Esto es particularmente importante debido a que el conocimiento de los resultados iniciales de la IVAA podría afectar potencialmente la interpretación posterior de las cervicografías o de las evaluaciones colposcópicas. La mayoría de los autores informan que el tamizaje complementario y las pruebas de diagnóstico se realizaron sin dar a conocer los resultados previos obtenidos por medio de la IVAA. Si la evaluación no se realiza independientemente de los resultados anteriores se puede incurrir en graves sesgos que comprometan la validez del estudio.

Primer autor		Secuencia de las pruebas
Denny L.:	Día 0	1. Prueba de Papanicolaou 2. ADN del VPH 3. IVAA e IVAA con aumento 4. Cervicografía
	Días 2-6	5. Si IVAA o VPH positivos → referida para colposcopia inmediata
	Día 14	Si Papanicolaou positivo y no referida anteriormente para la colposcopia →se busca a la paciente y se refiere para colposcopia
	Día 56-76	Si la cervicografía es positiva y no se ha referido anteriormente para la colposcopia →se busca a la paciente y se refiere para colposcopia
U. de Zimbabwe/JHPIEGO Fase I:	Día 0	6. Si se observan lesiones de grado importante por medio de la colposcopia →las lesiones se extirpan electroquirúrgicamente con electrodos en asa. Si las lesiones detectadas con la colposcopia son de grado menor →biopsia Si no hay ninguna lesión visible →se realiza legrado endocervical
	Día no indicado	1. Prueba de Papanicolaou 2. IVAA 3. Si la IVAA mostró resultado anormal →se programó la colposcopia y biopsia si es lo indicado Cada 10a mujer con IVAA normal o atípica →cita para colposcopia y biopsia cuando indicado
U. de Zimbabwe/JHPIEGO Fase II :	Día 0	1. Prueba de Papanicolaou 2. IVAA 3. ADN del VPH 4. Colposcopia y biopsia, si es lo indicado
Sankaranarayanan R. (1995-97):	Día 0	1. Inspección sin ayuda visual 2. Prueba de Papanicolaou 3. IVAA
	Día no indicado	4. Si IVAA o Papanicolaou positivos→referida para colposcopia Si se observa el cuello uterino excesivamente anormal → referida para colposcopia
Sankaranarayanan R. (1996-97):	Día no indicado	5. Si resultados de colposcopia anormales →referida para biopsia
	Día 0	1. Inspección sin ayuda visual 2. Prueba de Papanicolaou 3. IVAA
	Día 3-80	4. Si IVAA o Papanicolaou positivos→referida para colposcopia Si se observa el cuello uterino excesivamente anormal →referida para colposcopia
	Día 3-80	5. Si el diagnóstico colposcópico anormal →biopsia dirigida obtenida de zonas acetoblanas y sospechosas Si no se observan lesiones o características de cambios reparadores y reactivos con la colposcopia →no se hace biopsia
Megevand E.:	Día 0	1. Examen con espéculo 2. IVAA 3. Prueba de Papanicolaou
	Día 0-3	4. Si resultados de IVAA o Papanicolaou positivos→referida para colposcopia 5. Si las características son compatibles con HGSIL →paciente tratada con escisión electroquirúrgica mayor por asa, de la zona de transición Si las características compatibles con LGSIL →biopsia en sacabocados de la mayoría de la zona anormal extraída Si ninguna colposcopia anormal →examen de histología (no definido, pero probablemente legrado endocervical)
Cecchini S.:	Día 0	1. Prueba de Papanicolaou 2. Cervicoscopia (IVAA) 3. Cervicografía
Slawson D.:	Día no indicado	4. Si Papanicolaou, cervicoscopia o cervicografía positivos→biopsias guiadas por colposcopia de todas las zonas acetoblanas
	Día 0	1. Prueba de Papanicolaou 2. IVAA
	Día no indicado	3. Si Papanicolaou positivo→colposcopia inmediata
	Día 120-180	3. Si IVAA anormal o Papanicolaou atípico, inflamatorio, o negativo →colposcopia 4. Legrado endocervical realizado en todas las pacientes con colposcopia Paredes laterales vaginales y zona vulvar también sometidas a examen y biopsias, cuando indicado
Ottaviano M.:	Día no indicado	1. Papanicolaou (realizado antes del estudio)
	Día 0	2. IVAA y examen colposcópico realizados en todas las mujeres 3. Cuando sea apropiado, se hace biopsia en sacabocados

CUADRO 6. Secuencia de las pruebas en la realización del tamizaje y el seguimiento

Características de la IVAA, otras pruebas de tamizaje utilizadas

Dado que la IVAA está todavía en evaluación como herramienta de tamizaje del cáncer cervicouterino, mientras que la citología convencional es una prueba de tamizaje ampliamente aceptada, esta última se utilizó junto con la IVAA en todos los estudios considerados en esta reseña. En el estudio efectuado por Denny también se utilizó una tercera prueba de tamizaje: la prueba del VPH. En la fase II del estudio de la Universidad de

Zimbabwe/JHPIEGO, también se recogieron muestras para las pruebas del VPH, pero los resultados no se notificaron en el documento. Otros dos estudios (los de Denny y de Cecchini) también incorporaron las cervicografías como una prueba de tamizaje.

Cuando la prueba de tamizaje de la norma de referencia no se aplicó sistemáticamente a todos los sujetos de estudio, la utilización de otras pruebas de tamizaje a menudo desempeñó una función primordial para determinar la cobertura con la herramienta de diagnóstico de la norma de referencia (colposcopia con histología en todos los estudios).

Los elementos particulares de la aplicación del método de la IVAA variaron en los estudios, por ejemplo con

PRIMER AUTOR	Criterios para la aplicación de la prueba de la norma de referencia	Número de pacientes que recibieron la prueba de referencia		Cobertura de colposcopia de la población sometida a tamizaje (%)
		Colposcopia	Histología	
Denny L.:	Referido si IVAA anormal, prueba del ADN del VPH positiva (RLU>10) o Papanicolaou anormal (LGSIL o más intensa). Todos los sujetos con colposcopia sometidos a pruebas de histología: LEEP, biopsia o legrado endocervical.	760	760 (legrado endocervical, biopsia en sacabocados y LEEP)	25,8
U. de Zimbabwe/ JHPIEGO	Fase I: Remitida si IVAA anormal o prueba Papanicolaou (LGSIL o más intensa), junto con cada décima mujer con Papanicolaou normal o IVAA atípica. En términos generales, en las fases I y II, 25% de diagnósticos de HGSIL y de carcinomas, se basaron sólo en la colposcopia.	1.584	(biopsia)*	18,1
U. de Zimbabwe/ JHPIEGO	Fase II: Se refirió a todos los sujetos. En términos generales, en las Fases I y II, 25% de los diagnósticos HGSIL y de carcinomas se basaron sólo en la colposcopia.	2.147	(biopsia)*	97,5
Sankaranarayanan R.:	(1995-97) Referido si IVAA positiva, Papanicolaou anormal (ASCUS o LGSIL o más intenso), o el cuello uterino excesivamente anormal.	601	201 (biopsia)	44,5
Sankaranarayanan R.:	(1996-97) Referido si IVAA positiva, Papanicolaou anormal (ASCUS o LGSIL o más intenso), o el cuello uterino excesivamente anormal.	573	277 (biopsia)	19,1
Megevand E.:	Referido si IVAA positiva, Papanicolaou anormal (LGSIL o más intenso). Todos los sujetos con colposcopia tuvieron histología: LEEP, biopsia o legrado endocervical.	330	330 (legrado endocervical, biopsia en sacabocados y LEEP)	13,6
Cecchini S.:	Remitido si cervicoscopia, cervicografía o Papanicolaou anormal (ASCUS, LGSIL o más intenso).	486	281 (biopsia)	23,1
Slawson D.:	Referido si Papanicolaou positivo (LGSIL o más intenso). Referido en 4-6 meses si IVAA anormal o Papanicolaou atípico, inflamatorio o negativo. Todos los sujetos con colposcopia tuvieron histología: biopsia o legrado endocervical.	221	221 (legrado endocervical y biopsia)	7,8
Ottaviano M.:	Todos los sujetos sometidos a colposcopia; biopsia cuando se indicaba.	2.400	(biopsia) **	100,0

* Aunque se hizo una biopsia a todos los pacientes con colposcopia positiva, los resultados de todos los pacientes no estaban disponibles cuando se hizo la publicación. Entre 624 diagnósticos finales positivos de HGSIL o cáncer en las fases I y II, 74,8% fueron confirmados por biopsia.
** Se obtuvo una biopsia en sacabocados cuando era indicado; sin embargo, no se da el número de pacientes.

CUADRO 7. Criterios para la aplicación de la norma de referencia y porcentaje del grupo de estudio sometido a pruebas con ella

respecto a la concentración de la solución de ácido acético que se utilizó, que varió de 3% a 5%. Ninguno de los autores informa cómo se controló, si es que se hizo algún control, la concentración de la solución de ácido acético durante la intervención. Estudios recientes realizados en condiciones sobre el terreno han revelado que la acidez de la solución de ácido acético baja considerablemente después de exponerla al aire durante una semana.

Además, el tipo de iluminación utilizado no fue uniforme en todos los estudios ni fue descrito sistemáticamente por los autores. En algunos estudios se utilizó una luz de halógeno, en otros una linterna de mano; en algunos, se empleó una fuente luminosa de 100 vatios, mientras que en algunos casos sólo se menciona la luz "adecuada" (*cuadro 5a*). Tanto la concentración del ácido acético como el tipo de iluminación podrían incidir en la identificación de las lesiones acetoblanas. El *cuadro 5b* complementa al *cuadro 5a*, y expone los criterios para determinar que una prueba es positiva, según estipularon los autores en sus informes. Todos los estudios mencionan una lesión acetoblanca como uno de los criterios, mientras que solamente el estudio de la Universidad de Zimbabwe/JHPIEGO y los dos estudios de Sankaranarayanan aportan otros detalles. Todos los estudios distinguen los resultados positivos de los resultados negativos (normales) de la prueba IVAA, aunque no se califican las lesiones acetoblanas.

Secuencia de las pruebas utilizadas para tamizaje y diagnóstico

Con la única excepción del estudio de Megevand, la prueba de Papanicolaou siempre se hizo antes de la aplicación del ácido acético (*cuadro 6*).

El tiempo que transcurre de tiempo entre la IVAA y las pruebas de verificación variaba enormemente, de cero días a 6 meses. Cabe señalar que cuando una prueba de verificación se realiza meses después de que se hecho el tamizaje inicial, es posible obtener un resultado que no coincida con el obtenido con la prueba IVAA original, porque muchas lesiones (en particular, las que son de bajo grado) pueden haber retrocedido. (Éste habría sido un resultado positivo falso de la prueba de tamizaje con IVAA). Por otra parte, pueden haber aparecido nuevas lesiones durante el intervalo entre las pruebas.

Aunque la IVAA brinda la oportunidad para el diagnóstico y tratamiento inmediato, sólo Ottaviano ofreció diagnósticos inmediatos, y se practicó la conización a las pacientes con displasia o carcinoma grave in situ; los otros investigadores no ofrecieron ni diagnóstico inmediato ni tratamiento inmediato.

Primer autor	Papanicolaou LGSIL y más intensa		IVAA anormal	
	No.	%	No.	%
Denny L U. de Zimbabwe/ I JHPIEGO Fase I	238	8,2	534	18,1
U. de Zimbabwe/ JHPIEGO Fase II	1.218	14,6	1.762	20,2
Sankaranarayanan R. (1995-97)	269	12,6	868	39,8
Sankaranarayanan R. (1996-97)	205	15,2*	509	37,7
Megevand E.	307	10,2*	298	9,9
Cecchini S.	315	13,0	76	3,1
Slawson D.	21	1,0	341	25,4
	196	7,1*	113	4,2
Tasa promedio de positividad, ponderada según el tamaño de la muestra				
		11,1	18,2	
* ASCUS o más intensa				

CUADRO 8. Comparación de resultados de positividad entre la citología convencional y la IVAA

Norma de referencia

La colposcopia se utilizó como una norma de referencia en todos los estudios. Varios autores no realizaron ninguna otra prueba cuando el resultado de la colposcopia fue negativo; otros realizaron una biopsia (legrado endocervical) para el examen histológico, aun cuando el resultado de colposcopia fuese negativo.

Independientemente de si solamente se realizó la colposcopia o se acompañó de un examen histológico, para determinar el número de positivos verdaderos en el grupo de estudio, lo ideal sería haber aplicado la prueba de la norma de referencia a todas las pacientes referidas para la evaluación. Sin embargo, con la excepción de la fase II del estudio de Zimbabwe, todos los otros estudios sólo refirieron para la aplicación de la norma de referencia, a 10%-50% de las pacientes cuyos resultados habían sido anormales, al menos en una de las pruebas de tamizaje. Por consiguiente, todos los estudios, excepto la fase II del estudio de Zimbabwe, adolecen de algún sesgo de verificación⁽⁶⁾. Este sesgo inclina la sensibilidad y la especificidad calculadas de la IVAA. Sin embargo, puede hacerse una corrección al evaluar una muestra aleatoria de los sujetos negativos al tamizado con la norma de referencia.

También es necesario determinar a cuántos de los sujetos a quienes se había previsto administrar la prueba de la norma de referencia, en realidad se les hizo. En el presente grupo de estudio, entre 78% y 100% de los sujetos referidos para ello, recibieron la prueba de referencia.

	Estudio Umbral CINII para el diagnóstico final positivo			N	Cobertura con la norma de referencia (%)
	Sensibilidad estimada %	Especificidad estimada %	Puntuación de exactitud (B)		
Sankaranarayanan R. (1996-97):	90,2	92,2	87,5	3000	19,1
Cecchini S.:	87,5	82,3	78,3	2105	23,1
Sankaranarayanan R. (1995-97):	95,8	67,9	67,6	1351	44,5
Megevand E.:	64,5	97,7	64,4	2426	13,6
U. de Zimbabwe/JHPIEGO Fase I:	65,5	88,7	64,2	8731	18,1
Denny L.:	67,4	83,7	63,6	2944	25,8
U. de Zimbabwe/JHPIEGO Fase II	76,7	64,1	57,2	2203	97,5
Slawson D.:	29,0	97,1	28,9	2827	7,8

Los estudios se muestran en secuencia descendente del puntuación de exactitud.

A. Sólo es posible calcular una cifra estimada de la sensibilidad y la especificidad, dado que la mayoría de los estudios adolecen del sesgo de verificación.

B. El puntuación de exactitud muestra cuán cercano está cada estudio al ideal; el "ideal" se define como una especificidad de 100% y sensibilidad a 100%. La fórmula para obtener el puntuación es: $100 - \sqrt{([100 - \text{Sensibilidad}\%]^2 + [100 - \text{Especificidad}\%]^2)}$

√: raíz cuadrada

CUADRO 9. Exactitud estimada de la IVAA (A), tamaño de la muestra y cobertura con la norma de referencia

En resumen, la proporción de todas las mujeres estudiadas que en realidad recibieron la prueba de la norma de referencia dependía no solo de los criterios usados para la aplicación de la norma, sino también de la tasa de cumplimiento de estos criterios (cuadro 7). La última columna del cuadro 7 muestra la cifra final de cobertura con una prueba de la norma de referencia en cada uno de los estudios considerados; varió de 8,1% (Slawson) a 97,5% (Universidad de Zimbabwe/ JHPIEGO, fase II).

Resultados positivos a la prueba IVAA y a la citología convencional

En cinco de los estudios (Denny, ambas fases del estudio de la Universidad de Zimbabwe/ JHPIEGO, Sankaranarayanan 1995-97, Cecchini), la IVAA dio lugar a más resultados positivos que la citología convencional, mientras en dos estudios (Megevand, Slawson), la positividad fue mayor con la citología convencional. En el segundo estudio de Sankaranarayanan (1996-1997), ambas técnicas dieron resultados similares (cuadro 8, figura 1).

La tasa de positividad para la citología convencional varió entre 1,0% y 15,2% entre los ocho estudios, con un promedio ponderado de 11,1%. Las tasas de positividad de la IVAA variaron de 3,1% a 39,8%, con un promedio ponderado de un 18,2%.

Se observó una gran diferencia entre los dos estudios de Sankaranarayanan en cuanto a las tasas observadas de positividad de la IVAA: 37,7% en el estudio que empezó en 1995 y 9,9% en el que empezó en 1996. Al mismo tiempo, las diferencias en las tasas de po-

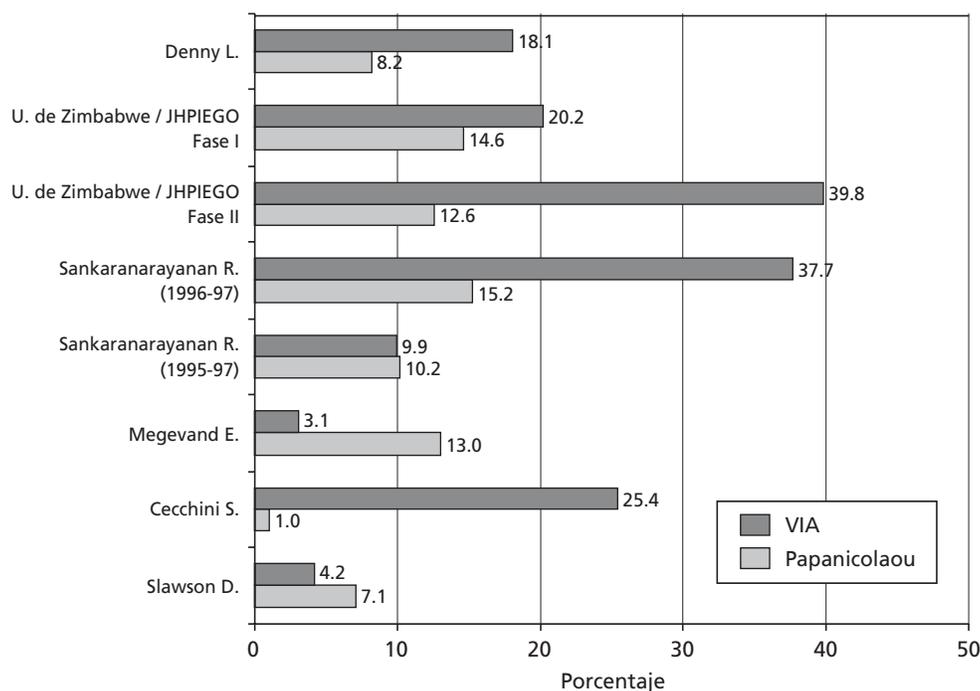


Figura 1. Porcentaje de mujeres con citología convencional anormal o IVAA anormal, por estudio

Primer autor	Papanicolaou + e IVAA-		Papanicolaou - e IVAA +	
	No.	% de todos los casos	No.	% de todos los casos
Sankaranarayanan R.* (1996-97):	2	3,9	5	9,8
Sankaranarayanan R.‡ (1996-97):	3	5,9	5	9,8
Cecchini S.*‡:	1	12,5	3	37,5
Sankaranarayanan R.‡ (1995-97)	1	1,4	25	34,5
Megevand E.*:	11	35,5	0	0,0
U. de Zimbabwe/ JHPIEGO Fase I*:	99	24,9	95	23,9
U. de Zimbabwe/ JHPIEGO Fase II*:	14	7,0	80	40,0
Slawson D.‡:	22	71,0	4	12,9
Denny L.:	No mencionado		No mencionado	

* Papanicolaou positivo: LSIL y mayor
‡ Resultado de la prueba de Papanicolaou: ASCUS y mayor

CUADRO 10. Casos confirmados de CIN II o más intensa con resultados positivos a la IVAA o a la prueba Papanicolaou y con resultados negativos a otras pruebas

sitividad (ASCUS o más intensa) para la citología convencional no fueron tan grandes: 15,2% y 10,2%, respectivamente. La positividad menor de la IVAA encontrada en el estudio de 1996-97 puede representar un cambio en la aplicación de los criterios de positividad como resultado de la experiencia adquirida por el proveedor. Por otro lado, en el estudio de la Universidad de Zimbabwe/ JHPIEGO la tasa de positividad de la IVAA se duplicó (de 20% a 40%) entre la fase I y la II, mientras que la positividad de la citología convencional permaneció estable (15% y 13%, respectivamente). Los autores atribuyeron este cambio a la aplicación de criterios de positividad menos estrictos en la fase II, con la finalidad de aumentar al máximo la sensibilidad.

Positividad por edad

El documento de Cecchini es el único que proporciona resultados de positividad para la IVAA, el Papanicolaou y la cervicografía clasificados por edad. Se usaron dos grupos de edad: 50 años y menos de 50. Se encontraron tasas de positividad inferiores estadísticamente significativas

para las mujeres en el grupo de mayor edad, para todas las pruebas de tamizaje. Las tasas de positividad encontradas fueron: citología, 5,1% entre las mujeres menores de 50 en comparación con 2,5% entre las mujeres de más de 50; cervicografía, 24,3% en comparación con 3,2%, respectivamente, para esos dos grupos de edad; y para la IVAA, 29,0% en comparación con 20,5%.

En ese mismo estudio, aproximadamente a 50% de las mujeres cuyos resultados fueron positivo a cualquiera de las pruebas, se les indicó una biopsia si el examen colposcópico confirmaba una lesión. La tasa de confirmación por biopsia para las lesiones de grado alto fue similar para ambos grupos de edad: 1,7% de CINII/III confirmada por biopsia entre las mujeres menores de 50 y 1,3% entre las mujeres más de 50. No se encontró diferencia significativa, con respecto a la edad, en los valores predictivos positivos de las pruebas.

Exactitud de la IVAA

Se hicieron los cálculos de sensibilidad y especificidad de la IVAA para detectar CIN II y lesiones más intensas para todos los estudios que suministraban los datos (cuadro 9, figura 2). Es aconsejable proceder con cautela al comparar los resultados porque, debido a las diferencias en los diseños de cada estudio, de 8% a 98% de la población sometida a tamizaje en realidad se sometió a

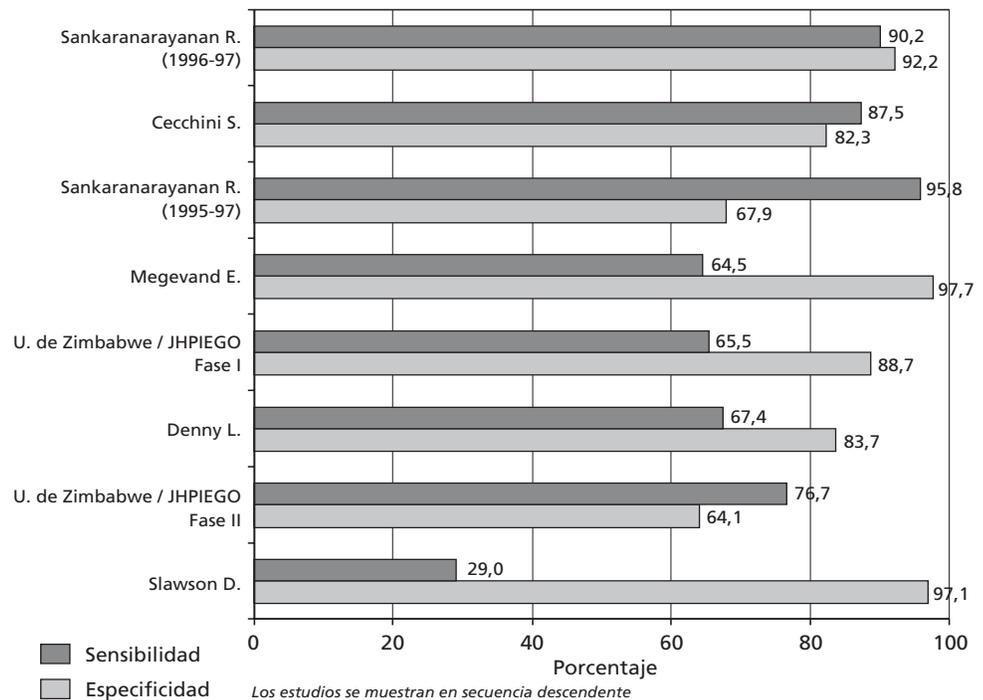


Figura 2. Sensibilidad y especificidad de la IVAA (%) para CIN II o más intensa, por estudio

Primer autor	Conclusiones
L Denny	La sensibilidad de la IVAA es equivalente a la de la citología para detectar SIL de grado alto o cánceres invasores del cuello uterino. El uso de un dispositivo de aumento bajo (2,5x) no mejora la sensibilidad de la IVAA. La especificidad baja de la IVAA se debe a la prevalencia alta subyacente de las ETS.
U. de Zimbabwe/ JHPIEGO	La IVAA puede identificar la mayoría de los casos verdaderos de precáncer y cáncer cervicouterino. El número alto de resultados positivos falsos de la IVAA puede generar tasas altas de referencias. La IVAA está al alcance fácilmente, es sostenible y si va acompañada de tratamiento, podría reducir la carga de morbilidad. Aun donde los servicios de citología estén bien establecidos, la IVAA quizá sea eficaz en función de los costos.
Sankaranarayanan R (1996-97)	La IVAA demostró una tasa mayor de detección con respecto a la citología en el caso de displasia moderada o lesiones más graves. La IVAA resultó mucho menos específica que la citología y dio lugar a la referencia de más de un tercio de las mujeres. La IVAA es un procedimiento no invasor que se aplica fácilmente y da resultados inmediatos, lo que permite dar una solución rápida a las mujeres. Es necesario evaluar más la viabilidad de aplicación de la IVAA en el ejercicio usual de la medicina.
Sankaranarayanan R. (1995-97)	La colposcopia inmediata y el tratamiento, mejoran el cumplimiento y disminuyen los costos del tamizaje. Es posible adiestrar a los proveedores paramédicos en la IVAA. El problema principal es una tasa alta de positivos falsos. La cauterización o la crioterapia pueden tener un bajo riesgo de morbilidad; el tratamiento de los falsos positivos puede considerarse como aceptable. La IVAA puede ser útil como complemento para mejorar la sensibilidad de la prueba Papanicolaou.
Megevand E.	La IVAA detecta dos tercios de las lesiones cervicales premalignas de grado alto y previene algunas neoplasias malignas, a un costo bajo. La citología es el mejor método de tamizaje para el cáncer cervicouterino. Cuando no se dispone de otro medio de tamizaje, la IVAA merece considerarse como una opción.
Cecchini S.	La citología tiene una sensibilidad limitada para el CIN II y III. Cuando se combina con la cervicografía hay un mejoramiento limitado, a un costo muy elevado. La cervicoscopia tiene poca especificidad, pero es más sensible que la citología y la cervicografía y más eficaz en función de los costos que la cervicografía.
Slawson D.	La IVAA mejoraba la detección de las enfermedades del cuello uterino en 30%. Debe considerarse el uso de esta técnica segura, sencilla y eficaz junto con el frotis para la prueba de Papanicolaou en mujeres premenopáusicas durante los exámenes regulares de mantenimiento de la salud.
Ottaviano M.	La IVAA es una prueba eficaz, de bajo costo y sencilla que pueden efectuar habitualmente todos los ginecólogos y puede ser un complemento muy útil para la detección temprana del carcinoma del cuello uterino. La colposcopia no es imprescindible. Pero, por otra parte, la colposcopia es esencial para la elección entre un tratamiento ultraconservador o conservador en cada caso de CIN.

CUADRO 11. Conclusiones de los estudios, según los autores

las pruebas con la norma de referencia. Cuando se calcularon la sensibilidad y la especificidad estimadas se supuso que todas las mujeres que no se evaluaron con la norma de referencia eran negativos verdaderos, lo que introdujo un sesgo en los cálculos.

Para medir cuán bien la IVAA distingue los negativos verdaderos de los positivos verdaderos, también se calculó un "puntuación de exactitud" para cada estudio

(cuadro 9). Este puntuación, que combina la sensibilidad y la especificidad para producir una cifra única, intenta facilitar la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Resume la compensación entre, por una parte, la necesidad de sensibilidad alta en una prueba de tamizaje y, por la otra, la necesidad de un nivel suficientemente alto de especificidad.

Preguntas claves de política al considerar la IVAA como una herramienta programática

- ¿Inciden las variaciones en la exactitud de la IVAA por edad en las recomendaciones programáticas actuales en cuanto a la edad en el momento del tamizaje?
- ¿En los entornos donde la prueba de citología convencional ya está usándose, cuándo se justifica la aplicación de la IVAA?
- ¿Debe la IVAA utilizarse para complementar, o para reemplazar, otros métodos de tamizaje?
- ¿Cuál debe ser el intervalo del tamizaje para las mujeres?
- ¿Debe la IVAA incorporarse con el tratamiento, ya sea éste inmediato o diferido?

Cualquier interpretación de las puntuaciones de exactitud mostrados en el cuadro debe reflejar el supuesto de que las mujeres que no se evaluaron con la norma de referencia fueron los negativos verdaderos. Esta suposición dio lugar a las puntuaciones de exactitud infladas para IVAA, para todos los estudios excepto la fase II del estudio efectuado por la Universidad de Zimbabwe/ JHPIEGO, que no sufrió de este sesgo.

A pesar de las dificultades que surgen cuando se intenta comparar los resultados de estudios que tenían diseños muy diferente, es evidente que la IVAA no sólo tiene la sensibilidad para detectar un gran número de casos sino también, en ciertas condiciones, puede ser bastante específica. Es necesario realizar más investigaciones para explorar las condiciones que son necesarias para obtener mejor desempeño en cuanto al equilibrio positivos verdaderos/positivos falsos.

Detección de la displasia moderada o más intensa: IVAA y citología convencional

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios en cuanto a la capacidad de la IVAA y de la prueba Papanicolaou para detectar la CNI II o lesiones más intensas, se muestran en el *cuadro 10*. El cuadro muestra el número de casos histológicamente confirmados detectados por sólo una de las dos pruebas de tamizaje –es decir, los casos confirmados donde un resultado positivo a la

IVAA o a la citología convencional estuvo acompañado de un resultado negativo a la otra prueba. En el estudio de Sankaranarayanan 1995-97, la IVAA pasó por alto solo un caso, mientras que la citología pasó por alto 25 casos, de lesiones intraepiteliales celulares de grado alto (CINII/III y más intensas). Por otro lado, en el estudio de Slawson, la IVAA no detectó 22 casos de CINII/III y más intensas, en comparación con solo cuatro no detectados por la citología convencional. Si la IVAA quisiera usarse como un complemento de la citología convencional, tiene probabilidades de generar un aumento de 10% a 40% en el número de casos detectados. No obstante, en un estudio (Megevand), el uso de la IVAA no agregó un caso más.

Conclusiones de los estudios, según los autores

En sus conclusiones, todos los autores estuvieron de acuerdo en que la IVAA es sensible y mejora la tasa de detección de lesiones precancerosas con respecto a la citología convencional, pero expresaron inquietudes por la elevada tasa de positivos falsos (*cuadro 11*). Sus recomendaciones variaron desde usar la IVAA como una opción al tamizaje por medio de la citología convencional (Denny, Universidad de Zimbabwe/ JHPIEGO, Sankaranarayanan 1996-97, Cecchini) hasta utilizar la IVAA como un complemento a la citología (Sankaranarayanan 1995-97, Megevand, Slawson, Ottaviano).

En general, los diversos autores pusieron de relieve la naturaleza no invasora de la IVAA, así como los pocos recursos requeridos para efectuar esta prueba y lo inmediato de los resultados. A pesar de las variaciones en la prevalencia de lesiones precancerosas entre las poblaciones estudiadas, todos los autores formularon observaciones sobre la baja especificidad de la prueba y, en consecuencia, su bajo valor predictivo positivo. Esto supondría otros costos para diagnósticos o tratamientos de seguimiento innecesarios. Se determinó que la referencia excesiva de positivos falsos había sido de 80% a 90% (Universidad de Zimbabwe/ JHPIEGO y Denny, respectivamente).

Los autores reconocieron que la facilidad de aplicación de la IVAA en el ejercicio de la medicina corriente todavía no se demostró.

Comentarios y preguntas no resueltas

Los estudios examinados comparten la limitación de ser evaluaciones transversales de la exactitud de la IVAA para detectar lesiones cervicales precancerosas. Ninguno de ellos midió la eficacia de la IVAA para prevenir casos

Factores prácticos y asuntos atinentes a la aplicación de la IVAA

Número de proveedores	En la mayoría de los estudios notificados, solo un par de proveedores realizaron todos los exámenes. La exactitud de la IVAA en un contexto de muchos proveedores todavía debe evaluarse.
Tipo de proveedores	En el contexto de investigación, algunos estudios han revelado un buen desempeño de la IVAA con proveedores que no tenían ningún adiestramiento ginecológico anterior. Este desempeño todavía tiene que comprobarse en condiciones de campo con el personal disponible allí.
Adiestramiento de los proveedores	Es necesario efectuar estudios para examinar la validez externa de las diversas estrategias de adiestramiento que se están proponiendo.
Control de calidad	Se necesitan estudios para diseñar y evaluar los métodos de control de calidad de la IVAA.
Luz usada para la visualización	No hay ninguna comparación publicada de los estudios controlados utilizando diferentes opciones de iluminación, ni con respecto a las mejor opciones donde no hay electricidad.
Uso del yodo de Lugol	Hay algunas pruebas de que el uso del yodo de Lugol quizá mejore la exactitud de la IVAA; sin embargo, la posibilidad de aplicarla en la práctica y la exactitud en las condiciones sobre el terreno todavía no se han evaluado.
Uso de los dispositivos de aumento	Es necesario realizar estudios para aclarar y resolver los resultados contradictorios atinentes al uso de los dispositivos de aumento.
Aspectos metodológicos de diseño del estudio	<ul style="list-style-type: none">• Necesidad de aplicar una norma de referencia a la población de estudio (a toda o a una muestra aleatorizada).• Integridad del seguimiento para todas las mujeres sometidas a tamizaje, tanto positivas como negativas.• Necesidad de describir detalladamente las condiciones bajo las cuales se realiza la IVAA: instructores, proveedores, práctica clínica, número de pacientes vistos durante el adiestramiento, número de fotografías, criterios para finalizar satisfactoriamente el adiestramiento, requisitos de readiestramiento, control de calidad.• Evaluación de la eficacia: cómo medir el efecto sobre la morbilidad y la mortalidad.

de cáncer cervicouterino o la muerte. Pueden hacerse cálculos del número de casos prevenidos sobre la base del conocimiento actual de la historia natural de la enfermedad.

Para medir directamente la eficacia de la IVAA en la prevención del cáncer invasor del cuello uterino, se necesitaría un diseño de estudio longitudinal controlado, idealmente un ensayo controlado aleatorizado. Los estudios de este tipo son largos y costosos, dada la cantidad de tiempo requerido para que ocurra un número suficientemente grande de casos de cáncer invasor, necesario para efectuar un cálculo estadísticamente significativo. Otra opción de diseño es la intervención comunitaria, donde una comunidad recibe un tipo de tamizaje y otro tipo se le asigna a una comunidad de control; luego se mide la incidencia de cáncer cervicouterino en cada una de las dos comunidades. Sin embargo, éste es un diseño de estudio menos eficaz que el ensayo clínico y requiere un tamaño de la muestra más grande —pero posiblemente sea más fácil de llevar a la práctica.

