

# La autotoma es tan efectiva como las muestras obtenidas por el ginecólogo para la detección del HPV

*Self-sampling is as much effective as Gynecologist samples for HPV detection*

**Helia Mariño<sup>1</sup>, Enrique Serra<sup>2</sup>, Antonio Gutiérrez<sup>3</sup>**

*1 Departamento de Ginecología, 2 Departamento Anatomía Patológica, 3 Unidad de Biología Molecular. Departamento de Hematología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. España.*

## Correspondencia

Dra. Helia Mariño  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Universitario Son Espases  
Ctra. Valldemossa km 7,5 - 07122 Palma de Mallorca  
Tel.: 871 205 648  
E-mail: heliamarinomendez@gmail.com

**Recibido:** 16 – I – 2015  
**Aceptado:** 26 – II – 2015

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.30.01.16

## Resumen

**Objetivo:** Comparar la eficacia diagnóstica entre auto - toma de muestras y la toma hecha por el ginecólogo para la prueba del VPH .

**Sujetos y Métodos:** Se incluyeron 120 pacientes elegidas del cribado de rutina de cáncer de cuello uterino, y 120 pacientes diagnosticadas en los últimos 6 meses de LSIL. Obtuvimos consentimiento por escrito de todas las pacientes. Las muestras para la detección del HPV fueron obtenidas por un ginecólogo o con el dispositivo de autotoma, y enviadas para la prueba de VPH molecular al departamento de Anatomía Patológica en el Hospital Universitario Son Espases (Mallorca, España).

**Resultados:** En el grupo de la auto- toma se consiguió una sensibilidad del 0.76 y una especificidad del 0.83. En el grupo de muestra cervical, obtuvimos la misma sensibilidad de 0.76 y especificidad similar de 0.85.

**Conclusiones:** La concordancia entre las dos técnicas utilizando el índice Kappa fue muy buena : 0,86 ( IC del 95 % , 0,79 a 0,93).

**Palabras clave:** Cáncer de cérvix, Auto-toma, HPV, cribado

## Abstract

**Objective:** To compare the diagnostic efficacy for HPV testing between samples obtained with the Selfcitotest self-sampling device and samples obtained by gynecologists with the cervical sampler kit.

**Patients and Study design:** We included 120 patients who had come for routine screening of cervical cancer and 120 patients with a previous cytology with diagnostic of Low grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) .We obtained written consent of all patients. Samples for molecular HPV testing were obtained by gynecologists or by self-sampling and were sent to the Pathology Department in University Hospital Son Espases (Mallorca, Spain).

**Results:** The self-sampling group achieved a sensitivity of 0.76 and a specificity of 0.83. In the cervical sampler group we obtained the same sensitivity of 0.76 and similar specificity of 0.85.

**Conclusions:** The agreement between the two techniques using the Kappa index was very good: 0.86 (CI 95%, 0.79 to 0.93).

**Keywords:** Cervical cancer, Self-sampling, HPV, screening

## Introducción

El cáncer de cuello uterino sigue siendo una causa importante de muerte en las mujeres, con 500.000 nuevos casos diagnosticados cada año en todo el mundo, la mayoría de ellas en países en desarrollo, donde carecen de programas de cribado.

El reciente descubrimiento de la relación causal entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino ha causado un gran avance en la comprensión de la epidemiología de la enfermedad. La tendencia decreciente en la incidencia de cáncer invasivo se produ-

ce en aquellos países con gran cobertura poblacional dentro del programa de cribado. Por lo tanto, la eficacia de los programas de cribado están relacionados con la incidencia del tumor, la técnica de la citología y, especialmente, con los problemas asociados para encontrar los pacientes de alto riesgo.

Con el desarrollo de la biología molecular han surgido nuevas técnicas de pruebas de VPH, como un complemento de la citología en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino, ya que hay de un 25 a un 40% de falsos negativos.

El método estándar para la detección viral se basa en la captura e hibridación sistemática de ácidos nucleicos (HC 2) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La captura híbrida 2 (Qiagen GmbH, Hilden, Alemania), aprobado por la FDA, detectará incluso 1 pg de ADN de VPH / mL (sensibilidad y especificidad casi igual a la PCR). Las ventajas de este nuevo método son el manejo relativamente sencillo y la buena reproducibilidad de los resultados, que lo convierten en la mejor prueba estandarizada para el VPH<sup>1</sup>.

El auto-muestreo es un nuevo enfoque que ha surgido para aumentar la captación de la detección y cribado, donde las propias mujeres realizan el muestreo vaginal para el estudio del HPV<sup>2-8</sup>. Este es un estudio para evaluar la idoneidad del sistema de auto-toma para el diagnóstico de HPV, comparado con la muestra tomada por el ginecólogo.

## Material y método

### Diseño del estudio

Este estudio piloto fue aprobado por el Comité de Ética de las Islas Baleares. Se obtuvo por escrito el consentimiento de todos los participantes.

Se incluyeron prospectivamente 120 mujeres de entre 20 y 45 años que venían de forma rutinaria a hacerse las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino y 120 mujeres que habían sido diagnosticadas en los últimos 6 meses con LSIL (grupo de estudio de 240 mujeres en total).