Otra limitación compartida por los estudios examinados es que se realizaron en situaciones sumamente

controladas que rara vez, si acaso ocurren, bajo condiciones sobre el terreno. No es posible aplicar directamente los resultados obtenidos, como si pudieran esperarse resultados similares del empleo de la IVAA en el funcionamiento corriente de los servicios de salud. Más bien, estas cifras sirven para conocer cuál sería el efecto máximo que podría esperarse bajo condiciones ideales.

En el contexto de investigación, la IVAA ha demostrado ser por lo menos tan exacta como la prueba de tamizaje más aceptada actualmente, la citología convencional. Sin embargo, antes de que se utilice la exactitud de la prueba IVAA en un entorno controlado para tomar decisiones de política, se requiere una determinación de **la eficacia de la IVAA en los servicios de salud de la vida real**. Tal eficacia estará determinada por la capacidad de IVAA para ayudar a alcanzar la meta del programa de tamizaje, es decir, reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer cervicouterino, mediante la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas. La eficacia también depende de la aceptación de la técnica por los proveedores y la población así como de la manera de introducirla en la práctica de los servicios de salud.

Algunos autores requieren que la IVAA y, en realidad cualquier método nuevo de tamizaje, sea de eficacia comprobada para reducir la incidencia de cáncer cervicouterino y la mortalidad y no solo para detectar lesiones del cuello uterino. El argumento es que una proporción significativa de estas lesiones habría retrocedido sin tratamiento, por consiguiente las nuevas técnicas de tamizaje pueden estar identificando las lesiones que podrían haber permanecido sin detectar, pero que no tendrían consecuencias graves. El mismo requisito no se aplica a la citología convencional, bajo el argumento de que su eficacia ya ha quedado demostrada en diversos países. No obstante, la citología convencional no ha logrado demostrar su eficacia en entornos de bajos recursos.

Cualquier técnica de tamizaje tiene que ser sostenible. En este sentido, se requieren **métodos de control de calidad** que mantengan la exactitud dentro de niveles aceptables. Ninguno de los estudios examinados aquí abordó este tema.

Más allá de su utilidad potencial para la prevención del cáncer cervicouterino, la IVAA ofrece la opción de ser un **método que consiste en ver y tratar**, basado en el principio de que el tamizaje y el tratamiento de la paciente pueden tener lugar durante la misma visita, por lo tanto se mejoran los resultados generales del programa. Algunos estudios han encontrado que el método de ver y tratar, que consta de la prueba IVAA unida a la crioterapia, constituye la estrategia más eficaz en función de los costos de todas las que se evaluaron en esos estudios, a saber: la IVAA, la citología convencional, la prueba del VPH, la citología en líquido⁽⁷⁾. Sin embargo, la validez externa de este resultado todavía no se ha evaluado, es decir, la posibilidad de reproducir los resul-

tados de tamizaje en un entorno de atención primaria en gran escala.

Antes de usar la **IVAA como complemento** de otras pruebas de tamizaje que se emplean actualmente, se requiere otra evaluación de su beneficio agregado en los entornos de la vida real. Uno de estos beneficios quizá sea que la IVAA podría alertar a los proveedores y a las pacientes acerca del riesgo potencial de una lesión del cuello uterino antes de tener los resultados de citología y, por lo tanto, promover el seguimiento. En los entornos de bajos recursos, la prioridad podría asignarse a los esfuerzos de seguimiento dirigidos a estas mujeres. Para responder a estas preguntas, es necesario efectuar una investigación operativa y adoptar estrategias de evaluación de programas.

La decisión en cuanto a los **critérios para determinar los casos positivos con la prueba IVAA** que se aplicarán, repercutirá considerablemente en el número de mujeres referidas para la evaluación o el tratamiento, así como en el número de mujeres diagnosticadas como normales. Es importante alcanzar un equilibrio aceptable entre sub y sobrediagnóstico. Ya que la IVAA es un método sumamente subjetivo, será necesario el monitoreo estricto para mantener ese equilibrio deseado.

Las preguntas claves de política que deben abordarse al considerar la IVAA como una herramienta programática se resumen en el **recuadro de la página 21**. Además, muchas otras dudas en lo referente a los factores que determinan la exactitud de la IVAA siguen sin resolverse, entre ellas las relacionadas con los detalles en cuanto a la aplicación misma de la técnica. (**recuadro en la página opuesta**). También es necesario realizar otras investigaciones en este sentido.

EPÍLOGO

Cuando se estaba terminando de preparar esta publicación, se publicaron los resultados de un nuevo estudio importante por Belinson et al.⁽⁸⁾. Dada la importancia de esta investigación, se destacan a continuación sus características principales.

El estudio se realizó en China y abarcó a 1997 mujeres; los proveedores eran ginecólogos oncólogos. Cada mujer recibió un examen colposcópico seguido de cinco biopsias, cuatro del cuello uterino y una endocervical. Las biopsias se obtuvieron independientemente de los resultados colposcópicos. En consecuencia, en este estudio se hizo indagación completa del estado en cuanto a enfermedad.

Cabe señalar que los autores encontraron que la colposcopia detectó sólo 81% de las lesiones y 100% de cánceres de grado alto, mientras que la IVAA detectó 71% de lesiones de grado alto, pero sólo 67% de los cánceres. La IVAA tenía una especificidad de 74% para la detección de CIN II o de lesiones más graves. El puntaje de exactitud para este estudio fue de 61,1, cifra muy similar a la de 57,2 obtenida en la fase II del estudio de la Universidad de Zimbabwe/ JHPIEGO, y puede reflejar la sensibilidad y la especificidad verdadera de la IVAA cuando la realizan los ginecólogos. Los resultados de desempeño de la IVAA cuando la hacen los proveedores de atención primaria todavía está por confirmarse.

Referencias

1. Ponten J, Adami HO, Bergstrom R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L, Miller AB, Parkin DM, Soren P, Trichopoulos D. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 1995; 60: 1-26.
2. Cronje HS, van Rensburg E, Cooreman BF, Niemand I, Beyer E. Speculoscopia vs. the acetic acid test for cervical neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 69: 249-253.
3. Personal communication with R. Sankaranarayanan.
4. JHPIEGO Corporation. *Alternatives for cervical cancer screening and treatment in low-resource settings*. Workshop proceedings 21-22 May 1997. Gaffikin L, Blumenthal PD, Davis C, Griffey Brechin SJ, eds. Baltimore, MD, USA.
5. Ottaviano M, La Torre P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 139-142.
6. Franco E. Measurement errors in epidemiological studies of human papilloma virus and cervical cancer. In: N Muñoz, FX Bosch, KV Shash and A Meheus, eds. *The epidemiology of cervical cancer and Human Papillomavirus* International Agency for Research on Cancer, Lyons; 1992: 181-197.
7. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA* 2001; 285(24):3107-3115.
8. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 441-444.

GLOSARIO

Ácido acético: para fines de este informe, se trata de una solución diluida de vinagre (3 al 5%) que se aplica al cuello uterino para determinar más fácilmente la presencia de tejido cervical anormal. Al interactuar con las células enfermas, esta solución hace que las lesiones epiteliales se vean blancas.

Biopsia en cono: Procedimiento quirúrgico para extraer una muestra de tejido cervicouterino en forma de cono para efectuar el análisis histopatológico.

Biopsia en sacabocados: método por el cual se extrae una muestra pequeña de tejido para el análisis histológico.

Carcinoma in situ (CIS): [localizado o preinvasor] cambios celulares en el epitelio escamoso estratificado asociados con cáncer invasor, pero que no se extienden a las estructuras adyacentes. En general, el CIS es un precursor reconocible del cáncer invasor de células escamosas.

Cervicografía: una técnica en la cual se obtiene una fotografía del cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético diluido (3 al 5%), usando una cámara especialmente equipada. Una vez reveladas, las fotografías, llamadas cervicografías, son proyectadas como diapositivas e interpretadas por los técnicos en colposcopias especialmente adiestrados.

Cervicoscopia: observación a simple vista del cuello uterino después de la aplicación de una solución de ácido acético al 3-5%. En este informe se designará con la sigla IVAA.

Colposcopia: examen de la vagina y del cuello uterino utilizando un instrumento endoscópico de aumento, el colposcopio, que permite la observación directa y el estudio de las células vaginales y cervicouterinas in vivo, después de la aplicación de una solución de ácido acético. Biopsia en cono: Procedimiento quirúrgico para extraer una muestra de tejido cervicouterino en forma de cono para efectuar el análisis histopatológico. Crioterapia: método de tratamiento ambulatorio que emplea temperaturas sumamente bajas (LIST) para congelar y destruir el tejido anormal.

Crioterapia: método de tratamiento ambulatorio que emplea temperaturas sumamente bajas (LIST) para congelar y destruir el tejido anormal.

Displasia del cuello uterino: anomalía del epitelio cervical. Es uno de varios términos intercambiables utilizado para describir este proceso de enfermedad. Otros términos son neoplasia intraepitelial cervical (CIN) o lesión intraepitelial escamosa (SIL).

Escisión electroquirúrgica por asa (LEEP, por sus siglas en inglés: loop electro-surgical excision procedure):

Un método ambulatorio de biopsia y tratamiento por ablación que se utiliza para eliminar toda la zona de transición mediante un electrodo delgado cargado con corriente alterna de bajo voltaje y alta frecuencia. Se obtiene un espécimen de tejido que en la mayoría de las circunstancias es apropiado para el análisis histológico.

Especificidad: La proporción de los negativos verdaderos que son identificados como negativos.

Estenosis cervical: Estrechamiento del conducto cervical.

Examen macroscópico: Procedimiento de observación del cuello uterino sin ácido acético ni aumento para identificar estadios iniciales del cáncer. También conocido como inspección sin ayuda visual (ISAV).

Inspección sin ayuda visual (ISAV): observación a simple vista, sin ácido acético ni aumento, para detectar anomalías macroscópicas en el cuello uterino. También conocido como examen macroscópico o *downstaging*.

Inspección visual con ácido acético (IVAA): observación a simple vista (sin aumento) del cuello uterino lavado con una solución de ácido acético y agua (ácido acético diluido al 3-5%) para detectar anomalías de sus células.

Quiste de Naboth: quiste lleno de moco que se presenta como una masa blanca pequeña, suave y redondeada que suele observarse en la superficie del cuello uterino. Sin importancia clínica.

Sensibilidad: La proporción de los positivos verdaderos que son identificados como positivos.

Sesgo de verificación: También llamado sesgo de examen, ocurre cuando las posibilidades de que la persona sea remitida a otros servicios, para la prueba de referencia, son diferentes para las mujeres cuyos resultados de la prueba fueron positivos durante el tamizaje y para aquellas cuyos resultados fueron negativos.

Sistema de clasificación de Bethesda: un sistema propuesto en 1988 por el Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU., que utiliza dos grados solamente para notificar afecciones precursoras de cáncer cervicouterino: lesiones intraepiteliales escamosas (bien diferenciadas) de grado bajo (LGSIL), que abarcan la atipia celular y la CIN I; y las lesiones intraepiteliales escamosas de grado alto (HGSIL), que comprenden la CIN II, III y el CIS.

Sistema de clasificación de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino (NCI): introducido en los años sesenta, el sistema de clasificación del Instituto Nacional del Cáncer para presentar los resultados citológicos (prueba de Papanicolaou) califica la gravedad de las lesiones del cuello uterino de tal forma que la displasia cervicouterina leve se clasifica como CIN I; la moderada como CIN II; y la grave como CIN III.

Unión del tejido estratificado y del cilíndrico: punto donde las células cilíndricas se unen a las células escamosas ectocervicales en el cuello uterino. Esta unión está ubicada en el centro de la zona de transición y es sumamente vulnerable a los cambios anormales en las células del cuello uterino.

Valor predictivo negativo: proporción de mujeres que no tienen enfermedad entre las que tuvieron resultados negativos en las pruebas.

Valor predictivo positivo: proporción de mujeres que tienen enfermedad entre aquellas cuyos resultados de las pruebas fueron positivos.

Zona de transición: ubicada en la superficie del cuello uterino, la zona de transición está compuesta de epitelio glandular (cilíndrico) hasta el inicio de la pubertad, cuando es reemplazado gradualmente por epitelio escamoso, similar al recubrimiento de la vagina. El cáncer cervicouterino se origina en general en los bordes de la zona de transición.

ANEXO

Estudios no seleccionados

Belinson J, Qiao Y, Pretorius R, Zhang W, Elson P, Rong SD, Fischer C, Li L, Lorincz A, Wu L, Zahniser D, Pan Q, Biscotti C, Li A, Dawson A, Yang L, Ren S. *Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study*. Presented at the Global Challenge of Cervical Cancer Prevention WHO/EUROGIN Joint Experts Conference, Paris, France, April 5-9, 2000.

Carter SL. Screening tests for cervical abnormalities. *Nurse Pract* 1994; 19(6):28, 31-2.

Chirenje ZM, Chipato T, Kasule J, Rusakaniko S. Visual inspection of the cervix as a primary means of cervical cancer screening: results of a pilot study. *Central African J Med* 1999; 45(2):30-3.

Cronje HS, van Rensburg E, Niemand I, Cooreman BF, Beyer E, Divall P. Screening for cervical neoplasia during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68(1):19-23.

De Vuyst H. *Visual Inspection with Acetic Acid, Alternative Screening Method*. Presented at conference. Presented at the Global Challenge of Cervical Cancer Prevention WHO/EUROGIN Joint Experts Conference, Paris, France, April 5-9, 2000.

Ficsor G, Fuller SK, Jeromin JL, Beyer RD, Janca FC. Enhancing cervical cancer detection using nucleic acid hybridization and acetic acid tests. *Nurse Pract* 1990; 15(7):26, 29-30.

Frisch LE, Milner FH, Ferris DG. Naked-eye inspection of the cervix after acetic acid application may improve the predictive value of negative cytologic screening. *J Fam Pract* 1994; 39(5):457-60.

Londhe M, George SS, Seshadri L. Detection of CIN by naked eye visualization after application of acetic acid. *Indian J Cancer* 1997; 34(2): 88-91.

Tsu V. Indonesian Cancer Foundation Visual Inspection for Cervical Dysplasia: Preliminary Evaluation Studies in Indonesia (1992-1994). In: L Gaffikin et al., eds. *Alternatives for cervical cancer screening and treatment in low-resource settings*. Workshop proceedings, 21-22 May 1997.

Claeys P. Cervical cancer screening of women attending a family planning clinic in Nairobi, Kenya. In: *Alternatives for cervical cancer screening and treatment in low-resource settings*. Workshop proceedings, 21-22 May 1997, L Gaffikin et al., eds.

Theron ES, Asgar J. The acetic acid screening test for cervical intra-epithelial neoplasia. *South African Med J* 1992; 81(7):384-5.

Van Le L, Broekhuizen FF, Janzer-Steele R, Behar M, Samter T. Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 1993; 81(2):293-5.

SEGUNDA PARTE
ARTÍCULOS DE TEXTO COMPLETO

Evaluación de distintos métodos de detección del cáncer cervicouterino en lugares de escasos recursos

Lynette Denny, M. Med.¹

Louise Kuhn, Ph. D.²

Amy Pollack, M. D.³

Helen Wainwright, M. Med.⁴

Thomas C. Wright, Jr., M. D.⁵

1 Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

2 Centro Gertrude H. Sergievsky, Columbia University, New York, New York 10032

3 AVSC International, New York, New York 10016

4 Departamento de Patología, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

5 Departamento de Patología, Columbia University, New York, New York 10032

Los datos contenidos en el presente artículo fueron presentados en la XXX Reunión Anual de la Sociedad de Oncología Ginecológica, realizada en San Francisco (California) del 12 al 15 de marzo de 1999, y en la Reunión Anual de la Sociedad Papanicolaou celebrada en San Francisco el 13 de marzo de 1999.

Apoiado con fondos de la Fundación William Gates, AVSC International, la Asociación del Cáncer de Sudáfrica, el Departamento de Salud Nacional de Sudáfrica y Anglo-American Chairman's Education Trust de Sudáfrica.

Los cervicogramas fueron realizados por National Testing Laboratories, de Fenton (Misuri). Los suministros para las pruebas del ADN del virus del papiloma humano (VPH) fueron proporcionados por Digene Corporation, de Silver Spring (Maryland), y de la introducción de datos se encargó el Consejo de Investigaciones Médicas de Sudáfrica. La prueba del ADN del VPH realizada en la Universidad de Ciudad del Cabo estuvo a cargo de Patricia Papier y Anneli Visser. Los autores desean agradecer a Fred Kostecki, de National Testing Laboratories, su ayuda en la enseñanza de la inspección visual directa y a los Dres. Attila Lorincz y Ralph Richart sus numerosas y útiles sugerencias.

Dirección para solicitar reimpresiones: Thomas C. Wright, Jr., M.D., Department of Pathology, Columbia University, 630 W. 168th St., New York, NY 10032.

Recibido el 30 de noviembre de 1999; revisión recibida el 13 de abril de 2000; aceptado el 13 de abril de 2000.

© 2000 American Cancer Society

Antecedentes: Se necesitan métodos no citológicos de detección del carcinoma cervicouterino y lesiones precursoras en lugares de escasos recursos donde el carcinoma cervicouterino sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Métodos: En Ciudad del Cabo (Sudáfrica), 2.944 mujeres de 35 a 65 años fueron sometidas a una combinación de la prueba de Papanicolaou, la prueba del ADN del virus del papiloma humano (VPH), inspección visual directa tras la aplicación de una solución de ácido acético al 5% y cervicografía. La cervicografía fue considerada principalmente como método para controlar la calidad de la inspección visual directa. Las mujeres en quienes se encontraron lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) o carcinoma con la prueba de Papanicolaou, con resultado positivo de la inspección visual directa (lesión acetoblanca o úlcera o excrecencia cervicouterina), nivel elevado de ADN del VPH de alto riesgo (unidades luminosas relativas [ULR] diez veces mayores que las del testigo positivo) o cervicograma positivo fueron remitidas para una colposcopia y biopsia del cuello uterino.

Resultados: La prueba de Papanicolaou dio positivo en 8,1% de las mujeres sometidas a prueba y permitió detectar 65 (78%) de los casos de enfermedad de gran malignidad (LIE de gran malignidad o carcinoma invasor) confirmada mediante biopsia. La inspección visual directa y la cervicografía dieron positivo en

18,1% y 10,5%, respectivamente, de las mujeres examinadas y permitieron detectar 58 (67%) y 46 (58%) de los casos de enfermedad de gran malignidad, respectivamente. Los resultados de la prueba del ADN del VPH variaron según el valor límite utilizado para definir un resultado positivo. Con el valor límite estándar (ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo), 16,2% de las mujeres examinadas tuvieron resultado positivo para el ADN del VPH de alto riesgo, y lo mismo ocurrió con 63 mujeres que tenían una enfermedad de gran malignidad (73%).

Conclusiones: Con la inspección visual directa y la prueba del ADN del VPH se detectó una cantidad de casos de LIE de gran malignidad (neoplasia intraepitelial cervicouterina grados 2 y 3) y carcinoma invasor similar a la cantidad detectada con la prueba de Papanicolaou. Sin embargo, ambas pruebas dan resultado positivo en una cantidad considerablemente mayor de mujeres sin enfermedades del cuello uterino. Cancer 2000;89:826-33.

© 2000 American Cancer Society.

PALABRAS CLAVE: inspección visual directa, virus del papiloma humano, prueba de Papanicolaou, lesiones intraepiteliales escamosas (LIE), cervicografía, neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC).

Cada año se diagnostican en el mundo alrededor de 450.000 casos nuevos de carcinoma cervicouterino invasor¹. La mayor tasa de incidencia del cáncer cervicouterino se encuentra en los países donde se realizan pocos exámenes citológicos de detección del cáncer cervicouterino o donde no se hacen estos exámenes². En lugares de escasos recursos hay muchas barreras para la implantación de programas de detección del cáncer cervicouterino, entre ellas la necesidad de responder a otros problemas de salud, como las enfermedades transmisibles; servicios de salud poco desarrollados que tienden a centrarse en la atención curativa más que en la preventiva; guerras y conflictos civiles; y el hecho de que las mujeres de los países pobres a menudo no están informadas sobre la necesidad de recibir atención preventiva³. El método tradicional de detección, la citología cervicouterina, presenta una barrera adicional. Los programas de exámenes de detección basados en pruebas citológicas necesitan una infraestructura relativamente compleja, con personal sumamente capacitado, laboratorios bien equipados y sistemas para comunicar los resultados a las mujeres (lo cual suele demorar)⁴.

Debido a los problemas intrínsecos del examen citológico de detección, se está prestando mucha atención a la búsqueda de otros métodos, como la inspección visual directa y la prueba del ADN del virus del papiloma humano (VPH), para la detección del cáncer cervicouterino en lugares de escasos recursos. A fin de evaluar el uso de otros métodos de detección en estos lugares, llevamos a cabo un estudio en un asentamiento precario de las afueras de Ciudad del Cabo, Sudáfrica. Las mujeres de 35 a 65 años que nunca habían sido examinadas fueron sometidas a una combinación de citología convencional, inspección visual directa, prueba del ADN del VPH y cervicografía. En este artículo presentamos una comparación del desempeño de estas cuatro pruebas en la detección de lesiones cervicouterinas intraepiteliales escamosas (LIE) de gran malignidad y carcinoma invasor.

Materiales y métodos

Pacientes

De enero de 1996 a septiembre de 1997 se reclutó a 2.944 mujeres de Khayelitsha, Sudáfrica. Podían participar en el estudio mujeres de 35 a 65 años que nunca hubieran sido sometidas a exámenes de detección del cáncer cervicouterino, que no estuvieran embarazadas y que no se hubieran hecho una histerectomía. El estudio fue aprobado por el Consejo Asesor Institucional de la Universidad Columbia y la Universidad de Ciudad del Cabo.

Exámenes clínicos

Tras una reunión con un instructor en salud comunitaria, se obtuvo un consentimiento fundado por escrito y se administró verbalmente un cuestionario breve. Una hermana enfermera que había sido capacitada para realizar inspecciones visuales directas del cuello uterino, cervicografías y pruebas de Papanicolaou efectuó un examen ginecológico in situ. La capacitación consistió en un curso de cuatro días que abarcó exámenes clínicos prácticos y un extenso análisis de fotografías de cuellos uterinos normales y anormales. Se enseñó a la hermana enfermera a remitir a todas las mujeres con lesiones aceptables o con úlceras o excrecencias cervicouterinas. Ella no intentó clasificar la gravedad de las lesiones.

El examen abarcó los siguientes pasos, en este orden: 1) obtención de frotis para la prueba de Papanicolaou con muestreador Accellon (Med-Scand, Hollywood, Florida); 2) obtención de una muestra para la prueba del ADN del VPH, para lo cual se separó la punta del Accellon y se la colocó en un tubo para muestras de VPH (Digene Corporation, Silver Spring, Maryland) tras la preparación del frotis para la prueba de Papanicolaou; 3) inspección visual directa del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético al 5% con y sin lupa de mano, con un aumento de dos veces y media (Edmund Scientific, Barrington, Nueva Jersey); y 4) fotografía de 35 mm del cuello uterino tras la reaplicación de ácido acético al 5% en el cuello uterino (CervigramTM; National Testing Laboratories, St. Louis, Misuri). Se informó a las mujeres de inmediato sobre los resultados de la inspección visual directa y se les pidió a todas que volvieran al consultorio entre dos y seis días después del examen inicial.

Pruebas de laboratorio

En la Universidad de Ciudad del Cabo se realizaron semanalmente valoraciones de ADN del VPH con captura híbrida I de primera generación (Digene Corporation). Para la prueba del ADN del VPH se siguieron las instrucciones del fabricante, utilizando tubos y sondas para los tipos de VPH de "alto riesgo oncogénico" (o sea, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 y 56). La lectura de las determinaciones del VPH consistió en la razón entre las unidades luminosas relativas (ULR) del ADN del VPH en la muestra y las de un testigo positivo, que se fijaron en 10 pg/ml de ADN del VPH (lo cual corresponde aproximadamente a 100.000 copias del genoma del VPH por prueba). Como la valoración es cuantitativa, utilizamos dos niveles diferentes del ADN del VPH para definir un resultado "positivo". Con el primer valor límite se clasifican como positivas sólo las muestras con un nivel relativamente elevado de ADN del VPH de alto riesgo (ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo o

aproximadamente más de 100 pg/ml de ADN del VPH). Este valor límite se usó para remitir a mujeres a una colposcopia. En el análisis se usó también otro valor límite con el cual se clasifican como "positivas" las muestras con niveles más bajos de ADN del VPH (ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo). El valor límite más bajo es la norma que se usa para las pruebas clínicas en Estados Unidos.

Las mujeres con niveles elevados de ADN del VPH de alto riesgo (ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo) o resultado positivo de la inspección visual directa fueron sometidas a colposcopia in situ cuando volvieron entre dos y seis días después para averiguar el resultado del examen inicial. Las lesiones colposcópicas fueron clasificadas según el Índice Colposcópico de Reid⁵. Se hizo biopsia de las lesiones clasificadas como lesiones de escasa malignidad (puntuación de Reid inferior a 3), mientras que las lesiones clasificadas como importantes (puntuación de Reid superior o igual a 3) fueron extirpadas con el asa electroquirúrgica. En los casos en que no había lesiones visibles se realizó un raspado endocervical. Todas las biopsias, las muestras extirpadas con asa y las muestras obtenidas mediante legrado endocervical fueron evaluadas en la Universidad Columbia, de Nueva York, por patólogos que no disponían de información sobre las pruebas de detección clínica. Para presentar los resultados histológicos se usó una terminología de LIE de dos niveles: la LIE de escasa malignidad equivalía a la neoplasia intraepitelial cervicouterina grado 1 (NIC 1) y la LIE de gran malignidad equivalía a la NIC grados 2 y 3, combinados⁶.

Las pruebas de Papanicolaou fueron evaluadas en el Laboratorio de Citopatología de la Universidad de Ciudad del Cabo utilizando la terminología del sistema de Bethesda, y los resultados estuvieron disponibles dentro de las dos semanas siguientes a la realización de la prueba de Papanicolaou⁷. Las mujeres con diagnóstico citológico de LIE de escasa malignidad, LIE de gran malignidad o carcinoma, que aún no se habían hecho una colposcopia por tener resultado positivo en la inspección visual directa o por haber sido localizadas en la prueba del VPH, cuando se conocieron los resultados de la prueba de Papanicolaou fueron remitidas para una colposcopia. Las mujeres con diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de importancia indeterminada (CEAII) no fueron remitidas para colposcopia si los resultados de las otras pruebas de detección eran negativos.

Los cervicogramas fueron evaluados en National Testing Laboratories (St. Louis, Misuri), y los resultados fueron presentados con la terminología estándar de la compañía. Las mujeres cuyo cervicograma justificaba una colposcopia o que tenían LIE de escasa malignidad, LIE de gran malignidad o carcinoma fueron remitidas

para una colposcopia. Los resultados estuvieron listos entre ocho y doce semanas después del cervicograma. Cabe destacar que, en este estudio, la cervicografía se usó principalmente para controlar la calidad de la inspección visual directa. Por lo tanto, no se trató de obtener con rapidez los resultados de los cervicogramas, que fueron enviados por correo a Estados Unidos en lotes para su evaluación. Con este método, una gran cantidad de cervicogramas fueron clasificados como técnicamente defectuosos debido a que el laboratorio no tenía la posibilidad de hacer llegar sus observaciones al consultorio clínico.

Análisis estadístico

A fin de considerar a las pacientes que se pierden durante el seguimiento, se calculó la prevalencia de enfermedades del cuello uterino del siguiente modo: se multiplicó la proporción de mujeres con LIE de escasa malignidad, LIE de gran malignidad y carcinoma confirmado histológicamente, entre las que se sometieron a colposcopia, por la proporción de mujeres con resultado positivo en una o más pruebas de detección. Este ajuste parte del supuesto de que la prevalencia de enfermedades en las mujeres con resultado positivo en una o más pruebas de detección, perdidas durante el seguimiento, no difiere de la prevalencia en las mujeres que se realizan colposcopia.

Para comparar el desempeño de las pruebas, primero calculamos la capacidad de cada una para detectar todos los casos de enfermedad (por ejemplo, LIE de gran malignidad o carcinoma invasor confirmado histológicamente) que podían pesquisarse utilizando las cuatro pruebas de detección combinadas (o sea, la razón entre el número de mujeres con una enfermedad y resultado positivo en las pruebas y el total de mujeres en quienes se diagnosticó una enfermedad). Este cálculo equivale aproximadamente a la sensibilidad, pero no requiere la aplicación de la prueba de referencia a todas las mujeres examinadas. Después calculamos la capacidad de cada prueba para detectar correctamente a las mujeres sin enfermedad como la razón entre el número de mujeres sin enfermedad y con resultado negativo en las pruebas y el total de mujeres sin enfermedad. Este cálculo equivale aproximadamente a la especificidad, pero no requiere la aplicación de la prueba de referencia a las mujeres con resultado negativo en la prueba de detección. Se consideró que las mujeres no tenían una enfermedad al descartar las LIE de escasa malignidad, las LIE de gran malignidad y el carcinoma cervicouterino invasor en la muestra histológica después de la colposcopia, entre las mujeres con resultado positivo en una o más pruebas de detección o sin resultado positivo en ninguna de las cuatro pruebas de detección. Aunque los dos cálculos descritos tal vez no representen la sensibili-

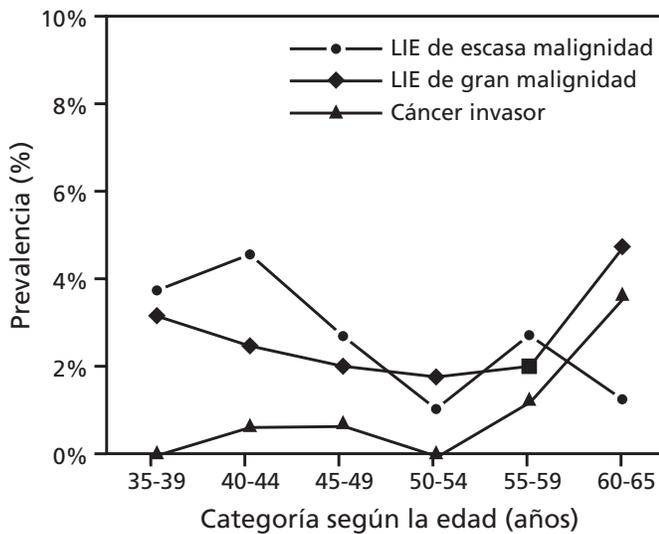


FIGURA 1. Prevalencia de lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de escasa malignidad (neoplasia intraepitelial cervicouterina [NIC] grado 1), LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) y carcinomas confirmados histológicamente, según la edad, hecho el ajuste correspondiente a la pérdida de pacientes durante el seguimiento.

dad y especificidad verdaderas de forma directa, porque es posible que con las cuatro pruebas de detección se hayan pasado por alto algunas enfermedades, se pueden usar para comparar el desempeño de estas pruebas. Concretamente, se puede calcular la razón de la sensibilidad verdadera (tasa de positivos verdaderos) de una prueba con la razón de las otras y aplicarle la prueba de McNemar^{8,9}. Asimismo, se puede comparar y someter a prueba la razón de las tasas de positivos falsos (especificidad de 1) de ambas pruebas.

A fin de calcular la proporción de mujeres sometidas a examen de detección que tendrían resultado positivo y enfermedad, se extrapoló el desempeño de las cuatro pruebas de detección y se multiplicó el valor predictivo positivo de cada prueba por la prevalencia de resultados positivos de la prueba en todas las mujeres examinadas. Para calcular el tratamiento excesivo asociado a cada prueba de detección, se extrapoló el desempeño de las cuatro pruebas y se multiplicó la proporción de mujeres con resultado positivo en la prueba –pero en quienes no se encontró enfermedad con el muestreo histológico tras la colposcopia– por la prevalencia de resultados positivos en la prueba en todas las mujeres sometidas a examen de detección.

Resultados

Características demográficas de la población estudiada

La edad promedio de las 2.944 mujeres que participaron en el estudio era 39 años, y el 16% de las mujeres tenían 50 años o más. La mayoría de las mujeres (63%) vivían en chozas construidas por ellas mismas en lugares con servicios básicos de abastecimiento de agua y saneamiento, y el 19% vivían en terrenos baldíos sin servicios básicos. Pocas (4%) habían terminado la escuela secundaria, y un porcentaje considerable (14%) no había ido a la escuela. El promedio de embarazos era 3,5, y el promedio del número de partos, 3,5. La edad promedio en el momento del primer embarazo era 19,5 años. Solo un 17% de las mujeres dijeron que habían tenido relaciones sexuales antes de los 16 años, y el promedio del número de compañeros sexuales durante toda la vida era 1,5. Solo el 23% de las mujeres dijeron no haber tenido relaciones sexuales durante el mes anterior al examen.

Prevalencia de enfermedades del cuello uterino

Se detectaron anomalías con una o más de las cuatro pruebas de detección en 842 de las 2.944 mujeres examinadas (29%). De estas, 760 (90%) se sometieron a colposcopia y a una biopsia de las anomalías del cuello uterino detectadas mediante colposcopia. Se encontraron 12 casos de carcinoma cervicouterino invasor, 74 de LIE de gran malignidad (NIC grado 2 ó 3) y 95 de LIE de escasa malignidad (NIC grado 1). La prevalencia de carcinoma cervicouterino invasor confirmado mediante biopsia fue de 0,5%; la de LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3), 2,8%; y la de LIE de escasa malignidad (NIC grado 1), 3,6%, después de efectuar el ajuste correspondiente para tener en cuenta la pérdida de mujeres durante el seguimiento. 2 de los tumores detectados durante el estudio eran de estadio IA, 3 de estadio IB, 3 de estadio IIB, 3 de estadio IIIB y 1 de estadio IVA según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). La prevalencia de LIE de gran malignidad y de escasa malignidad confirmada mediante biopsia no difirió mucho según la edad, pero la prevalencia de carcinoma invasor fue mucho mayor en las mujeres de mayor edad (Figura 1).

Detección de LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) y carcinoma

En una gran proporción de mujeres (18%) se encontraron anomalías con la inspección visual directa tras la aplicación de una solución de ácido acético al 5% (cuadro 1). De las 12 mujeres con carcinoma invasor y 74

Prueba de detección	Resultado de la prueba de detección	Número de mujeres (%) con diagnóstico histológico entre las que se sometieron a colposcopia					
		Número de mujeres (%) ^a	Número de mujeres con colposcopia (%)	Sin enfermedad	LIE de escasa malignidad	LIE de gran malignidad	Carcinoma invasor
Citología	Dentro de límites normales	2478 (84,8)	505 (20,4)	455 (90,1)	34 (6,7)	16 (3,2)	0 (0,0)
	CEAll	206 (7,0)	43 (20,91)	34 (79,1)	7 (16,3)	2 (4,7)	0 (0,0)
	LIE de escasa malignidad	155 (5,3)	128 (82,6)	64 (50,0)	43 (33,6)	20 (15,6)	1 (0,8)
	LIE de gran malignidad	80 (2,7)	73 (91,3)	21 (28,8)	11 (15,1)	35 (47,9)	6 (8,2)
	Carcinoma invasor	3 (0,1)	3 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100)
Inspección visual directa	Negativa	2410 (81,9)	250 (10,4)	174 (69,6)	48 (10,2)	25 (10,0)	3 (1,2)
	Positiva	534 (18,1)	510 (95,5)	405 (79,4)	47 (9,2)	49 (9,6)	9 (1,8)
Prueba del ADN del VPH (ULR en comparación con las del testigo positivo)	< 1	2467 (83,8)	492 (19,9)	436 (88,6)	33 (6,7)	21 (4,3)	2 (0,4)
	1-10	296 (10,1)	97 (32,8)	59 (60,8)	18 (18,6)	15 (15,5)	5 (5,2)
	> 10	180 (6,1)	171 (95,0)	84 (49,1)	44 (25,7)	38 (22,2)	3 (2,9)
Cervicografía	Negativa	2279 (87,3)	427 (18,7)	346 (81,0)	49 (11,5)	30	2 (0,5)
	Atípica	56 (2,1)	28 (50)	24 (85,7)	3 (10,7)	1 (3,6)	0 (0,0)
	Se justifica una colposcopia	35 (1,3)	29 (82,9)	21 (72,4)	2 (6,9)	6 (20,7)	0 (0,0)
	LIE de escasa malignidad	203 (7,8)	173 (85,2)	124 (71,7)	26 (15,0)	23 (13,3)	0 (0,0)
	LIE de gran malignidad	29 (1,1)	28 (96,6)	8 (28,6)	10 (35,7)	9 (32,1)	1 (3,6)
	Carcinoma invasor	9 (0,3)	9 (100)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (77,8)

LIE: lesión intraepitelial escamosa; CEAll: células escamosas atípicas de importancia indeterminada; VPH: virus del papiloma humano; ULR: unidades luminosas relativas.
a Las columnas no suman 2.944 porque la prueba de Papanicolaou de 22 mujeres fue insatisfactoria, faltaban los resultados de la prueba del ADN del virus del papiloma humano de una mujer y el cervicograma de 333 mujeres era técnicamente defectuoso o faltaba.

CUADRO 1. Resultados de las pruebas de detección de 2.944 mujeres y diagnóstico histológico de las mujeres sometidas a colposcopia

con LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) confirmados mediante biopsia, con la inspección visual directa se detectaron correctamente nueve de los 12 carcinomas (75%) y 47 de las 74 LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) (64%). La adición de un dispositivo de aumento a la inspección visual directa no mejoró la detección de LIE de gran malignidad o carcinoma. Con un aumento de dos veces y media no se detectaron lesiones acetoblanas que no se hubieran detectado a simple vista.

De los 2.944 frotis obtenidos para la prueba de Papanicolaou, 2.922 (99%) fueron clasificados como "satisfactorios para evaluación". La tasa general de anomalías, entre ellas CEAll, LIE y carcinoma invasor, fue de 17%. Se diagnosticó LIE o carcinoma en el 8,1% de las pruebas de Papanicolaou. Este fue el valor límite utilizado en este estudio para remitir mujeres a colposcopia. El resultado de la prueba de Papanicolaou fue LIE o carcinoma invasor en 10 de las 12 mujeres con carcinoma invasor (83%) y en 55 de las 74 mujeres con LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) confirmada mediante biopsia (74%). En el caso de 2 mujeres con carcinoma y 1 con LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) confirmada mediante biopsia, la prueba de Papanicolaou fue insatisfactoria.

Con la valoración de ADN del VPH con captura híbrida I, en 476 (16%) de las mujeres sometidas a exámenes

de detección se encontró ADN del VPH de alto riesgo. De estas mujeres, 180 tenían una carga viral relativamente alta en el ADN del VPH (ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo). Se encontró ADN del VPH de alto riesgo en 10 (83%) o cinco (42%) de las 12 mujeres con carcinoma cervicouterino invasor y 53 (72%) ó 38 (51%) de las mujeres con LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) confirmada mediante biopsia en el valor límite estándar (ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo) y valor límite alto (ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo), respectivamente (cuadro 1).

En 333 de los exámenes (11%) faltaban los resultados de los cervicogramas debido a dificultades con la cámara o a que los cervicogramas fueron clasificados como técnicamente defectuosos. De los 2.611 cervicogramas satisfactorios para evaluación, 2.279 (87%) fueron clasificados como negativos, 56 (2%) como atípicos pero no suficientemente anómalos como para que se justificara una colposcopia, y 276 (11%) como suficientemente anómalos como para que se justificara la remisión para colposcopia. Con la cervicografía se detectaron 8 de los 12 carcinomas (67%) y 38 de los 74 casos de LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) confirmados histológicamente (51%) (cuadro 1). En 2 de las 12 mujeres con carcinoma cervicouterino invasor, el cervicograma faltaba o era técnica-

mente defectuoso, y en dos el cervicograma se situaba dentro de los límites normales. Asimismo, 5 de las 74 mujeres con LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) confirmada mediante biopsia tenían un cervicograma técnicamente defectuoso y 30 tenían un cervicograma situado dentro de los límites normales (*cuadro 1*).

Comparación del desempeño general de las cuatro pruebas

Una forma de comparar el desempeño de las cuatro pruebas consiste en comparar el porcentaje de mujeres con resultado anormal en las pruebas en quienes, mediante col-

poscopia, se encontró una LIE de gran malignidad o carcinoma cervicouterino invasor confirmado mediante biopsia. Un corolario de ello consiste en comparar el porcentaje de mujeres con resultado negativo en una de las pruebas en quienes no se encontraron indicios de enfermedades del cuello uterino en el examen de detección con las otras tres pruebas y/o una colposcopia si una de las otras tres pruebas daba resultado anormal. Sobre la base de estos dos parámetros, la citología fue la prueba con el mejor desempeño. Alrededor del 78% de las mujeres cuya prueba de Papanicolaou reveló una LIE o carcinoma cervicouterino invasor tenían LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) o carcinoma cervicouterino invasor confirmado mediante biopsia. En el 97%, aproximadamente, de las mujeres cuya prueba de Papanicolaou se clasificaba dentro de los límites normales o reveló la presencia de CEAll, no se encontraron indicios de enfermedades del cuello uterino sobre la base de los resultados de las otras tres pruebas de detección y/o la colposcopia (*cuadro 2*). Pese a esta estimación ligeramente mayor, la sensibilidad de la inspección visual directa y de la prueba del ADN del VPH con un valor límite bajo (ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo) para detectar LIE de gran malignidad o carcinoma se situó en la misma gama que la sensibilidad de la citología (razón de sensibilidad entre la inspección visual directa y la citología: 0,85, $P = 0,16$; y relación de

Prueba de detección	Número (%) de mujeres con resultado positivo y enfermedad de gran malignidad ^a	Número (%) de mujeres con resultado negativo y sin enfermedad ^b
Citología ^c	63 (78,3)	2.755 (96,8)
Inspección visual directa	58 (67,4)	2.279 (84,91)
ADN del VPH (valor límite bajo: ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo)	63 (73,3)	2.354 (87,8)
ADN del VPH (valor límite alto: ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo)	43 (50,0)	2.596 (96,9)
Cervicografía ^d	46 (58,2)	2.210 (93,4)

VPH virus del papiloma humano; ULR: unidades luminosas relativas.

a Lesión intraepitelial escamosa de gran malignidad ($n = 74$) o carcinoma invasor ($n = 12$) confirmados histológicamente. En tres de estas mujeres, los resultados citológicos fueron insatisfactorios, y de siete faltaban los resultados del cervicograma, de modo que fueron excluidas de los denominadores para estas pruebas.

b Se consideraba que las mujeres no tenían enfermedad si tras la colposcopia se descartaba una lesión intraepitelial escamosa o carcinoma de gran malignidad ($n = 579$) o si ninguna de las cuatro pruebas de detección daba resultado positivo ($n = 2.102$). Para 19 mujeres, los resultados citológicos fueron insatisfactorios, en un caso faltaban los resultados de la prueba del ADN del virus del papiloma humano y a 316 les faltaban los resultados del cervicograma, de modo que fueron excluidas de los denominadores para estas pruebas.

c Los diagnósticos citológicos de lesión intraepitelial escamosa (LIE) de escasa malignidad, LIE de gran malignidad o carcinoma fueron clasificados como resultado positivo; "células escamosas atípicas de importancia indeterminada" y "dentro de los límites normales" fueron clasificados como resultado negativo.

d Los diagnósticos mediante cervicografía de lesión intraepitelial escamosa (LIE) de escasa malignidad, LIE de gran malignidad, carcinoma o P0 fueron clasificados como resultado positivo; los cervicogramas atípicos y negativos fueron clasificados como resultado negativo.

CUADRO 2. Detección de enfermedades del cuello uterino de gran malignidad y tasa de positividad en las pruebas de las mujeres sin indicios de enfermedad

sensibilidad entre la prueba del ADN del VPH con un valor límite bajo y la citología: 0,95, $P = 0,60$). Sin embargo, la sensibilidad de la prueba del ADN del VPH con un valor límite alto (ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo), así como la de la cervicografía, fue mucho menor que la sensibilidad de la citología (razón de sensibilidad entre la prueba del ADN del VPH con un valor límite alto y la citología: 0,66, $P < 0,001$; y razón de sensibilidad entre la cervicografía y la citología: 0,73, $P = 0,005$). La inspección visual directa, la prueba del ADN del VPH con un valor límite bajo y la cervicografía presentaron tasas mucho mayores de positivos falsos que la citología (o sea, su especificidad era menor) (razón entre las tasas de positivos falsos de la inspección visual directa y las tasas correspondientes a la citología: 4,7; entre la prueba del ADN del VPH con un valor límite bajo y la citología, 3,8; y entre la cervicografía y la citología, 1,9; $P < 0,001$ para todas las comparaciones). La especificidad de la prueba del ADN del VPH con un valor límite alto no fue muy diferente que la especificidad de la citología (razón de tasas de positivos falsos: 0,98; $P = 0,92$).

La inspección visual directa y la prueba del ADN del VPH con el valor límite estándar (ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo) fueron similares a la citología con respecto de su capacidad para detectar LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) o carcinoma

cervicouterino invasor. La cervicografía y la prueba del ADN del VPH con un valor límite alto (ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo) presentaron una capacidad de detección menor (cuadro 2). Sin embargo, tanto la cervicografía como la prueba del ADN del VPH con el valor límite alto (ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo) clasificaron como mujeres con resultado negativo a menos mujeres sin indicios de enfermedades del cuello uterino que las demás pruebas (cuadro 2).

Consecuencias del uso de pruebas de detección sin colposcopia

Para los lugares de escasos recursos, donde faltan colposcopistas debidamente capacitados e instalaciones para realizar colposcopias, se ha propuesto que las decisiones relativas al tratamiento se basen únicamente en el resultado positivo de una prueba de detección⁴. Si se administra tratamiento tras la obtención de resultado positivo en una prueba de detección sin realizar colposcopia, las LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) y el carcinoma se identificarán correctamente y se tratarán en una proporción similar (aproximadamente 2%) de las mujeres sometidas a examen de detección cuando se use cualquiera de las cuatro pruebas de detección (cuadro 3). Sin embargo, el tratamiento excesivo de mujeres sin enfermedades del cuello uterino sería más generalizado con la inspección visual directa y la prueba del ADN del VPH con el valor límite estándar (ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo). Por ejemplo, si las mujeres con resultado positivo de la inspección visual directa recibieran tratamiento sin someterse a una colposcopia, se trataría al 18% de las mujeres examinadas, 79% de las cuales no tendrían una enfermedad (cuadro 3). En cambio, si la decisión con respecto a quiénes deben recibir tratamiento se basara en el resultado positivo del examen citológico, sin realizar colposcopia, se trataría al 8% de las mujeres examinadas, y menos de la mitad de ellas (42%) no tendrían una enfermedad. La prueba del ADN del VPH con el valor límite estándar (ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo) tiene un desempeño similar al de la inspección visual directa (el 72% de las mujeres con resultado positivo en la prueba del ADN del VPH no tienen una enfermedad), pero con umbrales altos (ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo) la prueba del ADN del VPH tiene un desempeño similar al de la citología (solo un 49% de las mujeres con resultado positivo en la prueba del ADN del VPH no tienen una enfermedad) (cuadro 3).

Análisis

El propósito de este estudio era comparar la eficacia de distintas alternativas frente al examen citológico para detectar LIE de gran malignidad y carcinoma cervicouterino invasor en lugares de escasos recursos. El estudio fue realizado en Khayelitsha, un gran asentamiento precario periurbano situado a 20 kilómetros de Ciudad del Cabo, característico de muchos lugares de escasos recursos de África. Khayelitsha tiene entre 350.000 y 500.000 habitantes, muchos de ellos inmigrantes recientes de zonas rurales que viven en barrios precarios sin centros sanitarios y que hasta hace poco disponían de servicios de salud mínimos.

Con la inspección visual directa y la valoración de ADN del VPH con captura híbrida I (Digene Corporation) con el valor límite estándar, se detectaron cantidades de LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) y carcinoma cervicouterino invasor similares a las detectadas con el examen citológico convencional. Sin embargo, con ambos métodos muchas más mujeres sin indicios de enfermedad del cuello uterino fueron clasificadas como mujeres con resultado positivo que con la citología. Con la cervicografía se detectó una cantidad mucho menor de casos de LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) o carcinoma cervicouterino invasor que con citología, inspección visual directa o la prueba del ADN del VPH con el valor límite bajo (ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo).

Recientemente, los métodos visuales de detección han recibido mucha atención como alternativa frente al examen citológico en lugares de escasos recursos¹⁰⁻¹³, puesto que requieren menos infraestructura y son menos costosos que los exámenes citológicos al no necesitar laboratorios de citología y al no traer aparejados los costos concomitantes de capacitación y control de calidad. Con métodos visuales, el resultado se conoce de inmediato, lo cual es preferible en lugares donde los medios de transporte son mínimos, donde es difícil localizar a las mujeres que tienen resultados anormales en las pruebas o donde las mujeres deben recorrer una larga distancia hasta los centros de salud.

En estudios recientes en los que se incorporó el enjuague con ácido acético, se observó sistemáticamente que la sensibilidad de la inspección visual directa era equivalente a la de la citología para detectar LIE de gran malignidad o carcinoma cervicouterino invasor^{10-12,14}. Por ejemplo, en un estudio realizado hace poco en la India, se examinó a 3.000 mujeres con citología e inspección visual directa tras la aplicación de ácido acético¹². Con la inspección visual directa se detectaron el 90% de los casos de LIE de gran malignidad o carcinoma cervicouterino invasor. En otro estudio de estructura similar realizado en un centro de atención primaria de

	Mujeres sometidas a exámenes de detección (%)			
	Total con tratamiento	Tratamiento correcto		Tratamiento Sin enfermedad ^b
		LIE de gran malignidad o carcinoma ^a	Excesivo LIE de escasa malignidad ^a	
Citología	8,1	2,6	2,1	3,4
Inspección visual directa	18,1	2,1	1,7	14,4
ADN del VPH (valor límite estándar: ULR menos de 10 veces mayores que las del testigo positivo)	16,2	2,3	2,22	11,7
ADN del VPH (valor límite alto: ULR más de 10 veces mayores que las del testigo positivo)	6,1	1,5	1,5	3,0
Cervicografía	10,3	2,0	1,7	6,8

LIE: lesión intraepitelial escamosa; VPH: virus del papiloma humano; ULR: unidades luminosas relativas.

a Proporción con lesión intraepitelial escamosa de cualquier grado de malignidad o carcinoma entre las mujeres con resultado positivo de la prueba que se sometieron a colposcopia, multiplicada por la proporción de mujeres que tuvieron resultado positivo en la prueba de detección.

b Proporción sin signos histológicos de lesiones intraepiteliales escamosas de cualquier grado de malignidad o carcinoma entre las mujeres con resultado positivo de la prueba que se sometieron a colposcopia, multiplicada por la proporción de mujeres que tuvieron resultado positivo en la prueba de detección.

CUADRO 3. Proporción de mujeres examinadas que recibirían tratamiento correcto o tratamiento excesivo para cada prueba de detección sin colposcopia

Zimbabwe, la inspección visual directa tuvo una sensibilidad del 77% para las LIE de gran malignidad y el carcinoma, mientras que la sensibilidad de la citología cervicouterina fue del 44%¹⁰. Los resultados que obtuvimos en Khayelitsha confirman estas conclusiones y las extienden al demostrar que el uso de un instrumento de poco aumento (dos veces y media) no aumenta la sensibilidad de la inspección visual directa. Que nosotros sepamos, con un aumento de dos veces y media no se detectó ni un caso de LIE de gran malignidad o carcinoma cervicouterino invasor que la hermana enfermera no hubiera detectado también a simple vista. Sin embargo, cabe señalar que, en el presente estudio, no se tomaron medidas para controlar los sesgos de la hermana enfermera que realizó el examen visual de detección. Según los resultados de estos estudios en conjunto, la sensibilidad de la inspección visual directa parece ser suficiente como para que pueda usarse como examen de detección en lugares de escasos recursos.

Que nosotros sepamos, los datos disponibles sobre el uso de la prueba del ADN del VPH como examen de detección son relativamente escasos. En un estudio realizado en el Reino Unido con 1.985 mujeres que fueron sometidas a examen citológico y a una prueba de la reacción en cadena de la polimerasa para el ADN del VPH de alto riesgo, Cuzick et al. informaron que la sensibilidad de la prueba del ADN del VPH para detectar LIE de gran malignidad o carcinoma cervicouterino invasor era del 78%, cifra más alta que la de la citología¹⁵. Asimismo, Sherman et al. informaron que, en una cohorte de casi 10.000 mujeres costarricenses, 78% de las mujeres con LIE de gran malignidad o carcinoma cervicouterino invasor detectados con citología o cervicografía tuvieron resultado positivo para el ADN del VPH de alto riesgo en la valoración con captura híbrida I (Digene Corporation)¹⁶. La conclusión actual de que con la prueba del ADN del VPH

para tipos de VPH de alto riesgo se detecta un número elevado de casos de LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) y carcinoma cervicouterino invasor, equivalente al que se detecta con citología, confirma la eficacia de la prueba del ADN del VPH como método para detectar enfermedades del cuello uterino.

De acuerdo con los protocolos convencionales de los exámenes de detección de uso difundido en Estados Unidos y Europa occidental, las mujeres que tienen resultado positivo en una prueba de detección son remitidas a un examen colposcópico. Sin embargo, la colposcopia es un procedimiento relativamente costoso y los servicios de colposcopia a menudo son limitados en lugares de escasos recursos. Por consiguiente, las mujeres sin enfermedades importantes del cuello uterino, clasificadas como pacientes con resultado positivo en la prueba de detección, son tantas como los casos de LIE de gran malignidad (NIC grados 2 y 3) y carcinoma cervicouterino invasor encontrados mediante un examen de detección. En el presente estudio, observamos que tanto la prueba del ADN del VPH como la inspección visual directa clasifican a una cantidad considerable de mujeres que no tienen una enfermedad de gran malignidad como pacientes con resultado positivo en la prueba. Con la prueba del ADN del VPH, en una de cada seis mujeres examinadas (17%) se detecta ADN del VPH de alto riesgo con el valor límite estándar, y solo 14% de estas mujeres que presentan ADN del VPH tienen una lesión cervicouterina de gran malignidad. Se obtuvieron resultados muy similares con la inspección visual directa. Por lo tanto, si se usara la inspección visual directa o la prueba del ADN del VPH para detectar enfermedades del cuello uterino en Khayelitsha, los servicios de colposcopia se verían abrumados rápidamente. La explicación más probable de la baja especificidad, tanto de la prueba del ADN del VPH como de la inspección visual directa

en el presente estudio, es la alta prevalencia subyacente de enfermedades de transmisión sexual en este grupo. Aunque en el presente estudio no se obtuvo información sobre enfermedades de transmisión sexual, en una encuesta posterior encontramos una prevalencia muy alta en las mujeres de Khayelitsha de esta edad, con una tasa de seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de alrededor del 8%, *Trichomonas vaginalis* en 25% de las mujeres y *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* en 9%. Las infecciones cervicovaginales graves dificultan mucho la inspección visual directa y tenemos la impresión de que muchos de los resultados positivos falsos de la inspección visual directa pueden atribuirse a úlceras e inflamación cervicouterinas asociadas a la infección.

Se han propuesto varios métodos para abordar el problema de la baja especificidad de la inspección visual directa y la prueba del ADN del VPH. Con uno de ellos, del cual elaboramos un modelo hace poco con datos del estudio de Khayelitsha, se usan dos pruebas de detección sucesivas, y la segunda se hace solo si la primera da resultado positivo (datos inéditos). Este examen de detección de dos etapas tiene una especificidad considerablemente mayor, pero el aumento de la especificidad está acompañado de una disminución de la sensibilidad. El otro método consiste en hacer caso omiso de la baja especificidad de las pruebas del ADN y simplemente tratar a todas las mujeres con resultado positivo en la prueba de detección¹⁷. Los promotores de este método señalan que es improbable que dentro de poco tiempo se disponga de servicios de citología y colposcopia en muchos lugares de escasos recursos y que el cáncer cervicouterino invasor constituye un grave problema de salud para las mujeres que es necesario abordar de inmediato. Además, el tratamiento ambulatorio con modalidades tales como criocirugía es fácil de administrar, es relativamente económico y presenta una tasa baja de complicaciones. Aunque la combinación de la inspección visual directa o la prueba del ADN del VPH con el tratamiento inmediato de las mujeres con resultado positivo en el examen de detección tiene ventajas obvias, se necesitan estudios en gran escala de la inocuidad y eficacia para evaluar cuidadosamente las repercusiones médicas y programáticas del tratamiento excesivo de una gran cantidad de mujeres que no tienen enfermedades del cuello uterino y la eficacia de tratamientos ambulatorios administrados por médicos clínicos de nivel medio, sin la aplicación de la colposcopia en lugares de escasos recursos. Asimismo, para determinar la eficacia comparativa en función del costo de las diferentes pruebas y métodos de detección en la reducción de la mortalidad por carcinoma cervicouterino invasor en lugares de escasos recursos, hay que elaborar modelos formales de eficacia en función del costo basados en los costos de cada país.

Referencias

1. World Health Organization. Selected aspects of reproductive ill health: 1990=1995. Available from URL: <http://www/who.int/rht/rhtdimensions.htm> (accessed November 1, 1999).
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54(4):594-606.
3. Howson CP, Harrison PF, Hotra D, Law M. The context of mortality and morbidity. In: Howson CP, Harrison PF, Hotra D, Law. Editors. In her lifetime: female morbidity and mortality in Sub-Saharan Africa. Washington. D.C: National Academy Press, 1996:25-53.
4. Miller AB. Cervical cancer screening programmes: managerial guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
5. Reid R. Colposcopy of cervical preinvasive neoplasia. In: Singer A, editor. Premalignant lesions of the lower genital tract. Volume 2. New York: Elsevier, 1990:87-116.
6. Wright TC, Ferenczy AF, Kurman RJ. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th. Edition. New York: Springer Verlag. 1994:229-78.
7. Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda Workshop. *Hum Pathol* 1992;23(7):719-21.
8. Schatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B. Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees. *Am J Epidemiol* 1987;125:672-8.
9. Chock C, Lrwig L, Berry G, Glasziou P. Comparing dichotomous screening tests when individuals negative on both tests are not verified. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1211-7.
10. Zimbabwe Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary care setting. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. *Lancet* 1999;353(9156):869-73.
11. Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, Sreedevi Amma N, Parkin DM, Nair MK. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors (letter) *Int J Cancer* 1999;80(1):161-3.
12. Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T, Dhakad N, Shyamalakumary B, Amma NS, et al. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer* 1998;83(10):2150-6.
13. Kmietowicz Z. Vinegar and visual inspection used to detect cervical cancer. *MMJ* 1999; 318(7186):757.
14. Megevand E, Denny L, Dehaeck K, Soeters R, Bloch B. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstet Gynecol* 1996;88(3):383-6.
15. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995; 345:1533-6.
16. Sherman ME, Mendoza M, Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, et al. Performance of liquid-based, thin layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol* 1998;11:837-43.
17. Sanghvi H. Treatment experiences in low resource settings. In Abwao S, Greene P, Sanghvi H, Tsu V, Winkler JL, editors. Prevention and control of cervical cancer in the east and southern Africa region. 1998.

La inspección visual con ácido acético en el examen de detección del cáncer cervicouterino: cualidades de la prueba en un entorno de atención primaria

Universidad de Zimbabwe/
Proyecto de Cáncer
Cervicouterino de JHPIEGO

Comité de Redacción: L. Gaffikin,
P. D. Blumenthal, J. McGrath, Z.
M. Chirenje

Estructura del estudio: L. Gaffikin,
Z. M. Chirenje, P. D. Blumenthal,
H. Sanghvi, T. Chipato

Capacitación: P. D. Blumenthal, H.
Sanghvi, R. Makunike, Z. M.
Chirenje, J. Kasule

Trabajo sobre el terreno: Z. M.
Chirenje, R. Makunike, T.
Chipato, J. Kasule, E. Ngwalle

Seguimiento del estudio: Z. M.
Chirenje, T. Chipato, R.
Makunike, L. Gaffikin, H.
Sanghvi, P. D. Blumenthal

Manejo de datos: S. Rusakaniko, J.
McGrath

Análisis estadístico: J. McGrath, L.
Gaffikin, P. D. Blumenthal, S.
Rusakaniko

Agradecimientos: La Universidad de Zimbabwe (Departamento de Obstetricia y Ginecología) supervisó el trabajo sobre el terreno. El Ministerio de Salud de Zimbabwe proporcionó apoyo logístico, y el Consejo Nacional de Planificación Familiar de Zimbabwe (ZNFPC) facilitó su consultorio de colposcopia para las pacientes remitidas para las pruebas de diagnóstico. Agradecemos a las mujeres de las instalaciones del Departamento de Salud de Harare y Chitungwiza que participaron en el estudio; al Ministro de Salud (T. Stamps), así como a A. Zinanga, R. Munochivi, L. Mbengeranwa, M. Simoyi y C. Madziwa, su apoyo y asistencia, y a las enfermeras parteras que participaron en la investigación, V. Akino, F. Chanakira, L. Chidede, M. M. Kamba, P. Kunaka, M. Kurangwa, M. Mlingo, M. Mpofo y E. Mutukwa. El personal de JHPIEGO proporcionó apoyo técnico durante todo el estudio. También agradecemos a Noel McIntosh las ideas para el proyecto; a Susan J. Griffey Brechin, Natalie Maier y Chris Davis, su apoyo administrativo y su respaldo con la tarea de producción; a la Commonwealth Regional Health Community Secretariat (CRHCS) y a los representantes de los Estados Miembros, sus aportes a la estructura original del estudio; a Richard Szumel, el patólogo de Estados Unidos, y a Stephen Walter, su ayuda con el protocolo revisado y el plan del análisis.

Recibimos asistencia técnica y financiera de JHPIEGO Corporation y una entidad afiliada a la Universidad Johns Hopkins por medio de fondos de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (Oficina de Población de USAID, Centro de Población, Salud y Nutrición, Oficina Mundial, de conformidad con el Convenio de Cooperación No CCP-3069-A-00-3020-00).

La correspondencia debe dirigirse a: Zimbabwe Office, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Zimbabwe, PO Box A178, Avondale, Harare, Zimbabwe; o Research and Evaluation Office, JHPIEGO Corporation, 1615 Thames Street, Suite 200, Baltimore, MD 21212, Estados Unidos.

Antecedentes: La inspección a simple vista del cuello uterino con enjuague con ácido acético (IVAA), o cervicoscopia, constituye una alternativa frente a la citología en el examen de detección del cáncer cervicouterino en lugares de escasos recursos. Examinamos la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de la IVAA realizada por enfermeras parteras en un país menos desarrollado.

Métodos: Seis enfermeras parteras debidamente capacitadas examinaron a mujeres en un estudio transversal de dos fases realizado en 15 consultorios de atención primaria de Zimbabwe. Se realizaron IVAA y pruebas de Papanicolaou simultáneamente y se compararon su sensibilidad y especificidad. La colposcopia, con biopsia en los casos en que estaba indicada, se usó como prueba de referencia para permitir una comparación directa de la prueba sin la influencia del sesgo de verificación.

Resultados: Se examinó a 10.934 mujeres. En la fase II, 2.148 (97,5%) de las 2.203 participantes con resultado conocido de un examen de detección tenían, a su vez, el resultado de una prueba de referencia. También en la fase II, la IVAA fue más sensible, pero menos específica que la citología. La sensibilidad (IC de 95%) fue de 76,7% (70,3-82,3) para la IVAA y 44,3% (37,3-51,4) para la citología. La especificidad fue de 64,1% (61,9-66,2) para la IVAA y 90,6% (89,2-91,9) para la citología.

Interpretación: La elevada sensibilidad de la IVAA muestra que la prueba podría ser útil para la detección de lesiones precancerosas del cuello uterino. Sin embargo, la gran cantidad de resultados positivos falsos trae aparejados costos para el paciente y para el sistema, de modo que es necesario prestar atención a la mejora de la especificidad de la IVAA.

Lancet 1999; 353: 869-73

Introducción

En la mayoría de los países menos desarrollados, los programas de exámenes de detección del cáncer cervicouterino son pequeños o no existen¹⁻³. Por consiguiente, hay pocas oportunidades para diagnosticar enfermedades precancerosas, y la mayoría de las pacientes acuden al médico con una enfermedad invasora en una etapa avanzada³⁻⁵. En algunos países menos desarrollados se usa la prueba de Papanicolaou para la detección, pero por lo general sólo en zonas urbanas o en el sector de salud privado, que atiende a una pequeña proporción de la población femenina. Los programas de exámenes de detección basados en la prueba de Papanicolaou requieren capacidad técnica y sistemas de transporte, comunicación, seguimiento y capacitación que exceden la capacidad de la infraestructura de atención de salud de la mayoría de los países menos desarrollados²⁻⁶. Por consiguiente, se han investigado otros métodos para detectar el cáncer cervicouterino^{1,6-8}.

Uno de ellos es la inspección visual con ácido acético (IVAA). Se enjuaga el cuello uterino con ácido acético y después se lo inspecciona a simple vista para determinar si hay indicios de una enfermedad. Este procedimiento, que también se conoce como cervicoscopia o inspección visual directa, podría tener ventajas en comparación con técnicas de detección tradicionales en lugares de escasos recursos: los resultados de la prueba se comunican de inmediato a la paciente y se puede administrar tratamiento enseguida, lo cual es muy importante⁹⁻¹¹.

En vista de la posible importancia de la IVAA, llevamos a cabo un estudio sobre el terreno en Zimbabwe, que abarcó el examen de más de 10.000 mujeres tanto con la prueba de Papanicolaou como con IVAA. El punto terminal primordial era la determinación de la especificidad y sensibilidad de la IVAA realizada por personas que no son médicos en un entorno de atención primaria. Otro objetivo era comparar estas cualidades de la prueba con las de la prueba de Papanicolaou, el método de detección que se usa actualmente en Zimbabwe.

Métodos

Participantes

Nuestro estudio transversal de pruebas de detección se realizó de octubre de 1995 a agosto de 1997. Las mujeres que iban a 15 consultorios de atención primaria de Chitungwiza y la zona metropolitana de Harare, Zimbabwe, fueron invitadas a asistir a una charla educativa sobre el cáncer cervicouterino, a fin de incorporarlas en el estudio. La charla se daba todas las mañanas, mientras las mujeres esperaban que las atendieran para otros

problemas de salud. Después de la charla, las mujeres que manifestaban interés en someterse a un examen de detección eran invitadas a participar en nuestro estudio. Podían participar mujeres de 25 a 55 años que no estuvieran embarazadas y que no tuvieran antecedentes de cáncer cervicouterino o histerectomía.

Estructura del estudio

El estudio abarcó dos fases. En ambas, las participantes fueron entrevistadas por una enfermera partera debidamente preparada que usó un cuestionario normalizado. Se explicaron los objetivos del estudio y se obtuvo el consentimiento verbal de las participantes después de la lectura de una declaración de consentimiento fundado. Tras la preparación de la historia clínica de cada participante se le hicieron ambas pruebas de detección. La mujer era colocada sobre la mesa de examen en posición de litotomía modificada y la enfermera partera le insertaba un espéculo bivalvo sin lubricante en la vagina y obtenía una muestra cervicouterina para citología con una espátula de Ayres de madera. Las enfermeras parteras habían aprendido a raspar el cuello uterino alrededor de toda la zona en transformación para obtener una muestra adecuada. Justo después de obtener una muestra para citología, la enfermera partera lavó el excedente de moco con un hisopo embebido en solución salina y aplicó una solución de ácido acético al 4% en el cuello uterino con un alijador con punta de algodón. Con la ayuda de una linterna sostenida con la mano, la enfermera partera inspeccionó visualmente la totalidad del cuello uterino. En el cuestionario del estudio se indicaron las categorías de resultados de la IVAA (serie).

En la fase I del estudio, si la IVAA presentaba un resultado anormal, un coordinador del estudio programaba una colposcopia para la mujer. Con un método de muestreo aleatorio sistemático, una mujer de cada diez con resultado normal o atípico de la IVAA también fue sometida a colposcopia. Si el resultado de la prueba de Papanicolaou era anormal, se trataba de comunicar el resultado a la mujer al domicilio, por carta y por medio de personal clínico de los 15 consultorios que no participaba en el estudio. Si se localizaba a la mujer, se le recomendaba que pidiera hora para una colposcopia. La colposcopia era realizada en Harare por tres profesores de la Universidad de Zimbabwe (ZMC, JK, NH). Si no se encontraba una lesión durante la colposcopia, se tranquilizaba a la paciente y se le decía que volviera al consultorio local una vez al año para un seguimiento regular. Las mujeres con resultados anormales de la colposcopia (confirmados por biopsia en los casos en que estuviera indicada) eran remitidas para que recibieran tratamiento apropiado y se les daba seguimiento según el protocolo normalizado del consultorio local.

La fase II del estudio se inició alrededor de un año después del comienzo de la fase I y continuó hasta el final del estudio. La fase II difirió de la fase I principalmente en que todos los exámenes de detección y las pruebas de diagnóstico se realizaron al día siguiente de la incorporación de cada mujer al estudio. Por consiguiente, en la fase II todas las mujeres con resultado positivo en las pruebas y todas las que tuvieron resultado negativo fueron enviadas a un consultorio de Harare para la prueba de referencia. Se les proporcionó transporte hasta el consultorio, y allí uno de dos investigadores (EN, ZMC) realizó la colposcopia. En la fase II se obtuvo una muestra de todas las mujeres para realizar una prueba de detección del virus del papiloma humano. Se recopilaron datos sobre este virus a fin de determinar la especificidad y sensibilidad de dicha prueba como instrumento de detección único en un país menos desarrollado y su utilidad como complemento de la IVAA como examen de detección. Los resultados de dicho estudio se presentarán en otro artículo.

Criterios de valoración

El patrón de referencia utilizada en nuestro estudio fue la colposcopia con biopsia (siempre que ésta estuviese indicada por razones clínicas), norma de referencia comúnmente utilizada y aceptada para los estudios de la detección del cáncer cervicouterino^{9,10,12-16}. Definimos dos umbrales de enfermedad: un umbral bajo de lesión intraepitelial escamosa de escasa malignidad (LIEEM) o lesión peor en la colposcopia (o sus equivalentes en la biopsia) y un umbral alto de lesión intraepitelial escamosa de gran malignidad (LIEGM) o lesión peor. Una LIEEM o una lesión peor era considerada como resultado positivo de la prueba de Papanicolaou, en tanto que, según las normas de citología locales, la presencia de células escamosas atípicas de importancia indeterminada o células glandulares atípicas de importancia indeterminada era considerada como resultado negativo. Definimos como resultado positivo de la IVAA la detección de anomalías o cáncer, manifestados mediante lesiones acetoblanas y otros indicadores visuales de lesiones cancerosas o precancerosas del cuello uterino.

Control de la calidad

En ambas fases del estudio, las pruebas de Papanicolaou fueron analizadas por citotécnicos de Harare que no conocían los resultados de la IVAA. Todos los frotis positivos y una muestra aleatoria del 10% de los frotis calificados como negativos por cada citotécnico fueron enviados al citopatólogo del estudio (RM) para una segunda evaluación. Además, durante la fase I del estudio, un citopatólogo certificado del Centro Médico Bayview de Johns Hopkins, de Baltimore (Maryland), Estados Unidos, examinó el 10% de todos los frotis negativos y de todos

los positivos. En la fase II, todos los frotis examinados por el citopatólogo local fueron enviados al citopatólogo de Estados Unidos. Según el protocolo del estudio, la persona que consignara los resultados de la colposcopia no debía conocer los resultados de la IVAA o la prueba de Papanicolaou, y la lectura de las biopsias debía efectuarse sin conocimiento de los resultados de ninguna prueba. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Consejo de Investigaciones de Zimbabwe y el Consejo Asesor Institucional del Centro Médico Bayview de Johns Hopkins, Estados Unidos.

Se capacitó y evaluó al personal y se normalizaron los procedimientos clínicos al comienzo del estudio. Las enfermeras parteras repasaron las técnicas de inserción del espéculo y obtención de frotis para la prueba de Papanicolaou, tras lo cual recibieron capacitación práctica en IVAA durante tres días. Las enfermeras parteras se familiarizaron con el aspecto a simple vista del cuello uterino en distintos estados de salud y enfermedad. Se usó un atlas pictórico como referencia durante la capacitación y el estudio¹⁷.

Los citotécnicos del estudio participaron en un curso de repaso de cinco días para normalizar sus técnicas. Este curso estuvo a cargo del citopatólogo del estudio (RM), quien continuó trabajando con los técnicos durante una semana. Además, el citopatólogo de Estados Unidos pasó una semana en Zimbabwe al comienzo del estudio para trabajar con los citotécnicos y normalizar las categorías de evaluación (sistema de Bethesda modificado) con el citopatólogo local.

Análisis estadístico

El tamaño inicial de la muestra para el estudio se fijó en 24.000 pacientes, a fin de obtener una precisión estadística de 0,05. Partimos del supuesto de que la sensibilidad sería de 60%, que entre 5 y 6% de las pacientes presentarían lesiones de gran malignidad y que un 10% de las participantes, a quienes todos los exámenes de detección les dieran negativo, serían sometidas a la prueba de referencia. La estimación global del tamaño de la muestra se redujo considerablemente a 12.000 mujeres, al comienzo de la fase II del estudio, cuando se encontraron lesiones de gran malignidad en un 10% de las pacientes: debido a los cambios en el protocolo, un 100% de las mujeres con resultado negativo del examen de detección serían enviadas para hacerse la prueba de referencia.

Se realizaron análisis de una sola variable para todas las variables en estudio del cuestionario, así como análisis de sensibilidad, especificidad y valor predictivo por medio de fórmulas normalizadas para estas cualidades de las pruebas¹⁸. Se calculó la tasa de detección de enfermedades (precancerosas y cancerosas) dividiendo el número de resultados positivos verdaderos detec-

Resultado de la prueba de referencia	Fase I (n = 8.731)						Total	Fase II (n = 2.203)						Total		
	IVAA negativa			IVAA positiva				Sin resultado de la IVAA			IVAA positiva					
	Pap X	Pap -	Pap +	Pap X	Pap -	Pap +		Pap -	Pap +	Pap X	Pap -	Pap +	Pap X		Pap -	Pap +
Faltante	261	5.712	461	50	507	156	7.147	4	0	2	31	0	2	15	2	56
Negativo	20	217	155	34	561	182	1.169	15	1	35	1.128	70	14	570	107	1.940
Positivo	6	38	99	12	95	165	415	1	0	3	31	14	3	80	75	207
Total	287	5.967	715	96	1.163	503	8.73	20	1	40	1.190	84	19	665	184	2.203

Pap X = sin resultado de la prueba de Papanicolaou; Pap - = resultado negativo de la prueba de Papanicolaou; Pap + = resultado positivo de la prueba de Papanicolaou.

Cuadro 1. Resultados de la prueba por fase del estudio

tados por la prueba por el total de mujeres con un resultado de detección de esa prueba¹⁹. Asimismo, se calcularon intervalos de confianza binomiales exactos de 95% para la evaluación predictiva¹⁸.

Resultados

En nuestro estudio participaron 10.934 mujeres (8.731 en la fase I y 2.203 en la fase II), además de otras 22 mujeres que no se incluyeron en el análisis debido a que faltaba información importante para identificarlas. En la

fase I, 1.584 mujeres (18,1%) se sometieron a una colposcopia (y a una biopsia en los casos en que estaba indicada) debido a que la IVAA o la prueba de Papanicolaou les había dado positivo o porque fueron seleccionadas entre las mujeres con resultado negativo en la prueba para hacerse la prueba de referencia. En la fase II, se administró la prueba de referencia a 2.147 (97,5%) de las 2.203 mujeres para las cuales se disponía de un resultado de la prueba de Papanicolaou o la IVAA (cuadro 1).

La mayoría de las mujeres estaban casadas, todas tenían relaciones sexuales, la mayoría de ellas habían usado un método de planificación familiar en algún momento y pocas (menos de 15%) se habían hecho antes un examen de detección del cáncer cervicouterino (cuadro 2). La mayoría de las participantes tenían alrededor de 30 años de edad y habían terminado la escuela

Característica	Fase I	Fase II	Total
Demografía	(n = 8.731)	(n = 2.203)	(n = 10.934)
Promedio (DE) de la edad (años)	32,0 (6,5)	33,2 (7,1)	32,2 (6,6)
Casadas alguna vez	96,2	94,8	95,9
Educación (%)			
Ninguna	3,3	6,0	3,8
1-7 años	44,3	47,3	44,9
8-12 años	51,0	46,5	50,1
Educación superior	1,3	0,3	1,1
Alfabetización del adulto	0,1	0,0	0,1
Sexualidad			
Promedio del número de embarazos (DE)	3,4 (2,1)	3,3 (2,3)	3,4 (2,2)
Usó métodos de planificación familiar alguna vez (%)	91,1	86,2	90,1
Sexualmente activa durante el año precedente (%)	100	100	100
ITS o presunta ITS (%)	45,5	59,6	48,3
Síntomas actuales de ITS (%)	67,8	83,8	71,0
Prueba de Papanicolaou anteriormente (%)	10,2	12,9	10,7

ITS = infección de transmisión sexual.

Cuadro 2. Características de las participantes

Prueba	Cantidad de mujeres sometidas a la prueba (%)		
	Fase I	Fase II	Total
IVAA			
Normal	2.688 (30,8)	495 (22,7)	3.183 (29,2)
Atípica	4.281 (49,0)	819 (37,5)	5.100 (46,7)
Anormal	1.747 (20,0)	857 (39,3)	2.604 (23,9)
Cáncer	15 (0,2)	11 (0,5)	26 (0,2)
Total	8.731 (100)	2.182 (100)	10.913 (100)
Prueba de Papanicolaou			
Normal	4.998 (59,9)	1.300 (60,6)	6.298 (60,0)
Inflamación	1.150 (13,8)	252 (11,8)	1.402 (13,4)
CEAII	911 (10,9)	285 (13,3)	1.196 (11,4)
CGAII	71 (0,9)	38 (1,8)	109 (1,0)
LIEEM	828 (9,9)	196 (9,1)	1.024 (9,8)
LIEGM	371 (4,4)	69 (3,2)	440 (4,2)
Cáncer de células escamosas	19 (0,2)	3 (0,1)	22 (0,2)
Adenocarcinoma	0 (0)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Total	8.348 (100)	2.144 (100)	10.492 (100)

CEAII = células escamosas atípicas de importancia indeterminada
CGAII = células glandulares atípicas de importancia indeterminada
LIEEM = lesión intraepitelial escamosa de escasa malignidad
LIEGM = lesión intraepitelial escamosa de gran malignidad

Cuadro 3. Resultados de las pruebas de detección

primaria o la secundaria. Estas estadísticas son características de las mujeres que acuden a consultorios de atención primaria en Zimbabwe. Hubo pocas diferencias entre las fases del estudio en lo que atañe a las características básicas, excepto por variables relacionadas con infecciones de transmisión sexual. La diferencia con respecto a los antecedentes de infecciones de ese tipo refleja una mayor autoselección de las mujeres que acudieron o volvieron al consultorio específicamente para un examen de detección durante el último año del estudio.

Se administró una IVAA adecuada a 10.913 mujeres (8.731 en la fase I y 2.182 en la fase II) y una prueba de Papanicolaou a 8.348 mujeres en la fase I y 2.144 en la fase II. En la fase I, 20,2% de las mujeres tuvieron resultado positivo en la IVAA y 14,6% en la prueba de Papanicolaou. En la segunda fase, las tasas de positividad fueron 39,8% y 12,6% para la IVAA y la prueba de Papanicolaou, respectivamente (*cuadro 3*).

Entre las 8.731 mujeres que en la fase I tuvieron un resultado definitivo de la prueba de Papanicolaou o la IVAA, había 305 casos de LIEEM, 398 de LIEGM y 17 de cáncer que fueron detectados por la prueba de referencia. Entre las 2.182 mujeres de la fase II había 294 casos de LIEEM, 204 de LIEGM y 3 de cáncer. De los 602 casos de LIEGM y 20 de cáncer, 74,8% fueron confirmados por biopsia.

En el *cuadro 4*, se muestran las tasas de detección correspondientes a ambas pruebas, por fase y para el estudio en conjunto, así como sus valores predictivos. Usamos la detección de una LIEGM o una lesión peor en la colposcopia o biopsia para definir el estado de enfermedad verdadera. El *cuadro 5* presenta los resultados de la prueba de detección en comparación con los resultados de la prueba de referencia durante la fase II para los dos umbrales que usamos para definir el estado de enfermedad. En relación con 2.130 (97,6%) de 2.182 mujeres con un resultado de la IVAA y 2.092 (97,5%) de 2.144 con una prueba de Papanicolaou adecuada, se disponía del resultado tanto de un examen de detección como de una prueba de referencia en la fase II. En el *cuadro 6*, se indican las cualidades de la prueba para la fase II derivadas de los datos del *cuadro 5*. No se presentan los valores de sensibilidad y especificidad de la fase I porque, a pesar de que en la fase I se usó un protocolo aleatorizado para seleccionar un porcentaje (10%) de

Prueba	Parámetro (IC de 95%)		
	Fase I	Fase II	Total
IVAA			
VPP	25,9% (23,3-28,7)	18,6% (16,1-21,4)	22,7% (20,6-24,6)
VPN	73,3% (69,3-77,0)	96,3% (95,1-97,2)	89,5% (88,0-90,9)
Tasa de detección*	31/1.000	72/1.000	39/1.000
Prueba de Papanicolaou			
VPP	43,9% (39,9-48,0)	33,3% (27,7-39,3)	40,7% (37,4-44,0)
VPN	85,4% (82,9-87,6)	93,9% (92,7-94,9)	91,1% (89,9-92,1)
Tasa de detección†	32/1.000	42/1.000	34/1.000
VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo.			
* Entre las 8.731 mujeres de la fase I y las 2.182 de la fase II con un resultado informativo de la IVAA.			
† Entre las 8.348 mujeres de la fase I y las 2.144 de la fase II con un resultado informativo de la prueba de Papanicolaou.			

Cuadro 4. Tasas de detección y valores predictivos de la IVAA y la prueba de Papanicolaou

mujeres con resultado negativo en el examen de detección que serían sometidas a la prueba de referencia –para lo cual habría que haber hecho ajustes estadísticos a fin de tener en cuenta el sesgo de verificación–, la muestra de mujeres con resultado negativo en la IVAA que se sometieron a colposcopia no fue aleatoria. Por consiguiente, el ajuste para tener en cuenta el sesgo de verificación por el uso de datos de la fase I fue inadecuado, y los resultados no ajustados con respecto a la calidad de la prueba estaban sesgados. El sesgo de verificación (llamado también sesgo de diagnóstico) se produce cuando las probabilidades de ser remitido a la prueba de referencia son diferentes para los pacientes a quienes el examen de detección les da positivo y aquellos a quienes les da negativo²⁰. Este sesgo infla la sensibilidad prevista y reduce falsamente la especificidad²¹.

Análisis

En los países más desarrollados, la prueba de Papanicolaou ha constituido la base de los programas de exámenes de detección del cáncer cervicouterino durante muchos años. Los programas nacionales de detección basados en estudios citológicos han efectuado una contribución considerable a la marcada disminución de las muertes por cáncer cervicouterino en dichos países²²⁻²⁴. Sin embargo, en muchos otros menos desarrollados, la complejidad técnica de las pruebas citológicas y la infraestructura necesaria para realizarlas menoscaba la eficacia de los programas nacionales de pruebas de Papanicolaou^{2,6,19}.

En varios estudios se ha demostrado la utilidad que la IVAA (cervicoscopia) podría tener como examen de detección en los países menos desarrollados^{9-11,14,25-27}, pero en ninguno se ha comprobado con exactitud la calidad de la IVAA en las condiciones clínicas que prob-

Prueba	T+, D+	T+, D-	T-, D+	T-, D-
IVAA (n = 2.130)				
Umbral bajo	316	533	182	1.099
Umbral alto	158	691	48	1.233
Prueba de Papanicolaou (n = 2.092)				
Umbral bajo	144	123	343	1.482
Umbral alto	89	178	112	1.713

T+ = prueba con resultado positivo; T- = prueba con resultado negativo; D+ = enfermedad según la prueba de referencia; D- = sin enfermedad según la prueba de referencia; umbral bajo: LIEEM o lesión peor en la prueba de referencia; umbral alto: LIEGM o lesión peor en la prueba de referencia.

Cuadro 5. Resultados de los exámenes de detección de la fase II en comparación con los resultados de la prueba de referencia

Prueba	Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
IVAA (n = 2.130)		
Umbral alto*	76,7% (70,3-82,3)	64,1% (61,9-66,2)
Umbral bajo†	63,5% (59,1-67,7)	67,3% (65,0-69,6)
Prueba de Papanicolaou (n = 2.092)		
Umbral alto*	44,3% (37,3-51,4)	90,6% (89,2-91,9)
Umbral bajo†	29,6% (25,6-33,8)	92,3% (90,9-93,6)

* LIEGM o lesión peor en la prueba de referencia.
† LIEEM o lesión peor en la prueba de referencia.

Cuadro 6. Sensibilidad y especificidad de cada prueba en la fase II

ablemente prevalezcan en estos países desarrollados, es decir, la realización de exámenes de detección por personas que no son médicos en un centro de salud básico.

Nuestros resultados muestran que, en un entorno de ese tipo, con la IVAA se puede detectar la mayoría de los casos precancerosos y de cáncer cervicouterino. En la fase I, la tasa de detección de la IVAA fue igual a la tasa de la prueba de Papanicolaou. Sin embargo, en la fase II la tasa de detección correspondiente a la IVAA fue más alta que la tasa de la citología. La tasa de detección de ambas pruebas aumentó en la fase II, porque el 98% de las mujeres con resultado positivo en la IVAA y el 99% de las que tuvieron resultado positivo en la prueba de Papanicolaou fueron sometidas a la prueba de referencia en esa fase, en comparación con solo el 60% (IVAA) y el 49% (prueba de Papanicolaou) de las mujeres en la fase I.

En la fase II del estudio, la tasa de resultados positivos de la IVAA fue el doble que en la fase I. La prioridad de los médicos clínicos a cargo del estudio fue detectar el cáncer cervicouterino, en vez de evitar la remisión excesiva de pacientes, especialmente en la fase II, porque según el protocolo todas las mujeres debían someterse a la prueba de seguimiento, independientemente

del resultado del examen de detección. En vista de que las enfermeras parteras sabían que los resultados de todas las IVAA serían confirmados o rechazados el mismo día por un médico que haría una coloscopia, es posible que las enfermeras parteras hayan considerado casos dudosos como anomalías en la fase II a fin de pasar por alto la menor cantidad posible de casos.

El valor predictivo positivo de la IVAA fue inferior al de la prueba de Papanicolaou en ambas fases del estudio, debido en parte a que la especificidad de la citología fue sistemáticamente mayor que la de la IVAA. No pudimos calcular con exactitud la prevalencia de enfermedades en la fase I, pero, en vista de que las tasas de infecciones de transmisión sexual variaron de una fase del estudio a la otra, la incidencia de lesiones cervicouterinas tal vez también haya variado de una fase a otra. Por lo tanto, las diferencias entre fases en cuanto al valor predictivo positivo pueden haberse debido a diferencias en la prevalencia, pero en parte son también un artefacto de los sesgos introducidos en la fase I que influyeron en nuestras estimaciones de la sensibilidad, la especificidad y la prevalencia de enfermedades. Como cabía prever, el uso de un umbral más bajo (LIEEM o lesión peor) para definir el estado de enfermedad aumentó el valor predictivo positivo de ambas pruebas.

En vista de que se usó el aspecto de las lesiones de gran malignidad como base de las decisiones clínicas relativas al tratamiento, el alto valor predictivo negativo de ambas pruebas merece una mención especial. En lugares donde la incidencia de enfermedades del cuello uterino es similar, como en muchos países de África, Asia y América Latina, el uso de la IVAA como prueba de detección primaria implica que las mujeres con resultado negativo pueden estar tranquilas sabiendo que probablemente no tengan una LIEGM o cáncer.

Los síntomas de infección de transmisión sexual fueron más comunes en las mujeres en la fase II del estudio, lo cual indica que las mujeres examinadas en esa fase constituían una población de referencia ligeramente diferente a la de la fase I. No obstante, la presencia de infecciones de transmisión sexual no influyó de distintas formas en la capacidad del examen de detección entre fases, y en ambas fases se observó la gama completa de enfermedades. Por consiguiente, creemos que los resultados relativos a la sensibilidad y especificidad de la fase II muestran el potencial del IVAA realizado por un grupo de enfermeras parteras debidamente capacitadas.

En vista de las condiciones en las que se llevó a cabo el estudio, nuestros resultados probablemente representen el extremo inferior de la gama para la sensibilidad y especificidad de la IVAA. Es probable que se observen cualidades superiores en ambas pruebas si las condiciones en que se presta el servicio son mejores (por

ejemplo, mejor iluminación, mesas de examen, espéculos) y si se ofrece una capacitación más normalizada para la IVAA que la disponible en nuestro estudio. Podría obtenerse una mejora adicional de la especificidad de la IVAA con su repetición en mujeres que probablemente regresen al mismo lugar para recibir atención de salud o con el uso de la IVAA para seleccionar a las mujeres que deban someterse a pruebas adicionales en los casos en que dicho seguimiento sea factible^{10,26,27}.

Nuestros resultados son compatibles con estudios recientes en los que se ha demostrado que la IVAA es más sensible pero generalmente menos específica que la citología^{19,28}. La conclusión de que con una inspección visual se puede detectar una proporción mayor de casos de enfermedad en ciertas circunstancias clínicas que con la prueba de Papanicolaou no es inesperada, ya que las mediciones de la sensibilidad y especificidad de la prueba de Papanicolaou en diversos estudios no son sistemáticamente altas y se han situado entre el 20% y el 85%^{20,29}.

Al tratar de determinar si el cuello uterino está sano o está enfermo y necesita tratamiento, el médico clínico debe “encontrar la lesión”. En nuestro estudio, en más del 75% de los casos en los que se encontró una lesión con colposcopia o biopsia, la lesión fue detectada también con una simple IVAA. Estamos de acuerdo con Ottaviano y LaTorre⁹ en que “el uso de dispositivos de

aumento en la colposcopia no es indispensable... [para identificar] el cuello uterino en riesgo”. Nuestros datos muestran que la IVAA podría ser un medio aceptable para la detección del cáncer cervicouterino, especialmente en lugares de escasos recursos. Sin embargo, la aceptación de la IVAA depende de la actitud de los encargados de la formulación de políticas y de las personas influyentes en diversos países. La gran cantidad observada de resultados positivos falsos de la IVAA podría llevar a tasas elevadas de remisión de pacientes y aumentar las tasas de tratamiento, con la posibilidad conexas de aumentar las molestias y los efectos colaterales para los pacientes. No obstante, nuestro estudio muestra que con la IVAA se pueden detectar la mayoría de los casos verdaderos de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino. En los lugares donde no se pueden realizar pruebas de Papanicolaou en gran escala y no es probable que puedan realizarse de forma sistemática en el futuro, la IVAA podría constituir un método de prueba muy asequible y posiblemente sostenible que, combinado eficazmente con el tratamiento, podría reducir la carga de morbilidad en poblaciones con una incidencia elevada de cáncer cervicouterino. Incluso en los lugares donde los servicios de citología están afianzados, la IVAA podría ser un método eficaz –en función del costo– para distinguir rápidamente entre un cuello uterino que podría estar enfermo y uno sano.

Referencias

1. Sherris JD, Wells ES, Tsu VD, Bishop A. Cervical cancer in developing countries: a situation analysis. Seattle: PATH, 1993.
2. Lunt R. Worldwide early detection of cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1984; 63:708-13.
3. Machoki JMN, Rogo KO. Knowledge and attitudinal study of Kenyan women in relation to cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;34:55-59.
4. Kasule J. The pattern of gynaecological malignancy in Zimbabwe. *East Afr Med J* 1989;66:393-99.
5. Du Toit JP. A cost-effective but safe protocol for the staging of invasive cervical carcinoma in a third world country. *Int J Gynaecol Obstet* 1988;26:261-64.
6. Sankaranarayanan R, Pisani P. Prevention measures in the third world: are they practical? In: Franco E, Monsonego J, eds. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997:70-83.
7. Gaffikin L, Blumenthal PD, Davis C, Brechin SJG, eds. Alternatives for cervical cancer screening and treatment in low-resource settings: workshop proceedings; May 21-22, 1997, Baltimore, Maryland. Baltimore: JHPIEGO Corporation, 1997.
8. Stjernswärd J, Eddy D, Luthra U, Stanley K. Plotting a new course for cervical cancer screening in developing countries. *World Health Forum* 1987;8:42-45.
9. Ottaviano M, La Torre P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynaecol* 1982;143:139-42.
10. Van Le L, Broekhuizen FF, Janzer-Steele R, Behare M, Samter T. Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia. *Obstet Gynaecol* 1993; 81:293-95.
11. Megevand E, Denny L, Dehaeck K, Soeters R, Bloch B. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstet Gynaecol* 1996; 88:383-86.
12. Wertlake PT, Francus K, Newkirk GR, Parham GP. Effectiveness of the Papanicolaou smear and speculscopy as compared with the Papanicolaou smear alone: a community-based clinical trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:421-27.
13. Jonsson M, Karlsson R, Evander M, Gustavsson A, Rylander E, Wadell G. Acetowhitening of the cervix and vulva as a predictor of subclinical human papillomavirus infection: sensitivity and specificity in a population-based study. *Obstet Gynecol* 1997;90:744-47.
14. Cecchini S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Iossa A, Ciatto S. Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical cancer. *Tumori* 1993;79:22-25.
15. Wright TC, Moscarelli RD, Dole P, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Vandevanter N. Significance of mild cytologic atypia in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1996;87:515-19.
16. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.
17. Blumenthal P, Sanghvi H. Atlas for unaided visual inspection of the cervix. Baltimore (Maryland) and Harare (Zimbabwe): JHPIEGO Corporation and University of Zimbabwe Medical School, 1997.
18. Begg CB, Greenes RA. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics* 1983;39:207-15.
19. Sankaranarayanan R, Syamalakumari B, Wesley R, et al. Visual inspection as a screening test for cervical cancer control in developing countries. In: Franco E, Monsonego J, eds. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997:411-21.
20. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680-89.
21. Choi BCK. Sensitivity and specificity of a single diagnostic test in the presence of workup bias. *J Clin Epidemiol* 1992;45:581-86.
22. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer. *Am Fam Physician* 1990;41:853-57.
23. de Wolf CJM. Organization and results of cervical cancer screening in Europe over the past 20 years. In: Franco E, Monsonego J, eds. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997:209-19.
24. Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1995;85:1017-21.
25. Abrams J. A preliminary study of the Gynoscope: an adjunct to cytologic screening of the cervix. *Am J Gynecol Health* 1990;4:37-43.
26. Frisch LE, Milner FH, Ferris DG. Naked-eye inspection of the cervix after acetic acid application may improve the predictive value of negative cytologic screening. *J Fam Pract* 1994;39:457-60.
27. Slawson DC, Bennett JH, Herman JM. Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as adjunctive therapy: a HARNET Study: Harrisburg Area Research Network. *J Fam Pract* 1992;35:271-77.
28. Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, Sreedevi Amma N, Parkin DM, Krishnan Nair M. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. *Int J Cancer* 1999;80:161-63.
29. Wilkinson EJ. Pap smears and screening for cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:817-25.

La inspección visual con ácido acético en la detección precoz del cáncer cervicouterino y sus precursores

(CARTA AL EDITOR. *International Journal of Cancer* 1999; vol.80: 161-163)

R. Sankaranarayanan^{1*},
B. Shyamalakumary²,
R. Wesley³,
N. Sreedevi Amma³,
D. M. Parkin¹
M. Krishnan Nair³

1 Unidad de Epidemiología Descriptiva, Organismo Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Lyon, Francia.

2 Centro de Detección Precoz del Cáncer, Ernakulam, India

3 Centro Regional del Cáncer, Trivandrum, India

* La correspondencia debe dirigirse a: Unit of Descriptive Epidemiology, International Agency for Research on Cancer, F 69372, 150 Cours Albert Thomas, Lyon Cedex 08, Francia. Fax: (33)4-7273-8575. Correo electrónico: Sankar@iarc.fr

Recibido el 27 de abril de 1998; revisado el 30 de julio de 1998.

Los programas de tamizaje citológico organizado no son factibles en muchos países en desarrollo, donde se encuentra el 80% de la carga mundial del cáncer cervicouterino. Entre otros posibles métodos de prevención, se ha comprobado que la inspección visual a simple vista (para detectar lesiones del cuello uterino) es insatisfactoria, especialmente para detectar lesiones preinvasoras (Nene et al., 1997; Wesley et al., 1997; Sankaranarayanan et al., 1997). Se ha informado que la inspección a simple vista, sin lente de aumento, del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético al 3-4% (denominada inspección visual con ácido acético [IVAA] o cervicoscopia) permite detectar lesiones que se pasan por alto en los estudios citológicos (Cecchini et al., 1993; Le et al., 1993).

El acetoblanqueamiento del epitelio cervicouterino podría indicar la presencia de una zona de transformación anormal como consecuencia de una mayor densidad celular con un contenido mayor de núcleos y ADN anormales. En los exámenes colposcópicos se recurre regularmente a la aplicación de ácido acético para visualizar el epitelio anormal. A continuación informamos sobre una comparación del desempeño de la IVAA y los estudios citológicos cervicouterinos en la detección de lesiones cervicouterinas en un estudio realizado en consultorios de Kerala, India.

Los sujetos del estudio fueron 1.351 mujeres de 22 a 70 años que acudieron al Centro de Detección Precoz del Cáncer (ECDC), situado en Ernakulam, Kerala, India, de 1995 a 1997. Estas mujeres acudieron para hacerse un examen regular o fueron remitidas para descartar un trastorno cervicouterino. La edad promedio era de 38,9 años (DE 7,3 años) y tenían el siguiente nivel de educación: ninguna, 66 (4,9%); escuela primaria, 305 (22,6%); ciclo básico de la secundaria, 221 (16,4%); secundaria, 495 (36,6%); universitaria, 260 (19,2%); desconocida, 4 (0,3%). Fueron sometidas a un examen con espéculo por una enfermera capacitada para reconocer anomalías cervicouterinas y lesiones acetoblancas tras la aplicación de ácido acético. La enfermera registró primero los resultados de la inspección visual a simple vista y después tomó un frotis cervicouterino usando la espátula de Ayre. Posteriormente aplicó ácido acético al 3-4% recién preparado, utilizando un hisopo, y uno o dos minutos después examinó el cuello uterino con luz adecuada. Si detectaba zonas acetoblancas en el cuello uterino, el resultado de la prueba era positivo.

El citoanatomopatólogo (B.S.) del ECDC, que también es colposcopista experimentado, examinó los frotis cervicouterinos. Se consideró que el resultado de los estudios citológicos era positivo si revelaba cualquiera

de las siguientes lesiones: atipia, displasia leve, displasia grave, carcinoma in situ y cáncer invasor.

Los sujetos con resultado positivo de la IVAA o con frotis cervicouterino positivo fueron remitidos para una colposcopia. Además, las mujeres con cuello uterino de aspecto muy anormal (con sangramiento al tacto, cuello uterino edematoso alargado, irregular e hipertrófico, cuello uterino punteado, excrescencia o úlcera presunta), pero con resultado negativo en la IVAA y en los estudios citológicos, también fueron remitidas para una biopsia colposcópica a fin de aumentar el número de participantes sometidas a una verificación de su estado y así reducir el "sesgo de verificación". En cuanto a las que tenían el cuello uterino con aspecto normal, características de inflamación y metaplasia escamosa en la colposcopia, se supuso que eran positivos falsos y no se les hizo biopsia. Se realizaron biopsias dirigidas en aquellas con diagnóstico colposcópico de atipia o lesiones más graves. Las que tenían resultados normales y las que presentaban inflamación, metaplasia escamosa o displasia leve en el examen histológico de muestras de biopsia también fueron consideradas como positivos falsos. Las que presentaban displasia moderada o grave, carcinoma in situ o cáncer invasor en el examen histológico fueron consideradas como positivos verdaderos. Por lo tanto, el resultado negativo de la colposcopia y los resultados del diagnóstico histológico de la biopsia guiada colposcópicamente fueron considerados como el patrón de oro para evaluar el desempeño de las pruebas.

La sensibilidad y la especificidad reflejan la eficacia de una prueba de detección (o de diagnóstico), en tanto que los valores predictivos positivo y negativo indican su exactitud. No se pudieron calcular directamente la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de detección, porque no todas las mujeres con resultado negativo en el examen de detección fueron sometidas a la prueba de referencia (colposcopia con o sin biopsia). La sensibilidad y especificidad estimadas podrían estar sesgadas ("sesgo de verificación") si todas las participantes en el estudio no fueran sometidas a la prueba de referencia para determinar su verdadero estado. Sin embargo, se puede comparar el desempeño de dos pruebas (cervicoscopia y estudios citológicos) por medio de los siguientes parámetros (Schatzkin et al., 1987):

1. La tasa de detección de displasias moderadas o lesiones más graves (en la biopsia): se calcula dividiendo el número de mujeres sometidas a exámenes de detección que presentan dichas lesiones por el total de mujeres sometidas a exámenes de detección.
2. La razón de sensibilidades entre ambas pruebas: se calcula dividiendo la tasa de detección de la IVAA por la tasa de detección de los estudios citológicos cervicouterinos. Una razón superior a uno indica que la primera prueba es más sensible. Se usó la

prueba de McNemar aplicada a las mujeres discordantes como prueba de significación de la diferencia de sensibilidad entre la IVAA y los estudios citológicos.

3. La especificidad aproximada de cada prueba de detección: se calcula dividiendo el número de mujeres con resultado negativo en las pruebas de detección por el total de mujeres sometidas a exámenes de detección menos el número de casos positivos verdaderos detectados con la prueba. Se usó la estadística de McNemar aplicada a las mujeres discordantes a fin de determinar la significación estadística de la diferencia de especificidad. El índice (especificidad de 100) indica la proporción de mujeres con resultado positivo en el examen de detección que tuvieron que volver innecesariamente para estudios de seguimiento.
4. El valor predictivo positivo (VPP): se obtiene dividiendo el número de mujeres con resultado positivo verdadero en las pruebas de detección por el total de sujetos con resultado positivo en las pruebas de detección.

Los resultados de las pruebas de detección figuran en el cuadro 1. A 509 (37,7%) mujeres (con cuello uterino acetoblanco), la IVAA les dio resultado positivo; 205 (15,2%) tuvieron resultado positivo en la prueba de Papanicolaou. En 107 mujeres, el cuello uterino tenía un aspecto anormal en la inspección visual directa pero la IVAA y los estudios citológicos les daba resultado negativo. Los 83 sujetos que no reunían los requisitos para la remisión para colposcopia fueron excluidos, de modo que quedaron en total 1.268 mujeres para análisis ulteriores.

En la colposcopia, 293 mujeres no presentaron anomalías: 162 tenían inflamación, 44 tenían signos de metaplasia escamosa y las 102 restantes presentaban anomalías colposcópicas y fueron sometidas a una biopsia. De estas, 86 (84,3%) mujeres tuvieron resultado positivo en la IVAA. El resultado de los estudios histológicos fue normal en 4 casos, 2 tenían inflamación, 9 tenían metaplasia escamosa, 3 tenían metaplasia escamosa con atipia y 13 tenían displasia leve. Las 71 restantes tenían displasia moderada o lesiones más graves. Su distribución, según el resultado de las pruebas de detección, figura en el cuadro 1: 68/71 (95,8%) de estas lesiones fueron detectadas mediante IVAA, a diferencia de 44/71 (62,0%) detectadas mediante estudios citológicos. Con la IVAA se detectó una proporción mayor de casos de displasia leve y moderada que con la prueba de Papanicolaou: ambas pruebas permitieron detectar casi todos los casos de displasia grave o lesiones más graves en los sujetos sometidos a biopsia. Con la IVAA se detectaron 25 lesiones que no se habían pesquisado en los estudios citológicos, y con los estudios citológicos se detectó una lesión que se había pasado por alto en la

IVAA	Prueba de Papanicolaou	Número	Perdidos en el seguimiento	Sometidos a colposcopia	Sometidos a biopsia	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Carcinoma in situ	Cáncer invasor
—	—	137	6	131	50	2	5	17	12	9
—	—	372	51	321	41	6	23	2	0	0
—	—	68	26	42	4	3	1	0	0	0
—	—	774	—	107	7	2	2	—	—	—
Total	1.351	83 ¹	601	102	13	31	19	12	9	—

1 Excluidos del análisis definitivo.

Cuadro 1. Distribución de displasias moderadas o lesiones más graves diagnosticadas histológicamente según el resultado de las pruebas de detección

IVAA. La cantidad de positivos verdaderos que no se detectan en los sujetos a quienes ambas pruebas de detección les da resultado negativo podría causar preocupación, pero pensamos que tal vez sea insignificante, ya que ambas pruebas pasaron por alto solamente dos casos positivos verdaderos en 107 sujetos a quienes las pruebas de detección les dio resultado negativo pero que presentaban anomalías clínicas del cuello uterino y fueron sometidos a estudios de referencia.

La tasa de detección de displasias moderadas o lesiones más graves mediante la IVAA fue 53,6 por 1.000 mujeres, a diferencia de 34,7 por 1.000 con los estudios citológicos, lo cual da una razón de sensibilidades de 1,54 ($\chi^2 = 20,3$, $p < 0,001$). La especificidad aproximada de la cervicoscopia fue de 68,0%, y la de los estudios citológicos, 89,5% ($\chi^2 = 7,6$, $p < 0,01$). El VPP de la IVAA fue de 14,8% (68/452), y el de los estudios citológicos, 25,4% (44/173). En este estudio realizado en consultorios, con una prevalencia relativamente elevada de anomalías cervicouterinas, la IVAA presentó una tasa mayor de detección de displasias moderadas o lesiones más graves que los estudios citológicos. Sin embargo, fue mucho menos específica que los estudios citológicos y ocasionó la remisión de más de un tercio de las mujeres para colposcopia. Sin embargo, su capacidad para detectar lesiones preinvasoras es interesante.

Cualquier otra prueba de detección que se considere usar en un país en desarrollo debe ser suficientemente sensible para detectar lesiones preinvasoras. Es más fácil tratar estas lesiones, y de esta forma se puede prevenir el cáncer invasor. En muchos países en desarrollo no hay suficientes medios para tratar el cáncer cervicouterino invasor (por ejemplo, radioterapia) y el desenlace de un cáncer cervicouterino avanzado en esos lugares no es satisfactorio (Nandakumar et al., 1995; Jayant et al., 1996; Sankaranarayanan et al., 1996, 1998). Las instalaciones para el tratamiento de lesiones preinvasoras (colposcopia, escisión con asa electroquirúrgica [LEEP], crioterapia) tienen un costo mucho menor que las inversiones en el tratamiento del cáncer invasor.

Otros autores (Cecchini et al., 1993; Le et al., 1993) han informado sobre la capacidad de la IVAA para

detectar lesiones que se pasan por alto en los estudios citológicos. En un estudio se observó que la cervicoscopia era más sensible que los estudios citológicos para detectar lesiones, pero el 23,4% de 2.103 sujetos tuvieron que volver para someterse a más estudios, a diferencia del 3,8% en el caso de los estudios citológicos (Cecchini et al., 1993). En otro estudio, 85 sujetos con lesiones acetoblanas en el cuello uterino y resultado normal de la prueba de Papanicolaou fueron sometidos a colposcopia; 34 tenían aspecto normal en la colposcopia y los demás fueron sometidos a biopsia. Entre ellos se detectaron 13 neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) (Le et al., 1993).

En un estudio de 2.426 mujeres realizado en un suburbio de Ciudad del Cabo, las que tenían resultado positivo en la IVAA o lesión intraepitelial escamosa (LIE) detectada en los estudios citológicos fueron remitidas a colposcopia y biopsia (Megevand et al., 1996a). De ellas, 61 tuvieron resultado positivo en la IVAA y los estudios citológicos, 15 en la IVAA solamente y 254 en los estudios citológicos solamente, en tanto que 2.096 tuvieron resultado negativo tanto en la IVAA como en los estudios citológicos. De las 31 LIE de gran malignidad detectadas histológicamente en este estudio, 20 fueron detectadas con ambas pruebas y 11 solo con estudios citológicos. Se llegó a la conclusión de que, como con la IVAA se detectaron más de 60% de las LIE de gran malignidad, merece ser considerada como alternativa frente a los estudios citológicos en lugares de escasos recursos.

En un taller, un examen de los resultados preliminares o definitivos de varios estudios del desempeño de la IVAA, con o sin aumento, en la detección de neoplasias cervicouterinas en lugares de escasos recursos de Asia (India, Indonesia) y África al sur del Sahara (Kenya, Zimbabwe, Sudáfrica) reveló que la IVAA tiene un desempeño comparable a la prueba de Papanicolaou y otras pruebas de detección estudiadas en lugares de ese tipo (Gaffikin et al., 1997). La sensibilidad de la IVAA se ha situado sistemáticamente entre 60% y 70%, y la especificidad, en torno a 70%.

Aunque la gran sensibilidad de la IVAA es contrarrestada por su menor especificidad, se puede reducir el

incremento del costo asociado a la remisión de un mayor número de casos positivos falsos si se realiza una colposcopia complementaria de inmediato (en la misma consulta), incluso si el procedimiento es realizado por personal auxiliar. En Sudáfrica se ha demostrado ampliamente que se puede realizar una colposcopia y una escisión con asa grande de la zona de transformación con anestesia local durante la misma consulta tras la obtención de resultado positivo en la prueba de detección (Megevand et al., 1996a,b). Asimismo, el uso de técnicas mejoradas (reconocimiento de artefactos causados por el reflejo de la lámpara, limpieza de moco y secreciones extrañas) y la remisión de los casos con zonas acetoblancas opacas que no se pueden limpiar, pero no de aquellos con lesiones acetoblancas leves y sospechosas, podría reducir los positivos falsos sin comprometer la sensibilidad. La capacitación rigurosa de los proveedores para reconocer correctamente las lesiones acetoblancas podría mejorar aun más la especificidad y reducir la remisión de casos positivos falsos. Estas mejoras podrían ofrecer nuevas oportunidades para combatir enfermedades, como la prueba en una sola etapa con la IVAA y opciones tales como crioterapia y LEEP para el tratamiento, manteniendo lo más baja posible la proporción (positivos falsos) de pacientes tratadas innecesariamente. En uno de los estudios que concluimos hace poco en otro lugar de la India, el 10% de las participantes tuvieron resultado positivo en la IVAA (no se presentan los datos).

Debido a la índole no invasora y la fácil aplicabilidad de la prueba, sumadas a la disponibilidad inmediata de los resultados, que facilita la colposcopia y el tratamiento de lesiones preinvasoras en el momento del examen, la IVAA es una prueba de detección interesante. Su utilidad para detectar el cáncer cervicouterino en países en desarrollo y como método de detección de casos en consultorios clínicos ciertamente merece ser estudiada más a fondo.

Referencias

1. Cechini, S., Bonardi, R., Mazzotta, A., Grazzinni, G., Iossa, A., and Ciatto, S., Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical cancer. *Tumor*, 79, 22-25 (1993).
2. Gaffikin, L., Bluementhal, P.D., Davis, C. and Griffey Brechin, S.J., (eds.) *Alternatives for cervical cancer screening and treatment in low resource settings*, JHPIEGO Corporation, Baltimore (1997).
3. Jayant, K., Rao, R.S., Nene, B.M., Dale, P.S. and Nandakumar, A., Improved survival in cervical cancer cases in a rural population. *Brit. J. Cancer*, 74, 285-287 (1996).
4. Le, I., V. Broerphezen, F.F., Janzer-Steele, R., Behar, M. and Samter, T., Acetic and visualization of the cervix to detect cervical dysplasia. *Obstet. Gynecol.*, 81, 293-295 (1995).
5. Megevand, E., Denny, L., Dehaeck, K., Soeters, R. and Bloch, B., Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstet. Gynecol.*, 88, 383-386 (1996a).
6. Megevand, E., Van Wyk, W., Knight, B. and Bloch, B., Can cervical cancer be prevented by a see, screen, and treat program? A pilot study. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 174, 923-928 (1996b).
7. Nandakumar, A., Ananda, N. and Venugopal, T.C., Incidence, mortality and survival in cancer of the cervix in Bangalore, India. *Brit. J. Cancer*, 71, 1348-1352 (1995).
8. Nene, B.M., Deshpande, S., Jayant, K., Budukh, A.M., Dale, P.S., Deshpande, D. A., Chiwate, A. S., Deokar, S., Parkin, D.M., and Sankaranarayanan, R., Early detection of cervical cancer by visual inspection: a population-based study in rural India. *Int. J. Cancer*, 68, 770-773 (1997).
9. Sankaranarayanan, R., Black, R.J., and Parkin, D.M., (eds.), *Cancer survival in developing countries*, IARC Scientific Publication 145, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1998).
10. Sankaranarayanan, R., Swaminathan, R. and Black, R.J., Global variations in cancer survival. *Cancer*, 78, 2461-2464 (1996).
11. Sankaranarayanan, R., Syamalakumary, B., Wesley, R., Somanathan, T., Chandralekha, B., Sreedevi Amma, N. and Parkin, D.M., Visual inspection as a screening test for cervical cancer control in developing countries. In E. Franco and J. Monsonago (eds.), *New Developments in cervical cancer screening and prevention*, pp. 411-421, Blackwell, Oxford, (1997).
12. Schatzkin, A., Connor, R.J., Taylor, P.R. and Bunnag, B., Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screens. *Amer. J. Epidemiol.*, 125, 672-678 (1987).
13. Wesley, R., Sankaranarayanan, R., Mathew, B., Chandralekha, B., Aysha Beegum, A., Sreedevi Amma, N. and Nair, M.K., Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. *Brit. J. Cancer*, 75, 436-440 (1997).

La inspección visual del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético en la detección del carcinoma cervicouterino y sus precursores

Rengaswamy Sankaranarayanan, M.D.¹
Remani Wesley, M.D.²
Thara Somanathan, M.D.²
Namrata Dhakad, M.D.²
B. Shyamalakumary, M.D.³
N. Sreedevi Amma, M.D.²
D. Maxwell Parkin, M.D.¹
Madhavan Krishnan Nair, M.D.²

- 1 Unidad de Epidemiología Descriptiva, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Lyon, Francia
- 2 Centro Regional de Cáncer, Trivandrum, Kerala, India
- 3 Centro de Detección Temprana del Cáncer, Ernakulam, Kerala, India

Recibido el 22 de mayo de 1998; revisión recibida el 20 de julio de 1998; aceptado el 20 de julio de 1998.

Agradecimientos: Los autores agradecen la ayuda de E. Bayle en la preparación del documento original.

Dirección para solicitar reimpresiones: R. Sankaranarayanan, M.D., Unit of Descriptive Epidemiology, International Agency for Research on Cancer, 150, Cours Albert Thomas, 69372 Lyon, Francia.

Antecedentes: En muchos países en desarrollo donde el carcinoma cervicouterino es una causa importante de mortalidad de mujeres adultas no es posible organizar programas de exámenes citológicos del cuello uterino. En este estudio se compara la inspección visual del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético al 3-4% (IVAA o cervicoscopia) con la citología como método para detectar el carcinoma cervicouterino y sus precursores.

Métodos: Se examinó a 3.000 mujeres mediante IVAA y citología. A las que tuvieron resultado positivo en una de las dos pruebas de detección o en ambas ($n = 423$) y las que tenían lesiones clínicamente sospechosas, aunque tuvieran resultado negativo en las pruebas ($n = 215$), se les recomendó que se sometieran a una colposcopia. Durante la colposcopia se obtuvieron biopsias guiadas de 277 de 573 mujeres. Las mujeres que tenían displasia moderada o lesiones con peor diagnóstico, histológicamente fueron consideradas como casos positivos verdaderos. Aquellas que no tenían lesiones, en quienes se observaron cambios reactivos o reparativos durante la colposcopia o cuyos exámenes histológicos no revelaron ningún estado patológico, cambios reactivos o reparativos, atipia o displasia leve fueron consideradas como casos positivos falsos. Se compararon la tasa de detección de casos positivos verdaderos y la especificidad aproximada de ambas pruebas.

Resultados: La IVAA dio resultado positivo en 298 mujeres (9,8%), y los exámenes citológicos dieron positivo (para atipia o lesiones peores) en 307 mujeres (10,2%). De los 51 casos positivos verdaderos (20 casos de displasia moderada, 7 de displasia grave, 12 de carcinoma *in situ* y 12 de carcinoma invasor), con la IVAA se detectaron 46 (90,1%), y con los exámenes citológicos, 44 (86,2%), lo cual da una razón de sensibilidades de 1,05. Con la IVAA se detectaron 5 lesiones no pesquiasadas con los exámenes citológicos, y con exámenes citológicos se detectaron 3 lesiones no pesquiasadas con la IVAA, es decir, con ambos métodos se pasaron por alto 2 lesiones. La especificidad aproximada fue de 92,2% para la IVAA y 91,3% para la citología. El valor predictivo positivo de la IVAA fue 17,0%, y el de la citología, 17,2%.

Conclusiones: Estos resultados indican que, en este estudio, la IVAA y la citología tuvieron un desempeño muy similar en la detección de la displasia moderada o lesiones más graves. La IVAA merece una evaluación más pormenorizada como prueba de detección primaria en lugares de escasos recursos. *Cancer* 1998;83:2150-6. © 1998 American Cancer Society.

Palabras clave: carcinoma cervicouterino, examen de detección, inspección visual, control, prevención, cervicoscopia, inspección visual tras la aplicación de ácido acético (IVAA), citología, países en desarrollo.

Se ha comprobado que los programas organizados de exámenes citológicos pueden reducir considerablemente la incidencia del carcinoma cervicouterino y la mortalidad que trae aparejada en los países desarrollados¹⁻³. Estos modelos de examen de detección, que consisten en exámenes citológicos realizados en la primera consulta y en las siguientes, cuando la paciente vuelve, así como la repetición de exámenes a intervalos regulares durante un largo período, son difíciles de organizar en la mayoría de los países en desarrollo debido a diversas limitaciones fiscales y técnicas. Por otra parte, el carcinoma cervicouterino sigue siendo un importante problema de salud pública en esos países, y las medidas de control del carcinoma cervicouterino tienen prioridad para reducir la muerte y la discapacidad prematuras durante los años más productivos de la vida de la mujer.

Se han propuesto los exámenes citológicos de baja intensidad (una prueba en toda la vida después de los 35 años o con intervalos de 10 años) y la simple inspección visual del cuello uterino como posibles alternativas frente a la citología organizada para el control del carcinoma cervicouterino en los países en desarrollo⁴⁻⁵.

En un estudio anterior investigamos la eficacia de la inspección visual directa del cuello uterino realizada por personal de salud, sin ácido acético, y observamos que esta prueba era no específica y no podía detectar una gran proporción de las lesiones preinvasoras^{6,7}. El presente estudio se realizó con el propósito de evaluar la eficacia del examen visual a simple vista del cuello uterino, sin usar un dispositivo de aumento, tras la aplicación de ácido acético al 3-4%, denominada IVAA o cervicoscopia, para detectar lesiones cervicouterinas.

El ácido acético se usa regularmente en los exámenes colposcópicos para ver el epitelio anormal. El ácido acético causa deshidratación de las células y cierto grado de coagulación superficial de las proteínas de las células, disminuyendo la transparencia del epitelio. Estos cambios son más pronunciados en el epitelio anormal debido a la gran densidad nuclear y la consiguiente concentración elevada de proteínas. El acetoblanqueamiento del epitelio cervicouterino, que se puede reconocer a simple vista, constituye un resultado positivo en la IVAA. En el presente artículo informamos sobre los resultados de una comparación de la eficacia de la IVAA y la citología cervicouterina para detectar el carcinoma cervicouterino y sus precursores.

Materiales y métodos

Los sujetos estudiados fueron 3.000 mujeres (edad promedio: 43,4 años) que vivían en Kerala, India, en 1996 y 1997. Estas mujeres fueron reclutadas entre las que asistían a consultas de libre acceso para la detección del cáncer ofrecidas como parte de programas comuni-

tarios de distintas regiones del sur de Kerala por la división de Oncología Comunitaria del Centro Regional de Cáncer de Trivandrum. El protocolo del estudio fue examinado y aprobado por el comité de ética institucional y se obtuvo un consentimiento fundado de cada una de las participantes. Sus características figuran en el *cuadro 1*: edad promedio de las participantes en el momento de contraer matrimonio era 20,8 años, y edad promedio en el momento del primer parto era 22,4 años. Un quinto de las participantes había tenido cinco embarazos o más, y menos de una de cada cinco era analfabeta.

Las participantes fueron examinadas con espéculo por una de las dos citotécnicas que fueron capacitadas por un ginecólogo y un patólogo durante dos meses antes del inicio del estudio. La capacitación abarcó la inspección visual directa del cuello uterino (sin dispositivo de aumento), el reconocimiento de lesiones acetoblancas tras la aplicación de ácido acético y la detección de anomalías macroscópicas tales como cervicitis, verrugas cervicouterinas, pólipos, erosiones, quistes de Naboth, erosiones hemorrágicas, cuello uterino moteado, cuello uterino irregular, edematoso y alargado, cuello uterino hipertrófico e indurado, excrecencias y úlceras. Su capacitación abarcó también la observación colposcópica de mujeres con y sin lesiones, a fin de que las citotécnicas comprendieran la importancia patológica de las lesiones acetoblancas.

Las citotécnicas primero tomaron nota de las observaciones realizadas durante la inspección visual directa y después tomaron un frotis cervicouterino con espátula de Ayre para el examen citológico. Los frotis fueron fijados de inmediato en una mezcla de alcohol etílico al 50% y éter al 50%. Después se aplicó ácido acético al 3-4% en el cuello uterino con una torunda de algodón grande, y al cabo de uno o dos minutos se examinó el cuello uterino bajo una luz de suficiente intensidad de una lámpara halógena o una linterna para determinar si había zonas de color blanco apagado o fuerte (acetoblancas). No se usó un dispositivo de aumento para observar el cuello uterino. El resultado de la prueba era positivo si se detectaba una zona claramente acetoblanca en el cuello uterino. Si no se detectaban zonas acetoblancas o si el aspecto blancuzco era dudoso o tenue, el resultado de la prueba era negativo. Todos los pólipos con tinción acetoblanca eran clasificados como negativos. Los folículos de Naboth (que son blancuzcos incluso antes de la aplicación de ácido acético) se destacan más tras la aplicación de ácido acético, y también fueron considerados negativos. Las glándulas en forma de uva del endocérnix, con su revestimiento de epitelio cilíndrico, son un poco más pálidas que el ectocérnix tras la aplicación de ácido acético. En las erosiones, el endocérnix es incluso más pálido que el ectocérnix tras la aplicación de

Característica	Observación (%)
Edad en años	
20-29	185 (6,2%)
30-39	954 (31,8%)
40-49	1.124 (37,5%)
50-59	478 (16,0%)
60-69	201 (6,6%)
70-	58 (1,9%)
Edad promedio en el momento de la menarca	14,6 (DE 2,4 años)
Edad promedio en el momento del matrimonio	20,8 (DE 4,1 años)
Edad promedio en el primer parto	22,4 (DE 4,1 años)
Educación	
Ninguna	434 (14,5%)
Escuela primaria	499 (16,6%)
Escuela secundaria	1.543 (51,5%)
Universidad	524 (17,5%)
Estado civil	
Casada	2.525 (84,2%)
Viuda	311 (10,4%)
Separada	164 (5,4%)
Embarazos	
1-2	996 (33,2%)
3-4	1.361 (45,4%)
5-6	421 (14,0%)
7-	222 (7,4%)
DE: desviación estándar	

CUADRO 1. Características de los sujetos

ácido acético. Estas observaciones no fueron consideradas como acetopositivas.

Los frotis cervicouterinos fueron examinados en el Departamento de Citopatología del Centro Regional de Cáncer, de Trivandrum, uno de los laboratorios acreditados de la Academia de Citólogos de la India. Los citotecnólogos y citopatólogos no sabían los resultados de la IVAA. El resultado del examen citológico era positivo si revelaba cualquiera de las siguientes lesiones: atipia, displasia leve, displasia moderada, displasia grave, carcinoma *in situ* o carcinoma invasor. Tenían resultado negativo los frotis con citología normal, cambios reactivos o reparativos, inflamación e infecciones no relacionadas con el virus del papiloma humano (VPH).

A las participantes con resultado positivo de la IVAA o del frotis cervicouterino se les recomendó que se sometieran a un estudio de diagnóstico mediante colposcopia, con o sin biopsia, en el Centro Regional de Cáncer. Además, las mujeres que presentaban anomalías macroscópicas del cuello uterino (hemorragia al tacto, erosión hemorrágica, presunta excrecencia o úlcera, cuello uterino hipertrófico, edematoso y alargado, cuello uterino irregular e indurado o cuello uterino moteado) pero tenían resultado negativo en la IVAA y la prueba de Papanicolaou fueron remitidas para colposcopia y

biopsia. En los casos en que no se detectaron anomalías en la inspección visual o en la citología, no se hicieron colposcopia ni biopsia.

El intervalo entre las pruebas de detección y la colposcopia fue de tres a ochenta días. En el momento de la colposcopia se obtuvieron biopsias de zonas acetoblancas y de otras zonas sospechosas. Las mujeres que no tenían lesiones o que presentaban manifestaciones de cambios reparativos y reactivos (por ejemplo, inflamación o metaplasia escamosa) en la colposcopia no fueron sometidas a biopsia y se las consideró como casos positivos falsos. Las mujeres sin lesiones, inflamación, metaplasia escamosa, atipia, condiloma causado por la infección por el VPH (coilocitosis) o displasia leve en el examen histológico de la biopsia también fueron consideradas como casos positivos falsos. Las que presentaron displasia moderada o lesiones peores en el examen histopatológico de la biopsia fueron consideradas como casos positivos verdaderos.

No se pudieron calcular de forma directa la sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección, ya que no se aplicó la prueba de referencia a todas las mujeres con resultado negativo en el examen de detección. Aun así se puede comparar el desempeño de dos pruebas (IVAA y citología) con los siguientes parámetros⁸:

1. Tasa de detección de displasia moderada o lesiones peores (con la biopsia): se calculó dividiendo el número de mujeres examinadas que tenían estas lesiones por el total de mujeres examinadas.
2. Relación de sensibilidad entre ambas pruebas: se calculó dividiendo la tasa de detección de la IVAA por la tasa de detección de la citología cervicouterina. Una relación superior a 1 indicaba que la primera prueba era más sensible. Se aplicó la prueba de McNemar a las mujeres discordantes a fin de determinar la significación de la diferencia de sensibilidad entre la IVAA y la citología.
3. Especificidad aproximada de cada prueba de detección: se calculó dividiendo el número de mujeres con resultado negativo en las pruebas de detección por el total de mujeres examinadas menos la cantidad de casos positivos verdaderos detectados por la prueba. Se aplicaron las estadísticas de McNemar a las mujeres discordantes a fin de determinar la significación estadística de la diferencia de especificidad. El índice (especificidad de 100) indica la proporción de mujeres con resultado positivo en el examen de detección que fueron llamadas innecesariamente para un estudio de seguimiento.
4. Valor predictivo positivo: se calculó dividiendo el número de mujeres con resultado positivo verdadero en las pruebas de detección por el total de participantes con resultado positivo en las pruebas de detección.

Resultados

De las 3.000 mujeres, 182 (6,1%) tuvieron resultado positivo tanto con la IVAA como con citología, 116 (3,9%) tuvieron resultado positivo con la IVAA solamente y 125 (4,2%) tuvieron resultado positivo con citología solamente (cuadro 2), en tanto que 298 (9,9%) presentaron lesiones acetoblancas en la inspección a simple vista y 307 (10,2%) presentaron atipia o lesiones peores en la prueba de Papanicolaou. Además, en 215 mujeres (7,2%) se observaron anomalías del cuello uterino en el examen con espéculo, pero la IVAA y la prueba de Papanicolaou les dio negativo, y también fueron remitidas para una colposcopia. De las 638 mujeres remitidas para este examen, 573 (89,8%) se sometieron a este procedimiento. Se realizó una biopsia guiada en 277 mujeres (43,4%) en quienes se observaron anomalías con la colposcopia (cuadro 2). Las 65 mujeres remitidas, pero que no se sometieron a una colposcopia, fueron excluidas de análisis ulteriores, con lo cual quedó un total de 2.935 sujetos.

En el cuadro 3, se presentan los resultados histopatológicos de las biopsias de 277 mujeres. De las 51 mujeres con displasia moderada o lesiones peores (casos positivos verdaderos), en 46 el problema se detectó con IVAA, lo cual representa una tasa de detección de 15,7 por 1.000, en tanto que 44 lesiones fueron detectadas mediante citología, cifra que corresponde a una tasa de detección de 15,0 por 1.000. La razón de sensibilidades fue 1,05, con una diferencia no significativa ($P > 0,25$). Ambas pruebas dieron positivo en 80% de las lesiones positivas verdaderas. Con la IVAA se detectaron cinco lesiones (cuatro displasias moderadas y un carcinoma *in situ*) pasadas por alto en el examen citológico, mientras que con éste se detectaron tres lesiones (dos displasias moderadas y un carcinoma invasor) que no se detectaron con la IVAA.

Entre las 215 mujeres que tuvieron resultado negativo en ambas pruebas, pero fueron sometidas a colposcopia, se detectaron dos casos de displasia moderada y cinco de displasia leve. Mientras que con la citología se detectaron 79% (61 de 77) de las lesiones levemente dis-

plásicas, con la IVAA se detectaron 70% (54 de 77); 6,5% de estas lesiones no fueron detectadas por ninguna de estas dos pruebas. La especificidad aproximada de la IVAA fue de 92,2%, y de la citología, 92,7%. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,25$). El valor predictivo positivo de la IVAA fue de 17,0% (46 de 270), y el de la citología, 17,2% (44 de 256).

De los 20 casos de displasia moderada, 15 se sometieron a un procedimiento de excisión electroquirúrgica con asa (LEEP). De los 7 casos de displasia grave, 5 se sometieron al LEEP, 1 a conización y 1 a histerectomía. 9 casos de carcinoma *in situ* fueron sometidos a histerectomía, 2 a LEEP y 1 a conización. La distribución de estadios según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia⁹ de 12 carcinomas invasores confirmados mediante biopsia fue la siguiente: IA, 2 casos; IB, 3 casos; IIA, 1 caso; IIB, 5 casos; IIIB, un caso. 8 de los carcinomas invasores fueron tratados con una combinación de radioterapia externa y radiaciones intracavitarias, 2 con radiaciones intracavitarias solamente y 2 con histerectomía de Wertheim.

Análisis

Este estudio se realizó como parte de nuestra evaluación de los exámenes de detección basados en la inspección visual para pesquisar lesiones cervicouterinas. Nuestras investigaciones anteriores^{6,7} y un análisis de otros estudios¹⁰ realizados en la India indicaban que un método visual sencillo, que consiste en la inspección directa del

IVAA	Prueba de Papanicolaou	Número	Sometidas a colposcopia	Sometidas a biopsia
+	+	182	168	108
+	-	116	102	60
-	+	125	88	36
-	-	2.577	215	73
Total		3.000	573	277

IVAA: inspección visual del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético.

CUADRO 2. Resultados de las pruebas de detección

IVAA	Prueba de Papanicolaou	Inflamación e infección	Metaplasia escamosa	Metaplasia escamosa con atipia	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma invasor	Otros	Total
-	-	9	2	8	43	12	7	11	11	5	108
-	-	23	13	2	11	4	0	1	0	6	60
-	-	10	0	3	18	2	0	0	1	2	36
-	-	50	2	4	5	2	0	0	0	10	73
Total		92	17	17	77	20	7	12	12	23	277

IVAA: inspección visual del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético.

CUADRO 3. Distribución de resultados histológicos según los resultados de las pruebas de detección (citología positiva definida como atipia o lesiones peores)

IVAA	Prueba de Papanicolaou	Número	Sometidas a colposcopia
+	+	158	146
+	-	140	124
-	+	83	46
-	-	2.619	257
Total		3.000	573

IVAA: inspección visual del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético.

CUADRO 4. Resultados de las pruebas de detección (citología positiva definida como displasia leve o lesiones peores)

cuello uterino sin usar dispositivo de aumento ni ácido acético ("reducción de grado"), no era satisfactorio para la detección temprana del carcinoma cervicouterino y lesiones precursoras. Este método tiene poca sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones, especialmente las preinvasoras. Eso no es sorprendente, en vista de la gran variabilidad del aspecto del cuello uterino en una población en la que los traumatismos obstétricos del cuello uterino son frecuentes y las infecciones cervicouterinas y vaginales son comunes.

Varios informes indican que la inspección visual del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético al 3-5% recién preparado puede llevar a la detección satisfactoria de lesiones cervicouterinas¹¹⁻¹⁷ y lesiones que no se detectan mediante citología cervicouterina^{12,13}. Nosotros queríamos evaluar el uso de esta técnica por personal paramédico en la India. Los resultados de este estudio indican que la IVAA y la citología tienen casi el mismo desempeño en la detección de lesiones cervicouterinas. La proporción de mujeres sometidas a cada prueba y remitidas para una colposcopia fue similar.

Usamos un umbral bajo para definir una citología positiva (incluyendo la atipia) a fin de lograr la mayor cantidad posible de positivos verdaderos. Si hubiéramos usado un umbral más alto para considerar como positivo el resultado de la prueba de Papanicolaou en los casos de displasia leve o lesiones peores (excluida la atipia), la

citología habría resultado en una tasa de remisión de pacientes de 8,0% (n = 241) (cuadro 4). Sin embargo, la citología (con una tasa de detección de 14,7 por 1.000 mujeres) presentó casi la misma sensibilidad que la IVAA (con una tasa de detección de 15,7 por 1.000 mujeres) en la detección de lesiones con esta definición nueva (cuadro 5), pero una especificidad ligeramente mayor (95,4% para la citología a diferencia de 92,2% para la IVAA), que fue estadísticamente significativa (P < 0,001).

En un estudio realizado en Italia con 2.400 mujeres, mediante colposcopia se detectó una zona de transformación atípica (ZTA) en 312 mujeres; en 307 (98,4%) de ellas se observó claramente a simple vista que tenían el epitelio cervicouterino blanco tras la aplicación de ácido acético por un estudiante de medicina¹¹. Las biopsias para el examen histológico de las 312 ZTA revelaron lesiones benignas en 169 (54,2%) y neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) en 1 o lesiones peores en 143 (45,8%). Este es uno de los primeros informes en los cuales se indica que se puede detectar el cuello uterino en riesgo reconociendo zonas acetoblanas a simple vista.

En otro estudio realizado en Italia con 2.105 mujeres se compararon la IVAA (realizada por dos personas encargadas de la obtención de frotis), la cervicografía (inspección de diapositivas del cuello uterino impregnado con ácido acético utilizando un dispositivo de aumento) y la citología, y se notificaron tasas de positividad de 25,4%, 15,3% y 3,8%, respectivamente, con estos procedimientos¹². Se realizaron biopsias guiadas en 281 de 486 mujeres que se presentaron para una colposcopia y que habían tenido resultado positivo por lo menos en una prueba. Con citología, cervicografía e IVAA se detectaron 5, 5 y 7 de las 8 NIC detectadas en estas mujeres. Se observó que la IVAA era menos específica pero más sensible que la prueba de Papanicolaou. En otro estudio, 85 mujeres con lesiones acetoblanas sospechosas y resultado normal en la prueba de Papanicolaou fueron sometidas a colposcopia. En 34 (40%), el resultado del examen colposcópico fue normal, y las demás fueron sometidas a biopsia, detectándose 13 NIC¹³.

IVAA	Prueba de Papanicolaou	Inflamación e infección	Metaplasia escamosa	Metaplasia escamosa con atipia	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Carcinoma in situ	Carcinoma invasor	Otros
+	+	7	1	3	39	12	7	11	11	5
-	-	25	14	7	15	4	0	1	0	6
-	+	2	0	1	12	1	0	0	1	1
-	-	58	2	6	11	3	0	0	0	11
Total		92	17	17	77	20	7	12	12	23

IVAA: inspección visual del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético.

CUADRO 5. Distribución de resultados histológicos (citología positiva definida como displasia leve o lesiones peores)

En un estudio con 2.426 mujeres realizado en un suburbio de Ciudad del Cabo (Sudáfrica), las que tuvieron resultado positivo en la IVAA o que presentaban lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) en el examen citológico fueron remitidas para una colposcopia y biopsia¹⁴. De las participantes en este estudio, 61 tuvieron resultado positivo con la IVAA realizada por enfermeras debidamente capacitadas más citología, 15 tuvieron resultado positivo con la IVAA solamente, 254 tuvieron resultado positivo con citología solamente y 2.096 tuvieron resultado negativo tanto con la IVAA como con citología. Del total de 31 LIE de gran malignidad detectadas histológicamente en este estudio, 20 fueron pesquisadas por ambas pruebas, y las 11 restantes, mediante citología. Los autores concluyeron que, como la IVAA detectó más de 60% de las LIE de gran malignidad, merecía ser considerada como una alternativa para la citología en lugares de escasos recursos.

En un estudio reciente con 5.692 mujeres de 16 a 60 años de edad realizado en el sur de California se efectuaron 11 "especuloscopias" (examen del cuello uterino impregnado con ácido acético al 5%, con un monóculo de mano con un aumento de cuatro a seis veces e iluminación proveniente de una fuente de luz quimioluminiscente en la cuchilla superior del espéculo vaginal, para detectar zonas acetoblanas). El procedimiento fue realizado por 186 profesionales debidamente capacitados¹⁵. Con la especuloscopia, 688 mujeres (12,1%) tuvieron resultado positivo, en tanto que 151 (2,7%) tuvieron resultado positivo en la citología (LIE de escasa malignidad o lesiones peores). De las 799 mujeres con resultado positivo en una prueba o en ambas, 410 se sometieron a colposcopia y se realizaron biopsias en todas ellas. Se diagnosticaron histológicamente 32 LIE de gran malignidad y 191 LIE de escasa malignidad. Con la especuloscopia se detectaron 18 (56,3%) de las LIE de gran malignidad y 167 (87,4%) de las lesiones de escasa malignidad; mediante citología se identificaron 21 (65,6%) y 37 (19,4%) de las lesiones de gran malignidad y de escasa malignidad, respectivamente. Por lo tanto, la adición de la inspección visual del cuello uterino tratado con ácido acético, con la ayuda de un dispositivo de aumento, mejoró considerablemente la sensibilidad de la citología.

En un taller, un análisis de los resultados preliminares o finales de varios estudios del desempeño de la IVAA, con y sin dispositivo de aumento, en la detección de la neoplasia del cuello uterino en lugares de escasos recursos de Asia (India e Indonesia) y África al sur del Sahara (Kenya, Zimbabwe y Sudáfrica) indicó que la IVAA tiene un desempeño comparable al de la prueba de Papanicolaou y otras pruebas de detección estudiadas en dichos lugares¹⁶. En los estudios examinados, la sensibilidad de la IVAA se situaba sistemáticamente entre un 60 y 70%, y la especificidad era de alrededor de 70%.

En un estudio de la detección temprana realizado en consultorios por los autores en Ernakulam, India, con 1.351 mujeres, 37,7% tuvieron resultado positivo en la IVAA realizada por enfermeras debidamente preparadas y 15,2% con citología; 494 fueron sometidas a colposcopia y 95 a biopsia (datos inéditos). La IVAA detectó 95,8% de 71 displasias moderadas o lesiones peores confirmadas mediante biopsia, a diferencia de 62,0% con citología, lo cual da una razón de sensibilidad de 1,54. Sin embargo, la especificidad era menor (67,8% a diferencia de 98,6% para la prueba de Papanicolaou).

Los resultados del presente estudio y de otros sobre los cuales se ha informado indican que la IVAA es una prueba sencilla y objetiva. El resultado de este procedimiento (positivo o negativo) se conoce de inmediato, lo cual permite la realización de un algoritmo de estudios adicionales para identificar las lesiones cervicouterinas. Se ha comprobado que la colposcopia de seguimiento y el tratamiento de lesiones preinvasoras pueden realizarse de inmediato (en la misma consulta), lo cual no sólo evita la necesidad de que las pacientes regresen, sino que también aumenta el cumplimiento de los estudios de diagnóstico y el tratamiento. En Sudáfrica se ha comprobado que se puede realizar una colposcopia y excisión con asa grande de la zona de transformación, con anestesia local, en la misma consulta, cuando una prueba de detección da resultado positivo^{14,17}.

La prueba no es costosa, y se puede capacitar a los proveedores sanitarios (médicos y personal paramédico) para la detección de lesiones acetoblanas a simple vista. No resulta claro si el uso de un dispositivo de aumento mejora los resultados del procedimiento más allá de lo que se logra con un examen a simple vista, pero sí se sabe que el examen con dispositivo de aumento se puede realizar regularmente sin costo adicional.

Pese a las ventajas antedichas, la principal preocupación es la poca especificidad (tasa elevada de positivos falsos), lo que implica que muchas pacientes deben volver para una colposcopia. La frecuencia de la remisión de pacientes tras la IVAA se situó entre 3,1% y 38,7% en los estudios informados¹¹⁻¹⁶. Al parecer, se podría mejorar aún más la objetividad de la prueba con la capacitación adecuada de los proveedores sanitarios y, posiblemente, con el uso de un dispositivo de aumento. Creemos que la baja proporción de casos acetoblanos en nuestro estudio se debió a 1) la capacitación prolongada de nuestros trabajadores, 2) la inclusión de la colposcopia en la capacitación, y 3) la clasificación como casos positivos únicamente de aquellos con zonas acetoblanas claras en el cuello uterino, con exclusión de aquellos con aspecto levemente blanuzco y sospechoso. Sin embargo, otra explicación de la baja proporción de acetopositividad es que los sujetos de este estudio se parecían más o menos a la población, a diferencia de grupos enfermos selecciona-

dos que participan en estudios realizados en consultorios. La proporción de sujetos acetopositivos se situó entre el 12 y el 13% en otros dos estudios¹¹⁻¹⁴, lo cual indica que la proporción de pacientes que volvieron para someterse a más estudios y los positivos falsos podría reducirse considerablemente mediante un perfeccionamiento de la técnica en la población general. Pese a ello, parece probable que un porcentaje mayor de sujetos requerirá seguimiento tras una IVAA que con una buena citología cervicouterina. Sin embargo, como el resultado de la IVAA se conoce de inmediato, se podría realizar una colposcopia y administrar tratamiento para las lesiones preinvasoras durante la misma consulta, lo cual tendría ciertamente repercusiones favorables en el costo del examen de detección. En cambio, como el tratamiento (cauterización o crioterapia) podría presentar un riesgo bajo de morbilidad, el tratamiento de una gran cantidad de positivos falsos podría considerarse como un precio aceptable que pagar para el control eficaz del carcinoma cervicouterino.

La imposibilidad de determinar la tasa de negativos falsos en este estudio podría causar preocupación. Sin embargo, el hecho de que se hayan detectado solamente dos casos de displasia moderada y 5 de displasia leve entre las 215 mujeres que tuvieron resultado negativo en ambas pruebas (mujeres que presentaban algunas anomalías visibles) ofrece una indicación de que es improbable que la tasa de negativos falsos sea alta en la población estudiada. En evaluaciones futuras del desempeño de la IVAA se podría considerar la posibilidad de someter a todos los sujetos a colposcopia y biopsia a fin de determinar con exactitud las tasas de positivos verdaderos y negativos falsos. Ya hemos iniciado un estudio de ese tipo.

Es importante evaluar esta técnica más a fondo en distintos lugares y con distintos proveedores. Si el desempeño es uniformemente satisfactorio, es probable que pueda usarse en dos situaciones. Primero, en países en desarrollo, donde no será posible introducir exámenes citológicos de calidad aceptable por muchos años, la IVAA podría encontrar un lugar como método de bajo costo que no requiere un uso intensivo de la tecnología para el examen de detección y la localización de casos. Segundo, en países desarrollados, podría ser útil como complemento para mejorar la sensibilidad de la citología cervicouterina en la detección de lesiones, ya que se ha documentado ampliamente que la citología cervicouterina está asociada a tasas elevadas de negativos falsos, incluso en los mejores laboratorios, debido a errores de muestreo e interpretación¹⁸. En ambas situaciones, las consideraciones relativas al costo son importantes en vista de las consultas adicionales para colposcopias que se necesitan como consecuencia de las tasas de retorno de las pacientes, que son un poco elevadas.

Referencias

1. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organized screening programmes. *Lancet* 1987;1:1247-9.
2. Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. *Br J Cancer* 1985;52:669-73.
3. Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scientific Publications No. 76. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986.
4. World Health Organization. Control of cancer cervix: a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1986;64:607-18.
5. Stjernsward J, Eddy D, Luthra UK, Stanley K. Plotting a new course for cervical cancer screening in developing countries. *World Health Forum* 1987;8:42-5.
6. Nene BM, Deshpande S, Jayant K, Budukh AM, Dale PS, Deshpande DA et al. Early detection of cervical cancer by visual inspection: a population-based study in rural India. *Int J Cancer* 1997;68:770-3.
7. Wesley R, Sankaranarayanan R, Mathew B, Chandralekha B, Aysha Beegum A, Amma NS, et al. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. *Br J Cancer* 1997;75:436-40.
8. Schatzkin A, Connor RJ, Taylor PR, Bunnag B. Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees. *Am J Epidemiol* 1987;125:672-8.
9. International Union Against Cancer. Hermanek P, Sobin H, editors. TNM classification of malignant tumors. 4th. Edition. Geneva: Springer-Verlag, 1987:104-7.
10. Sankaranarayanan R, Syamalakumary B, Wesley R, Thara Somanathan, Chandralekha B, Sreedevi Amma N, et al. Visual inspection as a screening test for cervical cancer control in developing countries In: Franco E. Monsonego J. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997:411-21.
11. Ottaviano M, La Torre P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:139-42.
12. Cecchini S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzinni, G, Iossa A, Ciatto S. Testing cervicography and VIA as screening tests for cervical cancer. *Tumori* 1993;79:22-5.
13. Le LV, Broekhuizen FF, Janzer-Steele R, Behar M, Samter T. Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 1993;81:293-5.
14. Megavand E, Denny L, Dehaeck K, Soeters R, Bloch B. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstet Gynecol* 1996;88:383-6.
15. Wertlake PT, Francus K, Newkirk GR, Parham GP. Effectiveness of the Papanicolaou smear and speculscopy as compared with the Papanicolaou smear alone: a community-based clinical trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:421-7.
16. Gaffikin L, Bluementhal PD, Davis C, Griffey Brechin SJ. Workshop proceedings: alternatives for cervical cancer screening and treatment in low-resource settings. Baltimore: JHPIEGO Corporation, 1997.
17. Megevand E, Van Wyk W, Knight B, Bloch B. Can cervical cancer be prevented by a see, screen and treat programme? A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:923-8.
18. Koss LG. Cervical (Pap) smear. *Cancer* 1993;71:1406-12.

La inspección del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético como alternativa frente al tamizaje citológico

Eric Megevand, MD,
Lynette Denny, FCOG(SA),
Katrien Dehaeck, FCOG(SA),
Robbert Soeters, MD, PhD,
Basil Bloch, FRCOG

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Oncología Ginecológica, Hospital Grootte Schuur, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, República de Sudáfrica; y Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Ginebra, Ginebra, Suiza.

Objetivo: Determinar la utilidad de la inspección del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético como alternativa frente al tamizaje citológico.

Métodos: En una zona de asentamientos precarios de Ciudad del Cabo, Sudáfrica, se realizó un estudio prospectivo de 2.426 mujeres que se sometieron a examen con espéculo, inspección del cuello uterino a simple vista tras la aplicación de ácido acético y examen citológico. Los frotis fueron coloreados y procesados en el lugar donde se hizo el examen. Las pacientes con una lectura positiva tras la aplicación de ácido acético o cuyo frotis indicaba la presencia de una lesión intraepitelial escamosa de gran malignidad fueron remitidas para una colposcopia o biopsia inmediata y, en los casos en que estuviera indicado, para tratamiento mediante escisión de la zona de transformación con asa electroquirúrgica. Por lo tanto, a todas las pacientes con resultado positivo en el examen con ácido acético o el examen citológico se les hizo un examen histológico.

Resultados: A 76 mujeres, el examen con ácido acético les dio positivo. De las 2.350 mujeres que tuvieron resultado negativo, a 254 el frotis cervicouterino les dio positivo, y de estas en solo 11 se encontraron lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad en el examen histológico. En cambio, en 20 de las 61 mujeres con resultado positivo en el examen citológico y en el examen con ácido acético se encontraron lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad con el examen histológico. Por consiguiente, el uso de ácido acético permitió al observador detectar 20 de las 31 mujeres (64%) en quienes se encontraron lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad con los exámenes citológicos e histológicos.

Conclusiones: En lugares donde el acceso a los servicios de citopatología es limitado, la inspección a simple vista del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético diluido merece ser considerada como alternativa para detectar lesiones cervicouterinas premalignas (*Obstet Gynecol 1996;88:383-6*).

El cáncer cervicouterino es el tipo más común de cáncer en las mujeres de los países en desarrollo¹. En África, se calcula que se producen 36.900 casos nuevos al año². En Sudáfrica, el cáncer cervicouterino representa un 32,7% de los casos de cáncer de las mujeres negras. Por lo menos una de cada 23 mujeres negras llega a tener cáncer del cuello uterino en el curso de su vida. La mayoría de las pacientes acuden al médico cuando la enfermedad ya ha llegado a una etapa avanzada³.

El tamizaje citológico del cuello uterino, con tratamiento y seguimiento apropiados, es la única estrategia de eficacia conocida para prevenir el cáncer cervicouterino. Los países en desarrollo carecen de los recursos humanos, técnicos y financieros necesarios para mantener y desarrollar programas de tamizaje citológi-

co, de modo que se están investigando otros métodos para detectar afecciones premalignas del cuello uterino.

Realizamos este estudio prospectivo con el propósito de determinar si la inspección directa del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético sería una alternativa adecuada frente a la citología para la detección de lesiones premalignas del cuello uterino.

Materiales y métodos

Bajo los auspicios de la Asociación de Lucha contra el Cáncer de Sudáfrica se inició un proyecto piloto para determinar la factibilidad del tamizaje cervicouterino combinado con el tratamiento inmediato *in situ* de las anomalías detectadas⁴. Se trasladó un consultorio móvil

plenamente equipado a un barrio precario de Ciudad del Cabo, donde se atendió a pacientes del vecindario. El proyecto tenía un componente de educación, a fin de que los habitantes negros de barrios suburbanos de Ciudad del Cabo tomaran conciencia del problema del cáncer. El equipo de educadores estaba formado por una enfermera profesional que servía de coordinadora, una enfermera especialmente preparada para tomar frotis cervicouterinos, y trabajadores de salud comunitarios. La tarea de educación *in situ*, bajo la supervisión de un ginecólogo competente, capacitado en oncología y colposcopia (EM), comenzó una semana antes de la llegada del consultorio. Usamos las instalaciones disponibles, principalmente centros de atención primaria, consultorios de planificación familiar, escuelas e iglesias, y nos concentramos en la prevención del cáncer y la concientización. Para el estudio, se llevó a cabo un programa de exámenes de detección en masa, ofrecidos de manera gratuita a todas las mujeres sexualmente activas que no se hubieran hecho una prueba durante el año precedente, independientemente de su edad.

Las mujeres fueron sometidas a un examen con espéculo, tras lo cual se les aplicó una solución de ácido acético al 5% en el cuello uterino. Al cabo de un minuto, una monja enfermera les examinó el cuello uterino a simple vista, iluminándolo con una lámpara de 100 W. Se tomó nota de las zonas acetoblancas y de inmediato se

obtuvo un frotis cervicouterino con una espátula de madera. Los frotis cervicouterinos fueron procesados y examinados en el consultorio móvil por un citotécnico que sabía del estudio.

Todas las mujeres con resultado positivo en el examen con ácido acético (es decir, en cuyo cuello uterino se encontraron zonas acetoblancas) o en el examen citológico (es decir, en cuyo frotis cervicouterino se encontraron indicios de lesiones intraepiteliales escamosas [LIE]) fueron remitidas para una colposcopia, que se realizó en el consultorio clínico de inmediato o dentro de los tres días siguientes. Si las características eran compatibles con lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad y los resultados de la colposcopia cumplían los criterios para el tratamiento local de afecciones preinvasoras⁵, la paciente recibía tratamiento en el consultorio móvil, esto es, escisión de la zona de transformación con asa electroquirúrgica, con anestesia local. Si el diagnóstico colposcópico era lesión intraepitelial escamosa de escasa malignidad, se les hacía una biopsia en sacabocados de la zona más anómala. Si el examen histológico revelaba características de una lesión intraepitelial escamosa de escasa malignidad, se daba seguimiento a las pacientes. Por consiguiente, todas las mujeres con resultado positivo en el examen con ácido acético o en quienes se encontraron anomalías en el examen citológico fueron sometidas a un examen histológi-

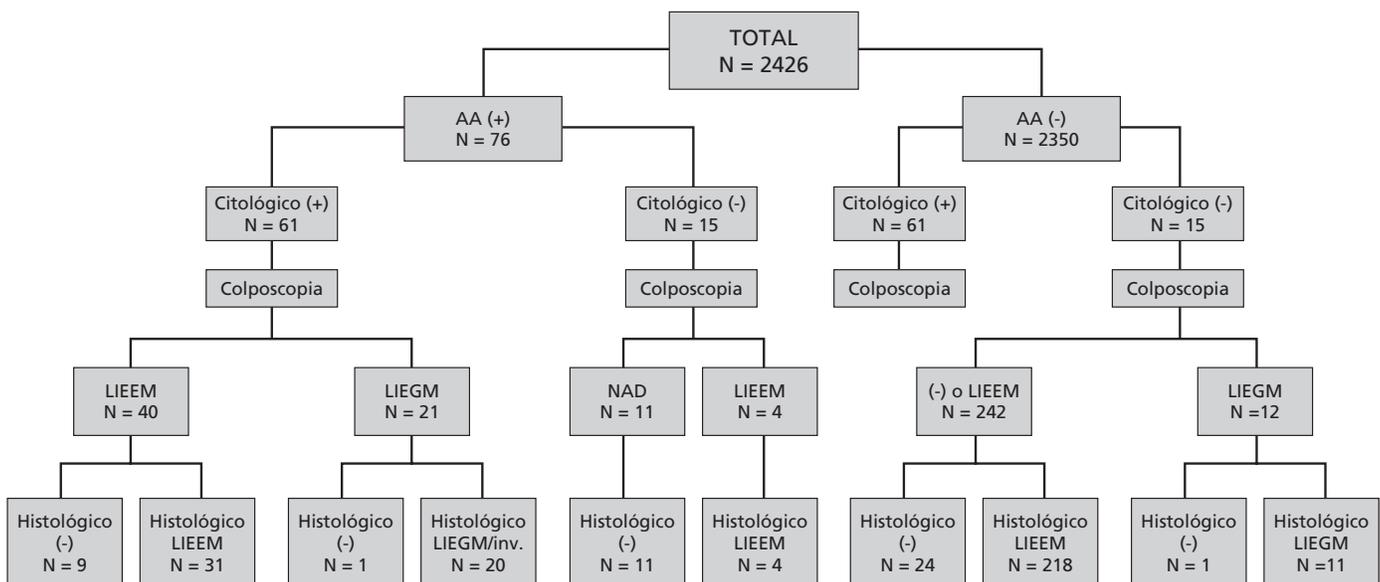


Figura 1. Comparación de los resultados del examen con ácido acético con los del examen citológico y los del examen histológico en los casos en que estaba indicado.

AA+ = resultado positivo tras la aplicación de ácido acético (o sea, observación de una zona acetoblanca a simple vista); AA- = resultado negativo tras la aplicación de ácido acético (o sea, no se observó una zona acetoblanca); Estudio citológico+ = indicios citológicos de lesión intraepitelial escamosa o cambios causados por el virus del papiloma humano; Estudio citológico- = no se detectaron anomalías con el examen citológico; LIEEM = lesión intraepitelial escamosa de escasa malignidad; LIEGM = lesión intraepitelial escamosa de gran malignidad; INV = signos histológicos de invasión; NAD = no se detectaron anomalías.

co, y comparamos los resultados del manejo de ambas situaciones clínicas (detección de anomalías en el frotis cervicouterino y en el examen con ácido acético).

Resultados

De febrero a septiembre de 1994, 2.426 mujeres acudieron al consultorio móvil. La edad promedio era de 31 años (de 20 a 83), la edad promedio la primera vez que tuvieron relaciones sexuales era de 16 años (de 12 a 36) y el promedio del número de partos era de 3 (de 0 a 12). 102 pacientes (4%) se habían hecho un frotis cervicouterino anteriormente. Entre los resultados clínicos se encontraron 3 casos de carcinoma invasor (2 de estadio Ib y 1 de estadio IIb), 2 miomas con prolapso y 1 metástasis vaginal de coriocarcinoma. Estas 6 pacientes fueron remitidas al Hospital Groote Schuur.

A 76 mujeres, el examen con ácido acético les dio positivo. Los frotis cervicouterinos subsiguientes revelaron LIE en 61 y ausencia de LIE en 15. De las 2.350 mujeres con resultado negativo en el examen con ácido acético, a 254 el frotis cervicouterino les dio positivo, y de estas en solo 11 se encontraron lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad en el examen citológico, que fueron confirmadas mediante estudio histológico. En cambio, en 20 de las 61 mujeres con resultado positivo en el examen citológico y en el frotis cervicouterino se encontraron lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad o signos de microinvasión con el examen histológico. Por consiguiente, 20 de las 31 pacientes (64%) en quienes se encontraron lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad en los exámenes citológicos e histológicos tuvieron resultado positivo en el examen con ácido acético. Cabe destacar que 15 mujeres a quienes el examen con ácido acético les dio positivo tuvieron resultado negativo en el examen citológico, pero en cuatro de ellas se encontraron lesiones intraepiteliales escamosas de escasa malignidad en el examen histológico, lo cual indica que el resultado negativo del examen citológico era falso (*figura 1*).

Las pacientes con resultado negativo en los exámenes no fueron sometidas a colposcopia o escisión de la zona de transformación con asa electroquirúrgica grande para confirmar los resultados negativos. Por consiguiente, no se conoce la exactitud de los exámenes en lo que concierne a la detección de anomalías del cuello del útero. Sin embargo, como en 55 de las 76 mujeres a quienes el examen con ácido acético les dio positivo se encontraron lesiones en el examen histológico, el valor predictivo positivo del examen con ácido acético fue de 72,4%. Asimismo, a 280 de las 315 mujeres con resultado positivo en el examen citológico, el examen histológico les dio positivo. Por lo tanto, el valor predictivo positivo de la citología cervicouterina fue de 88,9%.

Discusión

Pese a la prevalencia del cáncer cervicouterino en los países en desarrollo, se dispone de pocos programas de tamizaje eficaces. Entre las razones cabe señalar la falta de personal debidamente capacitado, así como de laboratorios y equipo, el costo elevado de los servicios y la dificultad para realizar un seguimiento a las pacientes. Es necesario buscar alternativas asequibles que sean suficientemente sensibles y específicas para reemplazar el tamizaje citológico.

Algunos clínicos usan ácido acético solo para evaluar el cuello uterino. De hecho, en algunos cursos de actualización se afirma que el examen con ácido acético constituye una forma adecuada de tamizaje. El objetivo del presente estudio era investigar la utilidad de la inspección del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético como alternativa frente al tamizaje citológico. Con este fin, nuestro enfoque clínico consistió en realizar exámenes citológicos y con ácido acético y comparar los resultados de ambos tipos de pruebas de tamizaje.

Considerando que a 254 pacientes el examen con ácido acético les dio negativo pero el examen citológico les dio positivo (es decir, se encontraron LIE), cabría suponer que la sensibilidad del examen sea baja. Sin embargo, no se puede calcular porque las pacientes con resultado negativo no fueron sometidas a colposcopia, biopsia ni escisión de la zona de transformación a fin de confirmar los resultados negativos. Aun así, el valor predictivo positivo de los exámenes (72% para el examen con ácido acético y 89% para el examen citológico) es exacto y comparable. Debido a que se obtienen más resultados negativos falsos con el examen con ácido acético que con el estudio citológico, dicho examen no puede usarse para detectar lesiones cervicouterinas premalignas. Como el citotécnico sabía que se estaba realizando un estudio, es posible que haya puesto más atención en el examen de los frotis, lo cual mejoraría la sensibilidad del estudio citológico.

Según lo que se sabe de la historia natural del cáncer cervicouterino, la displasia leve, moderada y grave representa etapas sucesivas de la patogénesis de esta enfermedad. En vista del bajo riesgo de progresión a un cáncer invasor en las pacientes en quienes el examen citológico de tamizaje revela la presencia de lesiones intraepiteliales escamosas de escasa malignidad⁶, parece razonable concentrarse en la detección de lesiones de gran malignidad en los países donde hay pocas oportunidades para realizar exámenes citológicos de detección. En comparación con el estudio citológico, el examen con ácido acético permitió al observador detectar el 64% de las lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad encontradas en el examen histológico. En otras palabras, en una población de

alto riesgo que no dispone de otro programa de tamizaje, con este examen se podrían detectar dos tercios de las lesiones cervicouterinas premalignas de gran malignidad y se podrían prevenir varios tumores malignos a un costo bajo. Además, en este estudio, con el examen directo del cuello uterino se encontraron tres casos de carcinoma invasor en una etapa temprana.

El estudio citológico cervicouterino sigue siendo el mejor método disponible para detectar lesiones cervicouterinas premalignas, con una sensibilidad que se sitúa entre 42 y 89%^{7,8}. Otros métodos de avanzada, como los costosos exámenes citológicos automatizados o la determinación del tipo de virus del papiloma humano, siguen siendo experimentales y no se encuentran en los países en desarrollo. Algunos investigadores han explorado diversas opciones para el tamizaje citológico. En la India, se probó el examen directo del cuello uterino con 11.760 pacientes^{9,10}, detectándose un 52% de las lesiones (cáncer en etapas tempranas), mientras que un 71% se detectaron con el estudio citológico. Todavía no resulta claro si este método es práctico o si puede contribuir al control del cáncer cervicouterino en los países en desarrollo. Su principal desventaja es que permite detectar el cáncer invasor del cuello uterino en una etapa temprana, en vez de la afección preinvasora. En un estudio de 2.400 pacientes¹¹ se compararon la inspección a simple vista del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético y la colposcopia. Solo el 46% de las lesiones detectadas fueron confirmadas histológicamente. El informe no contenía comentarios sobre la correlación con el examen citológico. En una serie de 65 pacientes⁶ se observó que la detección de LIE mediante cervicografía era más sensible (83%) que la prueba de Papanicolaou (42%), aunque ambas parecían ser igualmente específicas. Al combinar las dos, los autores obtuvieron una sensibilidad del 100% en la detección de displasias cervicouterinas.

En nuestro estudio, la falta de información sobre los resultados negativos de los exámenes fue una limitación importante. Como no se conocen las tasas de resultados negativos falsos de ambos métodos de tamizaje, no podemos hacer comentarios sobre la sensibilidad, la especificidad ni el valor predictivo negativo de los exámenes.

El examen citológico sigue siendo el mejor método disponible para detectar el cáncer cervicouterino. Sin embargo, en los países con escasos recursos o en los casos en que no se dispone de tales exámenes, se necesita un método económico y fácil que pueda emplear el personal de salud sin formación médica. Con la inspección a simple vista del cuello uterino tras la aplicación de ácido acético diluido se pueden detectar más de 60% de las lesiones intraepiteliales escamosas de gran malignidad, de modo que merece ser considerado como alternativa para el tamizaje citológico.

Referencias

1. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1988;41:184-97.
2. Miller AB. Cervical cancer screening programmes: Managerial guidelines. Geneva: World Health Organization 1992.
3. South African National Cancer Registry Annual Report. Johannesburg, South Africa: National Cancer Registry 1989:14-15.
4. Megevand E, Van Wyk W, Knight B, Bloch B. Can cervical cancer be prevented by a see, screening and treat program? A pilot study. *Am J Obstet Gynecol*, 1996;174:923-8.
5. Howe DR, Vincente AC. Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol*, 1991; 98:588-91.
6. Miller AB. Report on a workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. *Int J Cancer*, 1992;46:761-9.
7. Coibion M, Guenier C, Miloiu A, Andry M, Bonnal JL, Nogaret JM. The value of screening using cervicography in dysplasia and neoplasms of the uterine cervix. *Rev Med Brux*, 1990;11:16-20.
8. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol*, 1974; 110:953-8.
9. Sehgal A, Singh V, Bambhani S, Luthra UK. Screening for cervical cancer by direct inspection. *Lancet*, 1991;338:282.
10. Stjernswärd J, Eddy D, Luthra U, Stanley K. Plotting a new course for cervical cancer screening in developing countries. *World Health Forum*, 1987; 8:42-5.
11. Ottaviano M, La Torre P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol*, 1982;143:139-42.

Evaluación de la cervicografía y la cervicoscopia para detectar el cáncer cervicouterino

Silvia Cecchini¹, Rita Bonardi^{1,2},
Antonia Mazzotta^{1,2},
Grazia Grazzini¹,
Anna Iossa¹
Stefano Ciatto¹

1 Centro de Estudio y Prevención del
Cáncer, Florencia
2 Centro Nacional del Cáncer, Génova

Agradecimientos: Este estudio fue financiado en parte por el Programa Europa contra el cáncer, de la Comunidad Europea, 0136470.

La correspondencia debe dirigirse a: Stefano Ciatto M.D., Centro Studio Prevenzione Oncologica, Viale A. Volta 171, 50131 Florencia, Italia.

Objetivos y antecedentes: Según los informes actuales, la sensibilidad de la prueba de Papanicolaou para la detección del cáncer cervicouterino es subóptima. Se sabe que la colposcopia es más sensible que los estudios citológicos, pero no se puede usar para el tamizaje debido a su costo y complejidad. Se ha propuesto la cervicografía como solución alternativa, ya que es menos costosa y más factible. En el presente estudio se evalúa la factibilidad de la cervicografía y la cervicoscopia (examen a simple vista del cuello uterino tras el lavado con ácido acético) como pruebas de detección en una serie consecutiva.

Métodos: La encargada de tomar los frotis realizó una cervicografía y cervicoscopia a las mujeres que se presentaron consecutivamente en un consultorio donde se hacían pruebas de detección. Aquellas que tuvieron un resultado anormal en los estudios citológicos (lesión atípica o más grave), la cervicografía o la cervicoscopia (lesión acetoblanca), fueron sometidas a una colposcopia. Se compararon los tres métodos de detección según la tasa de positividad, la tasa de detección de NIC 2-3 y el valor predictivo positivo.

Resultados: 2.105 mujeres consecutivamente fueron sometidas a pruebas de detección. La tasa de positividad de los estudios citológicos, la cervicografía y la cervicoscopia fue de 3,8%, 15,3% y 25,4%, respectivamente. De 555 mujeres, 486

asistieron a la fase de evaluación. Se realizaron 281 biopsias dirigidas y se detectaron ocho lesiones NIC 2-3. Mediante estudios citológicos se detectaron 5,5 lesiones NIC 2-3, y con cervicografía y cervicoscopia, 7 de 8. El valor predictivo positivo fue de 0% para la atipia citológica, 25% para las LIE citológicas, 1,75% para la cervicografía y 2,05% para la cervicoscopia. La detección de una lesión NIC 2-3 por medio de estudios citológicos costó US\$ 5.543. El costo de cada lesión NIC 2-3 adicional con resultado citológico negativo detectada mediante cervicografía o cervicoscopia fue de US\$ 12.947 o US\$ 3.916, respectivamente.

Conclusiones: El estudio confirma la sensibilidad limitada de los estudios citológicos para la detección de NIC 2-3. La adición de la cervicografía no resultó eficaz en relación con el costo. La cervicoscopia fue poco específica, pero aumentó la tasa de detección de NIC 2-3 a un costo relativamente bajo. Valdría la pena evaluar mejor la cervicoscopia como prueba de detección.

PALABRA CLAVE: Detección del cáncer cervicouterino, estudios citológicos cervicouterinos, cervicografía

Aunque actualmente se recomiendan exámenes cervicouterinos para reducir la incidencia del cáncer y la mortalidad por esta enfermedad^{10, 22}, se han notificado tasas de sensibilidad subóptimas de los estudios citológicos vaginales en relación con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y el cáncer^{4, 5, 7, 11, 14, 18, 19}. Se ha comprobado que la colposcopia mejora las tasas de detección de NIC y cáncer cervicouterino^{8, 13, 16} cuando se combina con estudios citológicos, pero no resulta práctica debido al costo y la falta de colposcopistas debida-

mente capacitados. La cervicografía cuesta mucho menos, es casi tan exacta como la colposcopia para el diagnóstico^{1, 21} y ha sido propuesta como prueba de detección en combinación con estudios citológicos. En varias investigaciones^{1, 3, 9, 12, 23} se observó que la cervicografía es más sensible que los análisis citológicos y se recomendó su uso regular para el tamizaje.

El propósito del presente estudio es evaluar las posibles ventajas de combinar la cervicografía con estudios citológicos vaginales en una población sometida a

exámenes de detección. También se estudió la exactitud del diagnóstico basado en el examen directo del cuello uterino, realizado por la persona que toma el frotis tras el lavado con ácido acético (cervicoscopia).

Materiales y métodos

En el Centro de Estudio y Prevención del Cáncer (CSPO), de Florencia, se viene realizando un tamizaje organizado desde 1969¹⁷. A todas las mujeres de 25 a 60 años de edad que viven en el distrito de Florencia se las invita a someterse a pruebas de detección. Las muestras para la prueba de Papanicolaou se obtienen con espátula de Ayre y Cytobrush. A todas las mujeres con indicios citológicos de atipia de las células escamosas o glandulares o de lesiones más graves¹⁵, se les pide que vayan al consultorio colposcópico del CSPO para someterse a una colposcopia. Anualmente se examinan alrededor de 75.000 frotis y se realizan 5.000 colposcopias.

En el presente estudio, 2.105 mujeres que acudieron consecutivamente al consultorio de pruebas de Papanicolaou del CSPO, de mayo de 1991 a enero de 1992, fueron sometidas también a una cervicografía y cervicoscopia. Tenían de 17 a 83 años de edad, o sea, 46,3 años en promedio.

La cervicografía se hizo con el método descrito por Staff²¹ justo después de la obtención del frotis. La persona que tomó la muestra tomó también una diapositiva en color del cuello uterino tras el lavado con ácido acético al 5%, utilizando una cámara de 35 mm con anillo de extensión de 50 mm y objetivo macro de 100 mm. Los cervigramas fueron interpretados por separado por un colposcopista experimentado (S.Ce) que no conocía el informe citológico. Con respecto a los cervigramas, se indicó si presentaban fallas técnicas o si eran negativos (sin lesión anormal, incluidos los casos sin unión escamosocilíndrica visible) o de aspecto sospechoso (presencia de lesión anormal: epitelio acetoblanco, punteado, mosaico, vasos atípicos).

La cervicoscopia consistió en el examen a simple vista del cuello uterino con una lámpara halógena de 60 W tras el lavado con ácido acético y antes de la cervicografía. Dos personas que tomaban frotis realizaron la cervicoscopia en el presente estudio. No habían aprendido a hacer colposcopias y se les había enseñado someramente a reconocer zonas acetoblanco. Los resultados de la cervicoscopia podían ser negativos (sin zonas acetoblanco) o positivos (con indicios de zonas acetoblanco).

Todas las mujeres con a) resultados anormales de los estudios citológicos (atipia de las células escamosas o glandulares o lesión más grave), b) cervicografía sospechosa o c) resultado positivo de la cervicoscopia fueron invitadas a someterse a una colposcopia. Se realizaron

biopsias guiadas colposcópicamente de todas las zonas acetoblanco. En cuanto a las lesiones acetoblanco observadas en la cervicografía o cervicoscopia que no fueron confirmadas mediante colposcopia, se supuso que eran positivos falsos causados por reflejos de la luz en la cervicografía o errores del operador sin formación médica que había preparado el informe de la cervicoscopia.

Se compararon los estudios citológicos, la cervicografía y la cervicoscopia en cuanto a su tasa de positividad y su exactitud para el diagnóstico. Las mujeres que fueron invitadas a someterse a una colposcopia y no lo hicieron fueron excluidas de la evaluación de la exactitud del diagnóstico. La colposcopia con resultado negativo y el diagnóstico histológico en la biopsia guiada colposcópicamente fueron considerados como el patrón oro para determinar la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de NIC II-III. Los casos con indicios histológicos de infección por el virus del papiloma humano (VPH) o NIC I fueron agrupados con los casos negativos por razones metodológicas. Se realizaron dos estimaciones de la exactitud del diagnóstico según el informe citológico, esto es, se consideró la atipia de las células escamosas como resultado negativo y la de las células glandulares como resultado positivo. Los cervigramas con fallas técnicas fueron considerados negativos.

Se compararon las diferencias en las tasas observadas mediante la prueba de la χ^2 (ji al cuadrado), estableciéndose un nivel de significación estadística de $p = 0,05$. El análisis del costo se basó en los costos reales del presente estudio. No se tuvieron en cuenta los costos de la organización general del tamizaje ni las invitaciones, porque son independientes del tipo de prueba de detección. El costo promedio de un examen citológico (US\$ 33) incluyó los costos de evaluación de los casos con resultados citológicos anormales (colposcopia = US\$ 15,5; estudio histológico = US\$ 15,5). El costo de la cervicografía (US\$ 6) y la cervicoscopia (US\$ 5,5) también incluía los costos de evaluación, pero no en los casos en que la evaluación estaba indicada por resultados anormales de los estudios citológicos (atipia o lesión más grave). Se calculó el costo de los estudios citológicos por cada NIC II-III detectada y se comparó con el costo por cada NIC II-III detectada mediante cervicografía o cervicoscopia tras un resultado negativo de los estudios citológicos.

Resultados

El *cuadro 1* muestra la distribución de los casos estudiados según el informe de los estudios citológicos, la cervicografía o la cervicoscopia. La tasa de resultados positivos de los estudios citológicos fue de 3,8% o 0,99% según se considerara la atipia de las células escamosas o glandulares como resultado positivo o no. La tasa de

Informe	Menor de 50 años	Mayor de 50 años	Total
Estudios citológicos:			
inadecuados	15	2	17
resultado negativo	1136	871	2007
atipia de las células escamosas o glandulares	41	19	60
LIE 1	12	1	13
LIE 2	6	2	8
Cervicografía: fallas técnicas	59	70	129
resultado negativo	855	768	1623
resultado sospechoso	294	29	323
Cervicoscopia:			
resultado negativo	857	713	1570
resultado positivo	351	184	535

Cuadro 1. Distribución de 2.105 mujeres según el informe de los estudios citológicos, de la cervicografía y la cervicoscopia

positividad de la cervicografía y cervicoscopia fue de 15,3% y 25,4%, respectivamente. Se observó una diferencia significativa en las tasas de positividad según la edad. La tasa de positividad fue de 5,1% en las mujeres menores de 50 años y de 2,5% en las mayores de 50 con los estudios citológicos ($\chi^2 = 8,22$, grado de libertad = 1, $p < 0,01$), 24,3% y 3,2% con la cervicografía ($\chi^2 = 169,24$, grado de libertad = 1, $p < 0,0001$), y 29,0% y 20,5% con la cervicoscopia ($\chi^2 = 19,82$, grado de libertad = 1, $p < 0,001$).

En el *cuadro 2* se presenta la distribución de los casos según el informe de las pruebas de detección combinadas. En 1.550 mujeres que fueron invitadas a hacerse otra prueba de Papanicolaou al cabo de tres años, no se detectaron anomalías en los estudios citológicos, en la cervicografía ni en la cervicoscopia. Se invitó a 555 mujeres que habían tenido resultado positivo por lo menos en una de las pruebas a someterse a un examen colposcópico, y 486 (87,6%) acudieron. La tasa de asistencia fue de 86,9% (411 de 473) de las mujeres menores de 50 años y 91,5% (75 de 82) de las mayores de 50 años.

La colposcopia dio resultado negativo en 205 casos, pero se observaron anomalías colposcópicas y se realizaron biopsias en 281 casos. El diagnóstico histológico fue negativo en 180 casos y se encontró VPH-NIC I en 93, NIC II en cuatro y NIC III en cuatro. La tasa de detección de NIC II-III fue similar en las mujeres menores de 50 años (7 de 411) y en las mayores de 50 (1 de 75).

En el *cuadro 3* se presenta la distribución de casos según el diagnóstico definitivo y el resultado de cada prueba de detección. Los estudios citológicos mostraron la presencia de anomalías en cinco casos (lesión intraepitelial escamosa [LIE] de escasa malignidad en

Cervicografía	Cervicoscopia	Número de casos	%
Estudios citológicos con resultado negativo			
negativo	negativo	1550	73.6
positivo	negativo	106	5.0
negativo	positivo	176	8.4
positivo	positivo	192	17.5
Indicios citológicos de atipia de las células escamosas o glandulares			
negativo	negativo	42	2.0
positivo	negativo	5	0.2
negativo	positivo	5	0.2
positivo	positivo	8	0.4
Indicios citológicos de lesión intraepitelial escamosa			
negativo	negativo	8	0.4
positivo	negativo	1	0.0
negativo	positivo	1	0.0
positivo	positivo	11	0.5

Cuadro 2. Distribución de los casos estudiados según el informe de distintas pruebas de detección

uno, LIE de gran malignidad en cuatro) y dieron resultado negativo en tres de ocho casos de NIC II-III. Con la cervicografía se detectaron cinco NIC II-III, y con la cervicoscopia, siete. El examen de los tres cervigramas negativos falsos mostró que la lesión acetoblanca observada en la colposcopia no fue detectada en la cervicografía porque el cuello uterino no estaba bien enmarcado (dos casos) o la cámara no estaba bien enfocada (un caso). El valor predictivo positivo de NIC II-III fue de 0% para la atipia citológica de las células escamosas o glandulares, 25% (5 de 20) para LIE detectadas en estudios citológicos, 1,75% (5 de 285) para la cervicografía y 2,05% (7 de 341) para la cervicoscopia. No se observaron diferencias significativas en el valor predictivo positivo de las distintas pruebas según la edad.

El costo de cada NIC II-III detectada en los estudios citológicos fue de US\$ 5.543, y el de cada NIC II-III detectada mediante cervicografía y cervicoscopia –no identificada antes en los estudios citológicos– fue de US\$ 12.947 y US\$ 3.916, respectivamente.

Estudios citológicos	Cervicografía	Cervicoscopia	Diagnóstico definitivo		
			Negativo para VPH-NIC 1	NIC 2	NIC 3
negativo	positivo	negativo	93	—	—
negativo	negativo	positivo	148	1	1
negativo	positivo	positivo	168	—	1
atipia	negativo	negativo	38	—	—
atipia	positivo	negativo	5	—	—
atipia	negativo	positivo	4	—	—
atipia	positivo	positivo	7	—	—
LIE	negativo	negativo	7	—	1
LIE	positivo	negativo	1	—	—
LIE	negativo	positivo	1	—	—
LIE	positivo	positivo	6	3	1

Cuadro 3. Distribución de los casos estudiados según el informe de pruebas combinadas y el diagnóstico definitivo. Se excluyeron 68 casos que se negaron a someterse a una colposcopia.

Análisis

En este estudio se comparó la exactitud de los estudios citológicos, de la cervicografía y la cervicoscopia en la detección de NIC II-III solamente. No se tuvieron en cuenta las lesiones causadas por el VPH ni las NIC I, porque la eficacia en relación con el costo de su detección y tratamiento sistemático todavía causa controversia. La baja prevalencia observada de NIC II-III, que cabía prever en un grupo consecutivo sin sesgos al repetir el examen de detección, no permitió observar diferencias de sensibilidad estadísticamente significativas entre las pruebas estudiadas. Aun así, fue posible realizar algunas reflexiones sobre el posible papel de la cervicografía y la cervicoscopia como métodos de detección.

El estudio confirma la sensibilidad limitada de los estudios citológicos para las NIC II-III^{4, 20, 23} y la necesidad de usar otras pruebas de detección. La tasa de detección nula de NIC II-III observada en relación con la atipia citológica probablemente se deba al tamaño limitado de la serie estudiada y al bajo valor predictivo positivo previsto de la atipia citológica para las NIC II-III⁶.

Mediante cervicografía se detectó una NIC III que no se había detectado en los estudios citológicos, y se omitió otra que sí se había encontrado en los estudios citológicos. La tasa general de detección de NIC II-III correspondiente a la cervicografía fue similar a la de los estudios citológicos. Como ya se ha informado^{2, 23}, la cervicografía fue poco específica, debido a lo cual fue necesario que un número excesivo de pacientes volvieran a fin de someterse a una colposcopia. Estos resultados no fueron tan satisfactorios como los notificados por Tawa et al.²³ en un estudio de tamizaje similar, y podrían atribuirse a una diferencia entre ambos estudios en lo

que atañe a la exactitud de los estudios citológicos y la cervicografía. En nuestro estudio se consideró que los cervigramas negativos falsos presentaban fallas técnicas, especialmente en lo que concierne al enmarcado del cuello uterino en su totalidad. Se observó una lesión acetoblanca mediante cervicoscopia en dos de tres casos que habían dado resultado negativo falso en la cervicografía. Esta conclusión indica que una capacitación más prolongada, una ejecución más exacta y una mayor confianza con el método probablemente aumenten la exactitud de la cervicografía, pero eso tal vez incremente el costo y la dificultad de ofrecer cervicografías en consultorios citológicos.

Que nosotros sepamos, la cervicoscopia no ha sido descrita o utilizada anteriormente como método de detección. Los resultados observados en el presente estudio son alentadores. La tasa de detección de NIC II-III fue

mayor que la de los estudios citológicos y la cervicografía. Esta conclusión podría ser sorprendente, ya que ambas técnicas se basan en el examen del cuello uterino tras el lavado con ácido acético. Tomar una buena fotografía del cuello uterino puede ser difícil, ya que no siempre es fácil enmarcarlo de forma completa, y el sangrado, debido al cepillado previo del endocervix, y los reflejos del flash podrían disimular o simular lesiones acetoblancas. La cervicoscopia, en cambio, no presenta tales inconvenientes, porque el cuello uterino puede examinarse desde distintos ángulos y el sangrado se puede controlar haciendo presión con hisopos. No obstante, la cervicoscopia es poco específica, situación que determinó el regreso de muchas pacientes para someterse a una colposcopia.

El análisis de costos es importante para evaluar distintos métodos de detección. Nosotros consideramos los estudios citológicos como método de detección básico y calculamos el costo de la combinación sistemática de la cervicografía o la cervicoscopia con estudios citológicos. Los costos absolutos presentan grandes variaciones de un centro o país a otro, y sería mejor basar el análisis de costos en el cálculo del costo relativo de los distintos métodos en un solo lugar. La cervicografía y la cervicoscopia fueron poco específicas y en su costo final influyó considerablemente el costo de las colposcopias y biopsias innecesarias de los casos positivos falsos. La cervicografía también tuvo una sensibilidad limitada y un costo final inaceptable por cada NIC II-III detectada que se había pasado por alto en los estudios citológicos. La cervicoscopia fue aun menos específica, y el costo de los exámenes innecesarios fue mayor, pero eso fue compensado por una mayor sensibilidad, y el costo final por

cada NIC II-III detectada, no descubierta en los exámenes citológicos, fue favorable en comparación con la cervicografía.

En conclusión, el presente estudio confirma que los estudios citológicos tienen sensibilidad limitada para las NIC II-III. Si se combinan con una cervicografía, la tasa de detección de NIC II-III mejora un poco, pero a un costo muy elevado. La cervicoscopia fue menos específica, pero también más sensible y resultó más eficaz en relación con el costo que la cervicografía. Es necesario confirmar estos resultados mediante un estudio ulterior de la cervicoscopia en una serie de tamizaje más grande.

Referencias

1. August N.: Cervicography for evaluating the "atypical" Papanicolaou smear. *J Reprod Med*, 36:89-94, 1991.
2. Burke L.: Cervicography: an alternative modality of cervical screening. *Diagn Cytopathol*, 7:631-632, 1991.
3. Campion M.J.: Cervical HPV infection – a clinical perspective. In: Human Papilloma Virus and Cervical Cancer. Munoz N., Bosch F.X., Jensen O.M. (Eds.), pp. 41-65. IARC Scientific Publication No. 94, Lyon, 1989.
4. Cecchini S., Palli D., Casini A.: Cervical intraepithelial neoplasia III: an estimate of screening error rates and optimal screening interval. *Acta Cytol*, 29:329-333, 1985.
5. Cecchini S., Piazzesi G., Carli S.: Estimate of cervical cancer screening sensitivity in the Florence District. *Gynecol Oncol*, 33:182-184, 1989.
6. Cecchini S., Iossa A., Ciatto S., Bonardi L., Confortini M., Cipparrone G., Taddei G.L., Cianferoni L., Scuderi A.: Routine colposcopic survey of patients with squamous stypia. *Acta Cytol*, 34:778-780, 1990.
7. Coppleson L.W., Brown B.: Estimation of the screening error rate from observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol*, 119:953-958, 1974.
8. Coppleson M.: Colposcopy of the cervix. In: Gynecologic Oncology, Fundamental Principles and Clinical Practice. Coppleson M., Pixley E. (Eds.), pp. 2-5-224, Churchill Livingstone, New York, 1981.
9. Darnell Jones D.E., Creasman W.T., Dombroski R.A., Lents S.S., Waeltz J.L.: Evaluation of the atypical Pap smear. *Am J Obstet Gynecol*, 157:544-549, 1987.
10. Day N.E.: Effect of cervical cancer screening in Scandinavia. *Obstet Gynecol*, 63:714-718, 1984.
11. Fetherston W.C.: False negative cytology in invasive cancer of the cervix. *Clin Obstet Gynecol*, 26:929-937, 1983.
12. Gundersen J.H., Schauburger C.W., Rowe N.R.: The Papanicolaou smear and the cervigram. A preliminary report. *J Reprod Med* 33:46-48, 1988.
13. Limburgh H.: Comparison between cytology and colposcopy in the diagnosis of early cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 75:1298-1301, 1958.
14. Morell N.D., Taylor J.R., Snyder R.N., Ziel H.K., Saltz A., Willie S.: False negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol* 60:41-45, 1982.
15. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses, *JAMA* 262:931-934, 1989.
16. Navratil E., Burghardt E., Bajardi F., Nash W.: Simultaneous colposcopy and cytology used in the screening for carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 75:1291-1297, 1958.
17. Palli D., Carli S., Cecchini S., Venturini A., Piazzesi G., Buiatti E.: A centralized cytology screening program for cervical cancer in Florence. *J Epidemiol Comm Health*, 44:47-51, 1990.
18. Richart R.M.: Evaluation of the true false negative rate in cytology. *Am J Obstet Gynecol*, 89:723-726, 1964.
19. Rylander E.: Negative smears in women developing invasive cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 56:115-118, 1977.
20. Spitzer M., Krumholz B.A., Chernys A.E.: Comparative utility of repeat Papanicolaou smears, cervicography, and colposcopy in the evaluation of atypical Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*, 69:731-739, 1987.
21. Stafil A.: Cervicography: A new method for cervical cancer detection. *Am J Obstet Gynecol*, 139:815-825, 1981.
22. Stenkvist B., Bergstrom R., Ecklund G., Fox C.H.: Papanicolaou smear screening and cervical cancer. What can you expect? *JAMA*, 252:1423-1426, 1984.
23. Tawa K., Forsythe A., Cove J.K., Saltz A., Peters H.W., Watring G.W.: A comparison of the Papanicolaou smear and the cervigram: Sensitivity, specificity and cost analysis. *Obstet Gynecol* 71:229-235, 1988.

¿Es el Papanicolaou una prueba suficiente? El lavado del cuello uterino con ácido acético como tratamiento complementario: estudio de HARNET

David C. Slawson, MD, Joshua H. Bennett, MD, y James M. Herman, MD, MSPH

Harrisburg y Hershey, Pennsylvania

Presentado y revisado el 29 de abril de 1992.

Agradecimientos: El estudio fue financiado en parte por la Fundación George L. Laverty. Los autores reconocen el apoyo de International Cytobrush Incorporated, SmithKline Bio-Science Laboratories y Olympus Corporation. También agradecen a Joanne Aiello y Gail Leduc por la preparación del original; al Dr. Him G. Kwee, del Departamento de Patología del Hospital de Harrisburg, por los servicios de laboratorio; al Dr. Alan Adelman, por su colaboración en la redacción; y Judith Blouch, MA, investigadora ayudante de HARNET, por su experto manejo de la red.

El difunto Dr. Frederick D. Curcio III colaboró en la organización y la realización del estudio.

La Red de Investigaciones de la Zona de Harrisburg (HARNET) abarca seis consultorios de la zona metropolitana de Harrisburg. La lista completa está al final del artículo.

Este texto pertenece al Departamento de Medicina General del Hospital de Harrisburg, Harrisburg (Dres. Slawson, Bennett y Herman), y al Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria de la Universidad Estatal de Pennsylvania, Hershey (Dres. Slawson, Bennett y Herman), Pennsylvania. Los pedidos de reimpresiones deben dirigirse a David C. Slawson, MD, 205 S Front St., Harrisburg, PA 17105.

© 1992 Appleton & Lange
ISSN 0094 3509

Antecedentes: La prueba de Papanicolaou tiene una tasa de negativos falsos que va de 10% a 50%. Por lo tanto, los métodos complementarios para detectar enfermedades cervicouterinas resultan útiles. Estudiamos el lavado del cuello uterino con ácido acético como método complementario para detectar casos adicionales de enfermedades cervicouterinas que no se pesquisaron con la prueba de Papanicolaou.

Métodos: Se examinó a todas las mujeres que acudieron a seis consultorios de medicina general para consultas preventivas durante el período de agosto de 1989 a abril de 1990 (N = 2.827). Se tomaron frotis para la prueba de Papanicolaou con Cytobrush y espátula de madera. Además, cada mujer fue sometida a un examen visual del cuello uterino un minuto después de la aplicación de ácido acético al 5%. Las mujeres a quienes la prueba de Papanicolaou les dio resultado anormal o en quienes se observaron zonas acetoblancas anormales durante la inspección visual del cuello uterino fueron sometidas a una colposcopia.

Resultados: Se detectaron 93 casos de condiloma o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) comprobados mediante biopsia considerando solo los resultados anormales de la prueba de Papanicolaou, 33 teniendo en cuenta solo los resultados anormales del lavado con ácido acético y 14 considerando los resultados anormales tanto de la prueba de Papanicolaou como del lavado con ácido acético. La prevalencia de NIC fue 3%. El valor predictivo positivo general de los resultados anormales del lavado con ácido acético fue 0,55 (IC 95% = 0,43 a 0,63).

Conclusiones: Un lavado de un minuto con ácido acético al 5% mejora la detección de enfermedades cervicouterinas en un 30%. Se debería considerar la posibilidad de complementar la prueba de Papanicolaou con esta técnica sencilla, eficaz y sin riesgos durante los exámenes preventivos regulares de las mujeres premenopáusicas.

PALABRAS CLAVE: Ácido acético, prueba de Papanicolaou, enfermedades del cuello uterino, frotis vaginal. *J Fam Pract* 1992; 35:271-277.

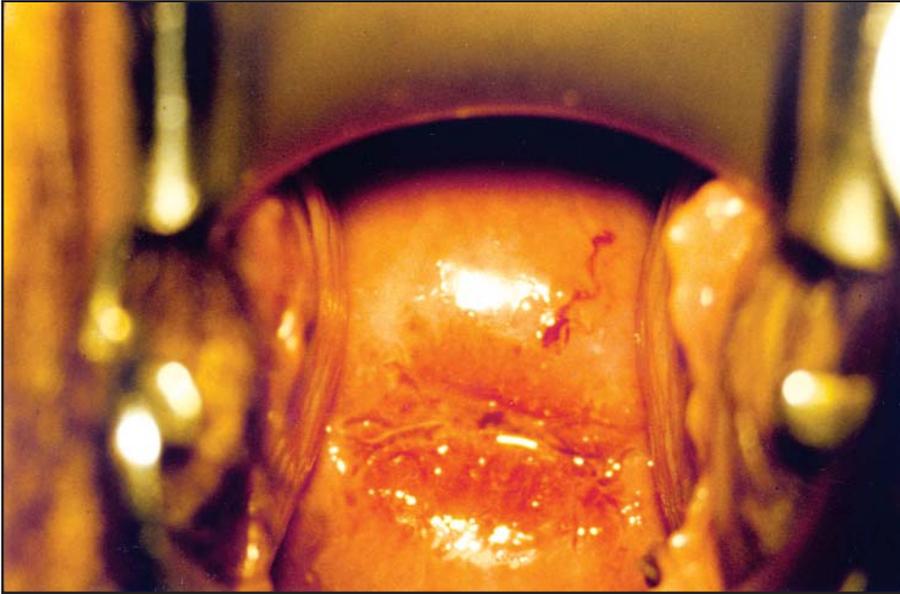


Figura 1. Cuello uterino normal visto con el colposcopio con poco aumento (9x). La flecha indica la línea blanca delgada entre el epitelio cilíndrico y de células escamosas (unión escamosocilíndrica).

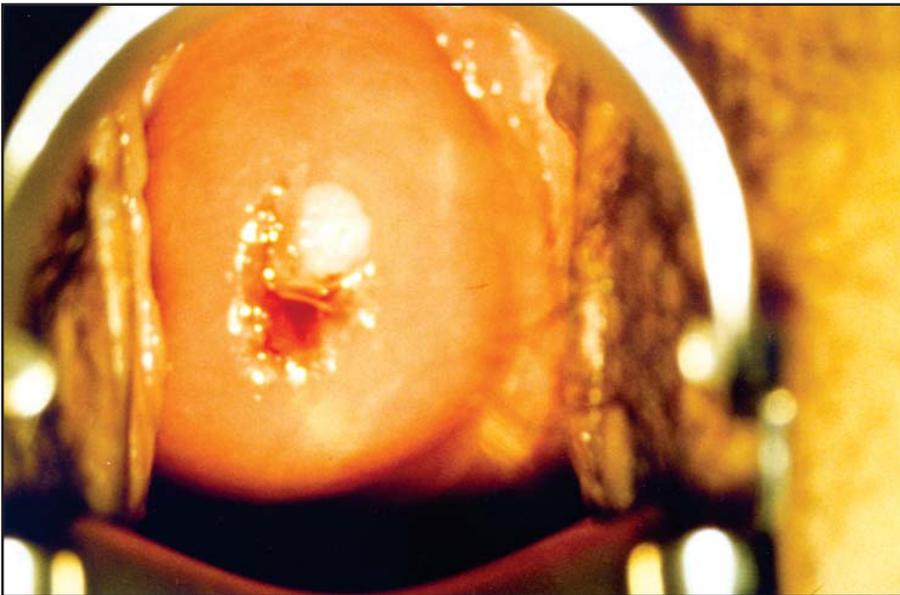


Figura 2. Cuello uterino un minuto después de la aplicación de ácido acético al 5%. Nótese la zona acetoblanca indicada por la flecha. El resultado de la prueba de Papanicolaou fue normal, pero las biopsias del sitio dirigidas colposcópicamente revelaron una displasia moderada (NIC II).

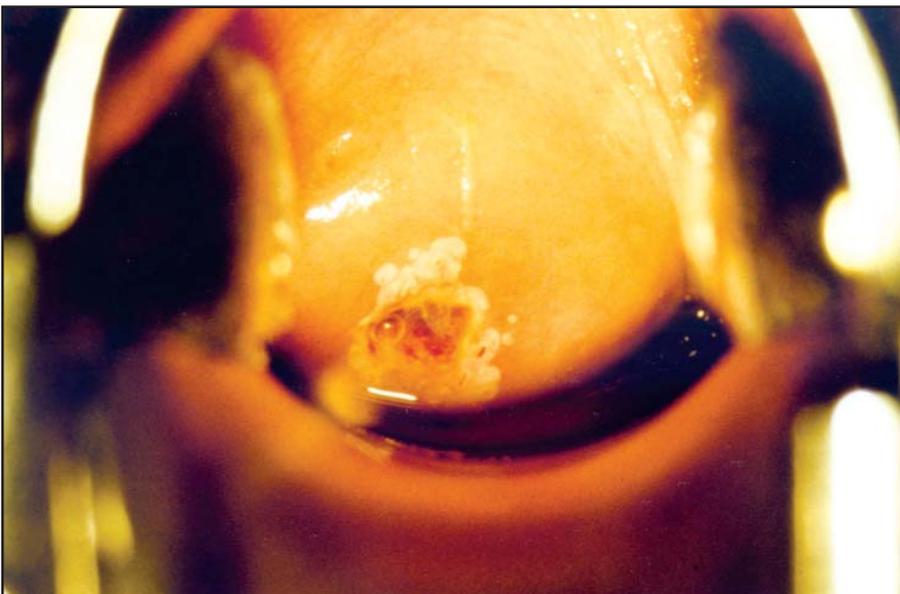


Figura 3. Cuello uterino un minuto después de la aplicación de ácido acético al 5%. La flecha indica una de varias zonas acetoblancoas alrededor del orificio del cuello uterino. El resultado de la prueba de Papanicolaou fue normal, pero las biopsias del sitio dirigidas colposcópicamente revelaron una displasia leve y condiloma.

El uso regular de la prueba de Papanicolaou para detectar enfermedades cervicouterinas reduce considerablemente la incidencia del cáncer cervicouterino invasor^{1, 2}. Sin embargo, se han notificado tasas de negativos falsos que van de 10% a 50%³⁻⁷. Además, se prevé un marcado aumento de los casos de cáncer cervicouterino, especialmente entre las mujeres que ahora tienen menos de 50 años⁸. Por lo tanto, la preocupación por la posibilidad de que algunos casos pasen desapercibidos ha despertado interés en métodos de detección complementarios.

Se han propuesto la cervicografía, la detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) del papilomavirus humano y la colposcopia como métodos para reforzar la detección de enfermedades cervicouterinas⁹⁻¹¹. Sin embargo, el aumento del costo ocasionado por el uso de estas técnicas podría impedir su aceptación generalizada. Además, en ningún ensayo controlado aleatorizado se ha comprobado su eficacia en el marco de la atención primaria.

Con otra técnica sobre la cual informaron Ottaviano y LaTorre¹² se evaluó el uso de un lavado con ácido acético para la detección de enfermedades cervicouterinas. Se compararon los resultados del examen visual del cuello uterino tras un lavado con ácido acético al 3% con los resultados de la colposcopia de 2.400 mujeres. De las 312 con resultado anormal del lavado, en un 46% se confirmó la anomalía mediante biopsias cervicouterinas. No se notificaron los resultados de la prueba de Papanicolaou de ninguna de estas mujeres.

Ficsor et al.^{1, 3} observaron que en 21% de las mujeres que acudían a su consultorio se encontraban zonas acetoblancas en el cuello uterino mediante un examen visual tras la aplicación de ácido acético. En estas mujeres era 6,6 veces más probable que los resultados de la prueba de Papanicolaou fueran anormales. No se informó sobre una comparación del examen visual y el examen colposcópico.

En ninguno de los dos estudios se evaluó el lavado del cuello uterino con ácido acético como complemento de la prueba de Papanicolaou. El propósito de nuestro estudio era determinar si combinando ambos procedimientos se podrían detectar más casos de enfermedades cervicouterinas que con la prueba de Papanicolaou solamente.

Métodos

La Red de Investigaciones de la Zona de Harrisburg (HARNET) abarca seis consultorios de la zona metropolitana de Harrisburg, Pennsylvania. En dos de los consultorios se ofrece capacitación como parte de un programa de residencia en medicina general. Los otros cuatro son consultorios privados. Los pacientes comprendidos en la HARNET son habitantes de zonas urbanas, suburbanas y semirurales.

Todas las mujeres (N = 2.827) que se sometieron a la prueba de Papanicolaou en los consultorios de la HARNET, de agosto de 1989 a abril de 1990, podían participar en el estudio. Se excluyó a las mujeres embarazadas, con antecedentes de lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) o cáncer cervicouterino invasor, mayores de 45 años o que habían sido sometidas a tratamientos del cuello uterino, entre ellos crioterapia, vaporización con láser o biopsia de cono.

Se le hizo la prueba de Papanicolaou a cada sujeto, obteniendo una muestra del endocérvix con un Cytobrush y raspando el ectocérvix con una espátula de madera. Los frotis obtenidos de estas preparaciones fueron fijados de inmediato con etanol. Los estudios citológicos fueron realizados por un citotécnico competente, y todos los frotis en los cuales se encontraron anomalías fueron examinados por un anatomopatólogo certificado del laboratorio de SmithKline Bio-Science (Filadelfia) o del Hospital de Harrisburg. El personal de laboratorio que realizó los estudios citológicos y los anatomopatólogos no estaban al tanto del estudio que se estaba realizando.

Después se aplicó ácido acético al 5% en el cuello uterino de cada sujeto con un hisopo grande y al cabo de un minuto se examinó el cuello uterino con una lámpara de 100 W. Las zonas acetoblancas detectadas fuera de la zona de transformación fueron consideradas anormales.

Todos los médicos clínicos que participaron en el estudio recibieron instrucción corriente para identificar resultados anormales en el lavado con ácido acético. Esta instrucción incluyó la observación de fotografías de cuellos uterinos normales y anormales (*figuras 1 a 3*). No se proporcionó instrucción específica en técnicas colposcópicas.

Las mujeres en quienes la prueba de Papanicolaou mostró la presencia de LIE fueron sometidas de inmediato a una colposcopia. Las mujeres con zonas acetoblancas anormales detectadas en el examen visual y cuyo informe de la prueba de Papanicolaou indicaba atipia, inflamación o resultado negativo fueron sometidas a una colposcopia al cabo de una espera de cuatro a seis meses en los casos en que hubo consentimiento. Aquellas que solicitaron una colposcopia inmediata fueron examinadas por separado. Todas las infecciones presuntas fueron tratadas debidamente.

Tras la aplicación de ácido acético, y justo antes de la colposcopia, se les hizo otro examen visual. El colposcopista no sabía qué zona del cuello uterino había presentado un acetoblanqueamiento anormal tras el primer lavado con ácido acético.

Se hicieron colposcopias y biopsias dirigidas, a cargo de médicos capacitados y certificados en técnicas colposcópicas. A todos los sujetos se les hizo un curetaje endocervical. También se examinaron las paredes late-

rales de la vagina y la zona vulvar y se hicieron biopsias en los casos en que estaban indicadas. Se tomaron fotografías con fines de documentación con una cámara Olympus OMI adaptada para colposcopias. Las biopsias colposcópicas fueron examinadas por anatomopatólogos del Hospital de Harrisburg certificados a quienes no se les informó sobre el protocolo del estudio. Se calcularon los valores predictivos y sus intervalos de confianza utilizando técnicas corrientes.

Resultados

El promedio de edad de las mujeres era 25 años (de 15 a 45 años). De las 2.827 mujeres examinadas, 358 (13%) tuvieron resultado anormal en el lavado con ácido acético o la prueba de Papanicolaou, o ambos (*figura 4*). De estas, 74 no reunían los requisitos para participar en el estudio y no fueron sometidas a colposcopia: 47 tenían más de 45 años de edad, 20 habían sido sometidas a crioterapia y 7 estaban embarazadas. De las mujeres que reunían los requisitos para participar, 63 se negaron a hacerse una colposcopia. De estas mujeres, 25 habían tenido resultados anormales solamente en el lavado con ácido acético, 3 habían tenido resultados anormales en el lavado con ácido acético y la prueba de Papanicolaou, y 35 habían tenido resultados anormales en la prueba de Papanicolaou solamente. Se compararon los sujetos que aceptaron someterse a una colposcopia y los que se negaron. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos con respecto a edad, grupo étnico o antecedentes de enfermedades cervicouterinas.

Los demás sujetos reunían los requisitos y participaron en el estudio. Los resultados de la colposcopia de los tres grupos se presentan a continuación y se resumen en el *cuadro 1*.

Grupo I: Resultado anormal del lavado con ácido acético solamente

63 mujeres que reunían los requisitos para participar y que habían tenido resultado anormal del lavado con ácido acético e indicios de inflamación o resultado negativo de la prueba de Papanicolaou aceptaron someterse a una colposcopia. Se encontraron anomalías en la biopsia de 33 (52%) de las mujeres: 15 tenían condiloma; 14, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I; y 4, NIC II a III. 11 de los 63 sujetos solicitaron una colposcopia inmediata al enterarse de que habían tenido resultados anormales en el lavado inicial con ácido acético. De estos, 7 (64%) tuvieron resultados anormales en la colposcopia (grupo Ia).

De los 52 sujetos restantes que se sometieron a otro lavado de cuatro a seis meses después, 30 volvieron a tener resultados anormales. De estos 30 sujetos, 19

(63%) tuvieron resultados colposcópicos anormales (grupo Ib). 22 mujeres tuvieron un resultado normal en el segundo lavado con ácido acético tras una espera de cuatro a seis meses. De estas, 7 (32%) tuvieron resultados colposcópicos anormales (grupo Ic).

Queríamos saber si la habilidad de los médicos clínicos para detectar zonas anormales iba mejorando a medida que avanzaba el estudio. Durante los primeros seis meses del estudio se evaluaron 45 mujeres, de las cuales 21 (47%) tuvieron resultados colposcópicos anormales. Esta cifra se comparó con la de las 18 restantes que fueron evaluadas seis meses después de la introducción de esta técnica en el estudio. De estas mujeres, 12 (67%) tuvieron resultados colposcópicos anormales.

De los 63 sujetos con resultado anormal del lavado con ácido acético que dieron su consentimiento, en 6 (10%) la prueba de Papanicolaou mostró una inflamación moderada a grave. Se obtuvieron resultados colposcópicos anormales en 2 (33%) de estos sujetos. Ambos tenían condiloma o NIC I. Los resultados de la prueba de Papanicolaou de las 57 mujeres restantes eran normales o indicaban la presencia de una inflamación leve. Por consiguiente, el resto de los resultados colposcópicos anormales correspondieron a mujeres con resultado normal de la prueba de Papanicolaou o con inflamación leve.

Grupo II: Resultado anormal del lavado con ácido acético y la prueba de Papanicolaou

22 sujetos que reunían los requisitos, con resultados anormales tanto en el lavado con ácido acético como en la prueba de Papanicolaou, aceptaron someterse a una colposcopia. En estas mujeres, la prueba de Papanicolaou reveló atipia de significación indeterminada (12), LIE de escasa malignidad (7) y LIE de gran malignidad (3). En 14 (64%) de estas mujeres, los resultados de la biopsia fueron anormales: 3 mujeres tenían condiloma; 6, NIC I; y 5, NIC II a III.

Grupo III: Resultado anormal de la prueba de Papanicolaou solamente

136 mujeres que habían tenido resultados normales en el lavado con ácido acético y anormales en la prueba de Papanicolaou aceptaron someterse a una colposcopia. En estos sujetos, la prueba de Papanicolaou reveló atipia de significación indeterminada (70), LIE de escasa malignidad (44) y LIE de gran malignidad (22). Estos sujetos tuvieron resultados anormales de la biopsia en 93 casos (68%): 38 tenían condiloma, 33 tenían NIC I y 22 tenían NIC II a III.

En total, 47 de 85 sujetos con resultados anormales del lavado con ácido acético, que reunían los requisitos

y que dieron su consentimiento, tenían anomalías comprobadas luego mediante biopsia observada con colposcopio. El valor predictivo positivo de los resultados anormales del lavado con ácido acético fue, por lo tanto, 0,55 (IC 95% = 0,43 a 0,63) (cuadro 2). El lavado con ácido acético fue bien tolerado por todas las pacientes que participaron en el estudio.

En una población de 2.827 mujeres sometidas a exámenes para detectar enfermedades cervicouterinas se encontraron 56 casos de condiloma y 84 de NIC con la prueba de Papanicolaou y el lavado con ácido acético. Por lo tanto, la tasa de prevalencia de NIC era 3%. Se encontraron 107 casos de condiloma o NIC en mujeres a quienes la prueba de Papanicolaou les había dado resultados anormales. Con la adición del lavado con ácido acético a nuestro protocolo de tamizaje se detectaron 33 casos adicionales (cuadro 3), que representaron un aumento de 30% en la detección de enfermedades cervicouterinas.

Análisis

El uso del lavado con ácido acético para complementar la prueba de Papanicolaou permite detectar lesiones significativas que se pasan por alto con la prueba de Papanicolaou. Es un complemento sencillo, eficaz y sin los riesgos de la prueba de Papanicolaou para detectar el cáncer cervicouterino. Aunque se ha documentado la complementación de la prueba de Papanicolaou con la cervicografía y el uso de sondas de ADN para detectar el papilomavirus humano, su mayor costo podría limitar su aceptación⁹⁻¹¹. El uso generalizado de la colposcopia como método de detección también es costoso y no resulta práctico para muchos médicos clínicos.

De las mujeres de este estudio con zonas acetoblancas anormales en el cuello uterino y a quienes la prueba de Papanicolaou les dio resultado negativo, más del 50% tenían enfermedades cervicouterinas. La tasa de detección de enfermedades cervicouterinas fue mayor en las mujeres que se sometieron a una colposcopia de inmediato o después de obtener resultados anormales en dos lavados consecutivos con ácido acético. Estos subgrupos podrían representar poblaciones de mayor riesgo por dos razones. Primero, es posible que las mujeres que consideraban que corrían un riesgo mayor de tener enfermedades cervicouterinas se hayan negado a demorar más el tratamiento y, por lo tanto, se hayan autoincluido en un grupo de alto riesgo. Segundo, con la espera de cuatro a seis meses es posible que se hayan encontrado más mujeres con resultados verdaderamente anormales. Algunas lesiones verdaderamente benignas detectadas en el examen inicial posiblemente se hayan resuelto en ese intervalo. Optamos por una espera de cuatro a seis meses porque en estudios

Mujeres con resultado anormal de la biopsia*	
Grupo según la prueba de detección	Número (%)
Grupo I. Resultado anormal del lavado con ácido acético solamente	
a. Colposcopia inmediata (n = 11)	7 (64)
b. Colposcopia después de cuatro a seis meses, resultado anormal en el segundo lavado (n = 30)	19 (63)
c. Colposcopia después de cuatro a seis meses, resultado normal en el segundo lavado (n = 22)	7 (32)
Total (n = 63)	33 (52)
Grupo II. Resultado anormal del lavado con ácido acético y la prueba de Papanicolaou (n = 22)	14 (64)
Grupo III. Resultado anormal de la prueba de Papanicolaou solamente (n = 136)	93 (68)
Total (I, II, III) (n = 221)	140 (63)
* Un resultado anormal indica la presencia de cambios condilomatosos o neoplasia intraepitelial cervical.	

Cuadro 1. Mujeres con resultado anormal de la biopsia colposcópica, agrupadas según la prueba de detección

anteriores se mostró que era el período de máxima eficacia para reevaluar los resultados atípicos de la prueba de Papanicolaou¹⁴. Como se indica en la sección sobre resultados, los observadores subsiguientes detectaron con mayor exactitud zonas verdaderamente anormales, lo cual indica un aumento de la pericia con el tiempo.

Por varias razones, no se sometió a colposcopia a los 2.827 sujetos que se hicieron la prueba de Papanicolaou. Primero, realizar 2.827 colposcopias en un consultorio privado llevaría demasiado tiempo y tendría un costo prohibitivo. Segundo, probablemente se introduciría un sesgo en la remisión de casos al incluir mujeres con resultados normales de la prueba de Papanicolaou y el lavado con ácido acético que aceptaron someterse a una colposcopia. Las mujeres que consideraban que corrían un riesgo mayor de enfermedades cervicouterinas podrían sentirse más inclinadas a participar. Tercero, y lo más importante, no se justificaba una intervención en gran escala de ese tipo en mujeres normales, en vista de que la meta era estudiar el lavado con ácido acético como complemento de la prueba de Papanicolaou. Sin embargo, era posible que algunas mujeres que no se sometieron a una colposcopia tuvieran NIC no detectadas, aunque también era improbable que se hubiera pasado por alto una gran cantidad de casos de NIC. Los 84 casos de NIC detectados representan una tasa de prevalencia de 3% en nuestro estudio, cifra que coincide en gran medida con otras tasas de prevalencia notificadas para las NIC¹⁵⁻²⁰.

Resultados de la biopsia	Resultado negativo en la prueba de Papanicolaou*	Resultado anormal en la prueba de Papanicolaou†
Normal	30	8
Condiloma, NIC I	29	9
NIC II-III	4	5
Total	63	22

* Un resultado negativo en la prueba de Papanicolaou indica que no se observaron anomalías.
† Un resultado anormal en la prueba de Papanicolaou significa que se detectaron cambios celulares atípicos o lesiones intraepiteliales escamosas.
El valor predictivo positivo del lavado con ácido acético fue 0,55 (IC 95% = 0,43 a 0,63).

Cuadro 2. Biopsias dirigidas colposcópicamente para todas las mujeres con resultado positivo del lavado con ácido acético (n = 85)

Se ha comprobado que un porcentaje importante de mujeres (20% a 35%) con resultados atípicos de la prueba de Papanicolaou tiene NIC 15, 16, 21-24 que no se han detectado. De nuestros sujetos con atipia, 83 no se sometieron a una colposcopia porque fueron excluidos del estudio o se negaron. Sin embargo, en la mayoría de los estudios en los cuales se notificaron tasas de no detección de NIC se incluyeron todos los casos de atipia, incluida la atipia colicitósica. Con el Sistema de Bethesda²⁵, las mujeres con atipia colicitósica serían reclasificadas como mujeres con LIE. En nuestro estudio, los sujetos que se negaron a hacerse la colposcopia eran solamente aquellos con atipia de significación indeter-

	Número de casos de condiloma o NIC
Resultado anormal de la prueba de Papanicolaou solamente	93
Resultado positivo del lavado con ácido acético solamente	33
Resultado positivo en ambas pruebas	14
Total	140

Cuadro 3. Prevalencia de condilomas o neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y método de detección

minada. Por lo tanto, es improbable que se haya pasado por alto una gran cantidad de casos de NIC.

Asimismo, recientemente se informó que el 35% de las mujeres en quienes la prueba de Papanicolaou mostró solo una inflamación moderada a grave tenían NIC no detectadas con la colposcopia²⁶. Menos del 10% de los sujetos de nuestro estudio que tuvieron resultados anormales del lavado con ácido acético presentaban una inflamación moderada a grave detectada mediante la prueba de Papanicolaou. Por lo tanto, la detección de una inflamación moderada a grave mediante la prueba de Papanicolaou no habría predicho la presencia de NIC no detectadas en la mayoría de los sujetos de este estudio.

Es concebible que el descubrimiento de casos adicionales de NIC estuviera relacionado solamente con la realización de más colposcopias y no con los resultados del lavado con ácido acético. Sin embargo, si eso fuera cierto, la tasa de prevalencia de condilomas o NIC en nuestra población habría excedido del 50%. Nunca se ha notificado una tasa de prevalencia tan alta. Además, en estas circunstancias la tasa de negativos falsos de la prueba de Papanicolaou habría sido superior al 90%.

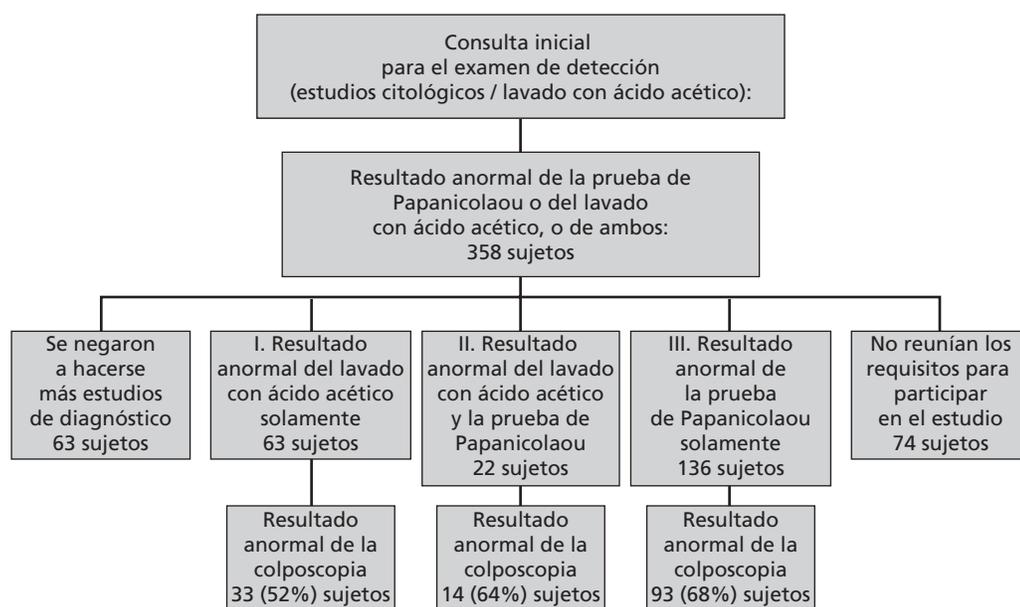


Figura 4. Diagrama de la asignación a distintos grupos de la muestra de 2.827 mujeres

Una cantidad considerable de mujeres con lesiones cervicouterinas comprobadas mediante biopsia tuvieron resultado negativo en el lavado con ácido acético. La mayoría de las lesiones cervicouterinas anormales se detectan en la zona de transformación, lugar menos visible porque está cerca del conducto endocervical o en su inte-

Red de Investigaciones de la Zona de Harrisburg

Centro de Medicina General de Harrisburg: Joshua Bennett, MD, Ellen Geminiani, MD, James Herman, MD, MSPH, Susan Herman, CRNP, Michael Lustig, MD, David Slawson, MD, Ellen Smith, MD, Daniel Weber, MD, y residentes de medicina general. *Centro de Medicina General de Mechanicsburg:* Ann Bogdan, MD, Karen Campbell, MD, Daniel Coller, MD, Michael Cordas, DO, Oscar Hoerner, MD, David Long, MD, Gary Luttermoser, MD, Pamela McAnich, CRNP, Robert Muscalus, DO, Kathleen Sempeles, MD, Susan Severino, RN, PAC, Lisa Stokes, CRNP, Bradford K. Strock, MD, y residentes de medicina general. *Médicos generales de Cumberland:* Richard Davis, MD, y Jonathan Tocks, MD. *Médicos generales de Colonial Park:* Kevin Kelly, MD, y Robert Robison, MD. *Médicos generales de Good Hope:* Michael Gawlas, DO, Kenneth Harm, MD, Jane Rowchl, MD, Michael Riggelman, MD, y Cathleen Sangillo, MD. *Consultorio de Medicina General de Shepherdstown:* Elizabeth Alwine, CRNP, Michael Blanchard, MD, Janet Cincotta, MD, Joseph Cincotta, MD, Geoffrey James, MD, y Gary Schwartz, MD.

rior. La detección de casos adicionales con el lavado con ácido acético podría deberse a un aumento de la detección de lesiones anormales en la "cara" del cuello del útero, porque es más visible para el examinador y tal vez sea menos apropiada para la obtención de muestras citológicas adecuadas.

Se ha expresado preocupación por el uso de biopsias colposcópicas como norma de referencia para la detección de enfermedades cervicouterinas, especialmente en las mujeres con resultados levemente anormales²⁷. Los estudios futuros en los cuales se correlacionen anomalías histológicas con la hibridación *in situ* a fin de detectar ADN del papilomavirus humano, en biopsias de epitelio acetoblancas anormal observado mediante un examen visual, serán importantes para responder a esta pregunta.

Es posible que un lavado más prolongado con ácido acético aumente la exactitud de la detección de zonas acetoblancas en el cuello uterino. No se han publicado ensayos controlados en los cuales se haya comparado el rendimiento de lavados con ácido acético de distinta duración en lo que concierne a la detección de enfermedades cervicouterinas. Sin embargo, creemos que un intervalo de un minuto constituye una solución práctica

para el médico clínico que está muy ocupado y a la vez preocupado por la comodidad del paciente.

Por varias razones optamos por no incluir en este estudio a pacientes en edad menopáusica. Primero, la colposcopia es más difícil de realizar en este grupo debido a la migración de la zona de transformación hacia el interior del conducto endocervical²⁸. Segundo, las pacientes menopáusicas con cambios vaginales atroficos tienden más a quejarse de una sensación de escozor tras la aplicación de ácido acético.

La mayoría de las mujeres en quienes se detectaron enfermedades cervicouterinas por medio del lavado con ácido acético tenían lesiones benignas (condiloma o NIC I). Existe una controversia en torno al tratamiento de estas pacientes. Algunos médicos clínicos optan por tratarlas de inmediato, mientras que otros prefieren seguirlas de cerca y tratarlas solamente si las lesiones presentan progresión. Sin embargo, para ambos tipos de tratamiento es importante detectar las a mujeres que presentan estas anomalías.

Aunque por cada caso de condiloma o NIC descubierto un sujeto fue sometido a una colposcopia innecesaria, solo el 8% de las mujeres comprendidas en nuestro estudio se sometieron a este procedimiento. Se podrían reducir aun más los resultados positivos falsos reservando la colposcopia para las mujeres con otros factores de riesgo de enfermedades cervicouterinas o con antecedentes de resultados anormales del lavado con ácido acético.

En resumen, hemos comprobado que el lavado de un minuto con ácido acético al 5% mejora la detección de enfermedades cervicouterinas en un 30%. Se debería considerar la posibilidad de usar esta técnica sencilla, eficaz y sin riesgos junto con la prueba de Papanicolaou en mujeres premenopáusicas durante los exámenes preventivos regulares. Se necesitan más estudios para comparar el costo y la eficacia del uso complementario del lavado con ácido acético, la cervicografía, las pruebas del papilomavirus humano y la colposcopia regular como métodos de detección.

Referencias

- 1 Clarke EA, Anderson TW. Does screening for "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet* 1972;2:1-4.
- 2 LaVecchia C, Decarli A, Gentile A, Franceschi S, Fasoli M, Tognoni G. "Pap" smears and the risk of cervical neoplasia: quantitative estimates from a case-control study. *Lancet* 1984;2:779-82.
- 3 Anderson GH, Flynn KJ, Hickey LA, LeRiche JC, Maticic JP, Saen KC. A comprehensive internal quality control system for a large cytology laboratory. *Acta Cytol* 1981;31:895-99.
- 4 Figge DC, Bennington JC, Schneid AI. Cervical cancer after initial negative and atypical vaginal cytology. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:422-8.
- 5 Morell ND, Taylor JR, Snyder RN, Ziel HK, Saltz A, Willie S. False-negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol* 1982;60:41-5.
- 6 Van der Graff Y, Vooijs GP. False negative rate in cervical cytology. *J Clin Pathol* 1987;40:138-42.
- 7 Yobs AR, Plott AE, Hicklin MD. Retrospective evaluations of gynecologic cytodiagnosis II. Interlaboratory reproducibility as shown in rescreening large consecutive samples of reported cases. *Acta Cytol* 1987;31:900-10
- 8 Beral V, Booth M. Predictions of cervical cancer incidence and mortality in England and Wales. *Lancet* 1986;1:495.
- 9 Reid R, Greenberg MD, Lorinez A, et al. Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1461-71.
- 10 Spitzer M, Krumholz BA, Chernys AE, Seltzer V, Lightman AR. Comparative utility of repeat Papanicolaou smears, cervicography, and colposcopy in the evaluation of atypical Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1987;69:731-5.
- 11 Tawa K, Forsythe A, Cove JK, Saltz A, Peters HW, Watring WG. A comparison of the Papanicolaou smear and the cervigram: sensitivity, specificity, and cost analysis. *Obstet Gynecol* 1988;71:229-35.
- 12 Ottaviano M, LaTorre P. Examination of the cervix with the naked eye using the acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol* 1987;143:139-42.
- 13 Ficsor G, Fuller SK, Jeromin JL, Beyer RD, Janca FC. Enhancing cervical cancer detection using nucleic acid hybridization and acetic acid tests. *Nurse Pract* 1990;15(7):26-30.
- 14 Ridgley R, Hernandez E, Cruz C, Miyazawa K. Abnormal Papanicolaou smears after earlier smears with atypical squamous cells. *J Reprod Med* 1988;33:285-8
- 15 Maier RC, Schultenouer SJ. Evaluation of the atypical squamous cell Papanicolaou smear. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5:242-8.
- 16 Davis GL, Hernandez E, Davis JL, Mayazawa K. Atypical squamous cells in Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1987;69:43-6.
- 17 Meisels A, Begin R, Schneider V. Dysplasias of uterine cervix. Epidemiological aspects: role of age at first coitus and use of oral contraceptives. *Cancer* 1977;40:3076-81.
- 18 Sandmire HF, Austin SD, Bechtel RC. Experience with 40,000 Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1976;48:56-60.
- 19 Frisch LE. Inflammatory atypia: an apparent link with subsequent cervical intraepithelial neoplasia explained by cytologic underreading. *Acta Cytol* 1987;31:869-72.
- 20 Sadeghi SB, Sadeghi A, Robboy SJ. Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide, planned parent-hood population. *Cancer* 1988;61:2359-61.
- 21 Noumoff JS. Atypia in cervical cytology as a risk factor for intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; March:628-31.
- 22 Soutter WP, Wisdom S, Brough AK, Monaghan JM. Should patients with mild atypia in a cervical smear be referred for colposcopy? *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:70-4.
- 23 Reiter RC. Management of initial atypical cervical cytology: a randomized prospective study. *Obstet Gynecol* 1986;68:237-40.
- 24 Shaw CT. Colposcopic examination of patients with class II Papanicolaou smears. *J Am Osteopath Assoc* 1986; June:355-9.
- 25 Lundberg GD. The 1988 Bethesda System for reporting cervical vaginal cytologic diagnosis. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989;262:931-4.
- 26 Lawley TB, Lee RB, Kapela R. The significance of moderate and severe inflammation on class I Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 1990;76:997-9.
- 27 Richard RM, Nuovo GJ. HPV DNA in-situ hybridization may be used for the quality control of genital tract biopsies. *Obstet Gynecol* 1990;75:223-6.
- 28 Roberts AD, Denholm RB, Cordiner JW. Cervical intraepithelial neoplasia and postmenopausal women with negative cervical cytology. *Br Med J* 1985;290:281.

Examen del cuello uterino a simple vista con la prueba de ácido acético

M. Ottaviano
P. La Torre
Florencia, Italia

Del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Florencia y el Laboratorio G. N. Papanicolaou de Florencia.

Recibido para publicación el 11 de marzo de 1981.
Aceptado el 4 de enero de 1982

Las solicitudes de reimpressiones deben dirigirse a Mario Ottaviano, Via Fabroni 41, Florencia, Italia

Se hizo un examen del cuello uterino de 2.400 pacientes con la prueba de ácido acético a simple vista y con colposcopio. La zona de transformación fisiológica fue identificada claramente a simple vista y con colposcopio en 1.568 de 1.594 (99%) casos. El examen colposcópico fue insatisfactorio en 108 de las 264 (41%) pacientes que tenían el cuello uterino completamente cubierto por epitelio escamoso normal. Una zona de transformación atípica (ZTA) fue identificada a simple vista como epitelio blanco en el 98,4% y como "sospechosa" en 1,6% de 312 casos controlados colposcópicamente. El examen colposcópico fue insatisfactorio en 39 de las 312 (12,5%) pacientes con ZTA. El diagnóstico histológico definitivo de 312 ZTA fue lesión benigna en 169 de 312 (54,2%), neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados 1 y 2 en 81 de 312 (26%), NIC grado 3 en 56 de 312 (17,9%) y carcinoma invasor preclínico en 6 de 312 (1,9%). La

detección de neoplasias cervicouterinas invasoras intraepiteliales o preclínicas no debería depender de la posesión de un colposcopio. Por otra parte, el colposcopio es indispensable para determinar las NIC destinadas a un tratamiento ultraconservador o a una conización dirigida colposcópicamente (Am. J. Obstet. Gynecol. 143:139, 1982).

No es fácil comprender por qué es tan difícil convencer a los ginecólogos estadounidenses de la utilidad del examen del cuello uterino con lente de aumento. Un médico que no hace un examen de ese tipo es como un astrónomo que insiste en que puede ver las estrellas sin telescopio¹.

La detección del cáncer cervicouterino in situ o invasor no depende de la posesión de un colposcopio².

Se ha puesto de relieve la colposcopia como "revolución astronómica" en la ginecología del siglo XX, y se ha comparado el aumento del colposcopio con la deficiencia de la vista sin lente de aumento. Eso ha tenido dos consecuencias: la construcción de aparatos de complejidad y costo crecientes y la frustración de los ginecólogos al examinar el cuello uterino sin colposcopio.

Desearíamos destacar la importancia de la inspección a simple vista del cuello uterino con una buena luz después de prepararlo con una solución de ácido acético al 3%.

Pacientes y métodos

En el Laboratorio G. N. Papanicolaou y el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Florencia, en Florencia, Italia, se examinaron 2.400 pacientes de 18 a 65 años no seleccionadas, con resultados normales o anormales de estudios citológicos.

Un colposcopista con experiencia (M. O.) y un estudiante de posgrado debidamente preparado del departamento (P. L. T.) examinaron el cuello uterino de cada paciente. P. L. T. hizo la inspección a simple vista, en tanto que M. O. usó un colposcopio, antes y después de la aplicación de una solución de ácido acético al 3%. Para la inspección a simple vista se usó una lámpara de 100 W o la luz del colposcopio.

Las observaciones realizadas a simple vista y con colposcopio antes y después de la aplicación de ácido acético fueron comparadas en cuanto los observadores concluyeron los exámenes. Enseguida se examinaron los datos citológicos de las pacientes y se correlacionaron con el estado observado del cuello del útero. En los casos en que era procedente se hizo una biopsia en sacabocados. Se tomaron fotografías para documentar casos ejemplares con una cámara Olympus OM-1 con lente estándar y duplicador de la distancia focal (convertidor automático a objetivo macro Panagor) y flash anular (Sunpack).

Los resultados colposcópicos de este estudio fueron clasificados de la siguiente forma: 1) epitelio cilíndrico original, 2) zona de transformación fisiológica (ZT), 3) unión escamosocilíndrica dentro del endocérvix, 4) zona de transformación atípica (ZTA) y 5) otros resultados (vaginocervicitis, epitelio atrófico, erosiones verdaderas, pólipos).

Hemos adoptado la terminología de Richart para la clasificación de los cambios intraepiteliales significativos: neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o NIC grado 1 (displasia leve), NIC grado 2 (displasia moderada) y NIC grado 3 (displasia grave y carcinoma *in situ*). Todas las pacientes con NIC grado 3 fueron tratadas con conización de diagnóstico: si no había signos de invasión en el cono (cortado en ocho bloques como mínimo) y los márgenes del cono estaban libres de enfermedad, se consideraba que la conización era terapéutica.

Los casos de displasia leve a moderada, seleccionados sobre la base de biopsias sustanciales y en los cuales la ZTA no penetraba en el conducto cervical, fueron tratados con electrocauterización diatérmica (DTC). Si la ZTA penetraba en el conducto cervical, hasta las pacientes con displasia leve eran sometidas a conización de diagnóstico.

Resultados

Antes de la aplicación de ácido acético, solamente la queratosis podía identificarse claramente, pero no se podía efectuar un diagnóstico clínico con colposcopio o a simple vista, excepto en los casos de carcinoma evidente.

Cabe destacar que, antes de la aplicación de ácido acético, el aspecto "inocente" del cuello uterino, tanto a simple vista como en el colposcopio, era considerado siempre incierto. Además, en la mayoría de los casos el aumento colposcópico solo aumentaba la confusión. Tras la aplicación de ácido acético se compararon las imágenes observadas a simple vista y con colposcopio (*cuadro 1*). La estructura en forma de uva del epitelio cilíndrico original era claramente visible a simple vista y fue confirmada colposcópicamente en 132 de 2.400 (5,5%) casos.

La ZT fisiológica fue identificada en 1.584 de 2.400 (66%) casos con el colposcopio y en 1.568 a simple vista. La ZT es el aspecto clínico de la metaplasia escamosa cilíndrica normal y puede verse en el estadio temprano o plenamente desarrollada. Se diagnosticó metaplasia temprana en los casos en que se observaba una fusión de las vellosidades cilíndricas (en zonas centrales o en el borde periférico de la unión original) o "lengüetas" extendidas de color rojo pálido de epitelio escamoso nuevo. A medida que la fusión y el aplanamiento de las vellosidades avanzan, el tejido original en forma de uva se vuelve difusamente liso y de color blancuzco o rojizo.

Se diagnosticó metaplasia plenamente desarrollada en los casos en que las aberturas glandulares o los quistes de Naboth estaban incluidos en el epitelio escamoso nuevo bien diferenciado (teñido con yodo).

En nuestra serie, 16 de 1.584 (1%) casos de ZT fueron clasificados como "dudosos" a simple vista y se aclaró colposcópicamente que se trataba de metaplasia temprana.

El cuello uterino estaba cubierto completamente por epitelio escamoso normal en 264 de 2.400 (11%) pacientes. En algunos de estos casos se logró distinguir el epitelio escamoso original del epitelio metaplásico, tanto a simple vista como con colposcopio. En otros no fue posible efectuar esta distinción con ninguno de los dos métodos. Sin embargo, en todas estas pacientes, el verdadero problema era la identificación de la unión escamosocilíndrica. Con el espéculo endocervical de Kogan-Martin y humedeciendo con una solución de ácido acético el endoepitelio cervicouterino suficientemente iluminado, en 156 de 264 casos la unión escamosocilíndrica resultaba visible a simple vista hasta una altura de alrededor de un centímetro dentro del conducto cervical.

En 108 de 264 (41%) pacientes que tenían el cuello uterino cubierto completamente por epitelio escamoso normal, la inspección endocervical fue insatisfactoria, tanto a simple vista como con colposcopio, debido a la estenosis cervicouterina o a que la unión estaba demasiado alta en el cuello uterino como para que fuera visible. En dos de estos casos de resultados anormales de los estudios citológicos cervicouterinos, la biopsia de cono reveló la presencia de un carcinoma *in situ* en una paciente de 57 años y una displasia grave en una paciente de 30 años.

	Colposcopio	A simple vista
Epitelio cilíndrico original (ectopia)	132 (5,5%)	132
ZT fisiológica	1.584 (66%)	1.568*
Unión escamosocilíndrica dentro del endocérvix	264 (11%)†	264
ZTA	312 (13%)	307‡
Otros resultados	108 (4,5%)	108
Total	2.400	2.379
* 16 casos (1%) de ZT, correspondientes al aspecto colposcópico de la metaplasia temprana, fueron clasificados como "dudosos" a simple vista.		
† En 2 casos de resultado anormal de los estudios citológicos e inspección insatisfactoria del conducto cervical, las biopsias de cono revelaron un carcinoma <i>in situ</i> en un caso y displasia grave en el otro.		
‡ 5 casos de ZTA (1,6%) con epitelio blanco muy plano, sin importancia histológica, fueron clasificados como "sospechosos" a simple vista.		

Cuadro 1. Comparación de las observaciones realizadas con colposcopio y a simple vista durante la prueba de ácido acético en 2.400 exámenes del cuello uterino

	Número	%
Lesiones benignas	169	54,2
Neoplasia intraepitelial cervical		
Grados 1 y 2	81*	26,0
Grado 3	56†	17,9
Carcinoma invasor preclínico	6‡	1,9
<p>* La biopsia sustancial antes de la electrocauterización diatérmica reveló una displasia leve o moderada en tres casos con resultado anormal en los estudios citológicos y aspecto que no era histológicamente significativo en la primera biopsia en sacabocados.</p> <p>† Se encontró un carcinoma <i>in situ</i> en la biopsia, mientras que la displasia moderada fue diagnosticada mediante biopsia en sacabocados de una ZTA que penetraba en el endocérnix hasta perderse de vista.</p> <p>‡ En un caso, el diagnóstico de microcarcinoma invasor se efectuó con la biopsia de cono, a diferencia de la displasia grave, que se diagnosticó con biopsia en sacabocados de una ZTA que penetraba en el endocérnix hasta perderse de vista.</p>		

Cuadro 2. Diagnóstico histológico definitivo de 312 casos de ZTA

Se identificó una ZTA con colposcopio en 312 de 2.400 (13%) casos. A simple vista, en 307 (98,4%) se veía claramente como epitelio blanco, y cinco (1,6%) fueron clasificadas como "sospechosas" debido a que el epitelio estaba muy blanco y aplanado y se necesitó el colposcopio para identificarlo claramente. En estos cinco casos, el aspecto histológico no fue significativo. Evidentemente, sólo el aumento colposcópico tras la aplicación de ácido acético permitió observar los capilares intraepiteliales anormales en las zonas blancas de la ZTA.

Sin embargo, el objetivo principal del examen colposcópico en nuestro consultorio es determinar si se pueden ver los límites superiores de la lesión, a fin de planificar la estrategia para el diagnóstico y el tratamiento. La observación de lesiones benignas en varias biopsias en sacabocados se consideró suficiente para el diagnóstico sin estudios histológicos adicionales en 169 de 312 pacientes cuyas lesiones fueron tratadas con electrocauterización diatérmica.

48 pacientes con toda la zona de NIC grado 1/2 visible en el ectocérnix fueron tratadas con electrocauterización diatérmica después de una biopsia sustancial, y 54 pacientes con NIC grados 2 y 3 enteramente visibles en el endocérnix o el ectocérnix fueron tratadas con conización dirigida colposcópicamente. En 39 de 312 (12,5%) pacientes con ZTA, el examen colposcópico fue insatisfactorio porque la ZTA penetraba en el conducto cervical y no se veía. En dos de estos casos, el diagnóstico histológico definitivo con biopsia de cono fue más grave que el primero basado en biopsias en sacabocados. Cuatro de los seis casos de carcinoma invasor preclínico pertenecen al grupo "examen insatisfactorio".

Los diagnósticos histológicos definitivos de las 312 ZTA se detallan en el cuadro II.

Comentarios

El epitelio blanco es el aspecto clínico básico de la ZTA y se debe a una mayor densidad celular [número de núcleos y ácido desoxirribonucleico (ADN)].

Townsend³ escribe: "Aunque cada cuadro de la zona de transformación atípica es un ente separado, todos contienen principalmente epitelio blanco, el que al presentar ciertas estructuras vasculares, cobra un aspecto determinado (por ejemplo, punteado, estructura de mosaico o vasos atípicos)".

Por otra parte, el punteado y las estructuras en mosaico sin epitelio blanco asociado pueden verse en estados normales, atróficos o inflamatorios y no son campos de potencial neoplásico.

Los vasos atípicos horizontales se ven con poca frecuencia en el sitio de un carcinoma invasor temprano.

El epitelio blanco fue visible a simple vista, tras la prueba de ácido acético, en el 98,4% de los casos controlados colposcópicamente y se sospechaba en el 1,6%. Por lo tanto, creemos que el aumento colposcópico no es indispensable en la práctica clínica para identificar el cuello uterino "en riesgo".

La prueba de Papanicolaou es el método fundamental de un programa de detección. Sin embargo, una prueba clínica eficaz, económica y sencilla que pueda ser realizada regularmente por todos los ginecólogos podría ser un complemento muy útil para la detección precoz del carcinoma cervicouterino.

En nuestra opinión, una vez identificada la ZTA a simple vista y con solución de ácido acético, una biopsia dirigida colposcópicamente puede ser útil, pero el colposcopio no es indispensable. El examen colposcópico, en cambio, sí es imprescindible para optar por un tratamiento ultraconservador o conservador en todos los casos de NIC.

Se han hecho estudios interesantes de las correlaciones colposcópicas-histológicas. Kolstad y Staf⁴, autores de un atlas con espléndidas imágenes colposcópicas aumentadas, han utilizado métodos fotográficos elaborados que permiten prever con exactitud los resultados histológicos, basándose en mediciones de la distancia intercapilar en las lesiones colposcópicas atípicas. "En el carcinoma preinvasor e invasor del cuello uterino", escriben, "la distancia intercapilar generalmente aumenta a medida que la enfermedad va avanzando". Sin embargo, como los vasos sanguíneos avanzan hacia el cáncer cuando el carcinoma preinvasor se vuelve invasor, Kolstad y Staf⁴ especifican que: "Al principio, la distancia intercapilar podría reducirse, pero a medida que las células cancerosas continúan proliferando, aparecen zonas avasculares relativamente grandes".

Desafortunadamente, estos métodos complejos no están disponibles en la práctica clínica.

Algunos autores australianos⁵ han propuesto una clasificación de la ZTA en tres grados según la blancura del epitelio, el aspecto de la superficie y la forma de los capilares. Los mismos autores admiten que su sistema es subjetivo y puede facilitar el reconocimiento de un carcinoma preclínico invasor cuando hay cambios atípicos espectaculares (grado 3). Evidentemente se necesita una biopsia para efectuar el diagnóstico definitivo.

Coppleson, Pixley y Reid⁵ escriben: "Aunque la zona de transformación atípica identifica el lugar y la magnitud del epitelio displásico y canceroso principal, hay varias excepciones. Causa decepción, incluso desilusión para muchos médicos clínicos, que tantas zonas de transformación atípica presenten en el examen histológico sólo una perturbación mínima, o incluso un aspecto normal en el epitelio cervicouterino, y no parezcan revestir importancia clínica". En nuestra serie se encontró un aspecto histológico benigno en el 54,2% de las ZTA.

La explicación de esta paradoja es que la metaplasia inmadura también puede tener el aspecto clínico de la ZTA. Asimismo, los autores australianos han recalado algo muy importante: tal vez sea difícil efectuar una distinción histológicamente entre el epitelio metaplásico indiferenciado ("de grosor completo") y la displasia o el carcinoma in situ. En estudios de diagnóstico recientes se ha llegado a correlacionar la histopatología con el análisis del ADN⁶.

Singer y Jordan⁷ han publicado una fotomicrografía de un epitelio escamoso metaplásico inmaduro que, como ellos comentan, "puede confundirse fácilmente con carcinoma invasor de células escamosas".

La explicación de esta paradoja podría encontrarse en los fenómenos fisiológicos de la metaplasia escamosa cilíndrica, la cual, según la hipótesis de los autores australianos⁸, comienza con el "cruzamiento" de dos procesos: 1) la muerte del epitelio cilíndrico y la degeneración de su membrana basal y 2) el origen en el estroma del epitelio escamoso nuevo y la formación de una membrana basal nueva. Afortunadamente, el epitelio metaplásico inmaduro se puede reconocer en la mayoría de los casos, tras la prueba de ácido acético, tanto con colposcopio como a simple vista, lo cual es necesario recalcar.

En los casos en que la metaplasia inmadura parece una ZTA, se necesita una estrecha colaboración entre el médico clínico y el anatomopatólogo para descartar la posibilidad de que algunas neoplasias intraepiteliales o algunos carcinomas invasores tempranos alteren el buen resultado de un tratamiento conservador o radical.

Referencias

1. Olson, A. W., and Nichols E.E.: Colposcopic examination in a combined approach for early diagnosis and prevention of carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 15:372,1960.
2. Friedell, G.H.: Cancer of the cervix – a selective review, in Sommers, S.C., editor: *Genital and Mammary Pathology Decennial 1966-1975*, New York, 1975, Appleton-Century-Crofts, Inc.
3. Townsend, D.E.: Colposcopy, in Caplan, R.M., and Sweeney, W.J., III, editors: *Advances in Obstetrics and Gynecology*, Baltimore, 1978, The William & Wilkins Co.
4. Kolstad, Pl, and Stafli, A.: *Atlas of Colposcopy*, Universitetsforlaget Oslo-London, Baltimore, 1977, University Park Press, pp. 26,102.
5. Coppleson, M., Pixley, E., and Reid, B.: *Colposcopy*, Springfield, Illinois, 1978, Charles C. Thomas Publisher.
6. Richart, R.M., Fu, Y.S., Reagan, J.W. and Barron, B.A.: The problem of squamous neoplasia in female DES pregnancy, in Herbst, A.L., editor: *Intrauterine Exposure to Diethylstilbestrol in the Human*, 1978, American College of Obstetricians and Gynecologists, pp. 5-62.
7. Singer, A., and Jordan, J.A.: The anatomy of the cervix, in Jordan and Singer, editors: *The Cervix*, Philadelphia, 1976, W.B. Saunders Co., p.24.
8. Reid, B.L., Singer, A., and Coppleson, M.: The process of cervical regeneration after electrocauterisation – Histochemical, autoradiograph and pH study, *Aust. N.Z. J Obstet Gynaecol* 7:125, 1967





Organización Panamericana de la Salud

Oficina Sanitaria Panamericana,
Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

525 23rd Street, N.W.
Washington, D.C. 20037

www.paho.org