Los criterios de exclusión fueron: embarazo, antecedentes de citología anormal o CIN 3, o aquellas mujeres que han recibido tratamiento para la enfermedad de cuello uterino (displasia o cáncer cervical), la historia de conización o escisión electro quirúrgica, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), o mujeres que previamente habían sido vacunadas con la vacuna contra el VPH.

Antes de iniciar el ensayo hicimos una citología a todas las mujeres incluidas. Los resultados anormales fueron confirmados por colposcopia y biopsia. Para el ensayo cogimos dos muestras para el diagnóstico de HPV: una recogida por el ginecólogo con el kit de toma cervical (Qiagen, GmbH, Hilden, Alemania) y otra muestra tomada con el dispositivo de auto-toma conocido como Selfcitotest (Quirosa, Barcelona, España) con el vial Thin Prep (Hologic Iberia, Madrid, España). Todas las muestras fueron enviadas al laboratorio de patología (Hospital Son Espases, Mallorca, España) para el test de DNA del HPV. Nuestro objetivo era evaluar la equivalencia entre ambos métodos en cuanto al test de HPV para poder ofrecer una herramienta de cribado alternativa a las mujeres.

Las muestras recogidas por el ginecólogo fueron el grupo control y las muestras con la auto-toma fueron el gru-

po de casos. Antes del muestreo se pidió a todas las pacientes cumplir con una encuesta sobre las preferencias previas entre los métodos de muestreo.

### Toma de muestras vaginales

Para evitar posibles sesgos derivados de la potencial alternación de las muestras, se dejó al azar el orden de auto-toma o la muestra tomada por un ginecólogo, de forma que algunas pacientes tenían primero la toma hecha por ginecólogo y luego hacían ellas la auto-toma, o lo contrario.

La recogida del ginecólogo fue tomada mediante la técnica habitual de extensión citológica de la muestra extraída de la zona de transformación con el kit habitual (Qiagen®). La técnica de auto-toma utilizando el dispositivo Selfcitotest fue como sigue:

Introducción del dispositivo en la vagina como un Tampon haciéndolo girar un par de veces y luego depositar el extremo insertado en la vagina en el vial ThinPrep.

Ambas muestras se enviaron al laboratorio para su análisis. Para las muestras del Selfcitotest se usaron kits Qiagen Hibryd Capture II o HC2, usando la técnica de conversión del vial de Thin Prep, como indica Qiagen. En las muestras recogidas por el ginecólogo con el vial Qiagen, la técnica de conversión no fue necesaria. El test de HC2 DNA de alto riesgo fue usado solo incluyendo la mezcla de sondas para la detección de los 13 tipos de HPV de alto riesgo.

La evaluación de los efectos adversos fue realizada tras preguntar a las mujeres si habían tenido dolor, sangrado, erosiones, o cualquier otra molestia cuando usaron el dispositivo de auto-muestreo.

### El análisis estadístico

Para estudiar la relación entre las variables clínicas categóricas, la prueba exacta de Fisher, el índice Kappa y la prueba Z se utilizaron en cada caso apropiado. Para analizar la relación entre variables cuantitativas y categóricas binarias se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann – Whitney. Todos los valores de p informados fueron bilaterales y la significación estadística se definió como un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Características de la población

Las mujeres incluidas (aquellas que acudían a cribado de rutina y aquellas diagnosticadas de LSIL) fueron similares en cuanto a la nacionalidad, nivel de estudios o el trabajo. Sin embargo, el grupo de LSIL era más joven, con un mayor porcentaje de mujeres solteras, una historia menor de embarazos y el uso más frecuente de anticoncepción de barrera (**Tabla I**).

Tabla I: Características de la población

	Todas	Grupo Control	Grupo LSIL	p
<b>Edad media (rango)</b>	34 (22-46)	35 (24-46)	33 (22-46)	0.047
<b>Nacionalidad:</b>				0.58
-España	160 (67%)	78 (65%)	82 (69%)	
-Otra	78 (33%)	41 (34%)	37 (31%)	
<b>Status civil:</b>				0.007
-Casada	64 (27%)	43 (36%)	21 (17%)	
-Pareja estable	67 (28%)	34 (28%)	33 (27%)	
-Soltera	81 (34%)	30 (25%)	51 (42%)	
-Divorciada	27 (11%)	13 (11%)	14 (12%)	
-Viuda	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.8%)	
<b>Nivel Académico:</b>				0.47
-Sin estudios	23 (10%)	12 (10%)	11 (9%)	
-Primaria	32 (13%)	17 (14%)	15 (12%)	
-Secundaria	135 (56%)	71 (60%)	64 (53%)	
-Universidad	50 (21%)	20 (17%)	30 (25%)	
<b>Trabajo:</b>				0.89
-En paro	62 (26%)	30 (25%)	32 (27%)	
-Estudiante	2 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0.8%)	
-A tiempo parcial	16 (7%)	8 (7%)	8 (7%)	
-A tiempo completo	159 (66%)	81 (67%)	78 (65%)	
-Retirada	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0.8%)	
<b>Historia Obstétrica:</b>				
-Embarazos	135 (56%)	76 (63%)	59 (49%)	0.027
-Abortos	70 (29%)	32 (27%)	38 (32%)	0.39
-Nacimientos	128 (53%)	70 (58%)	58 (48%)	0.12
<b>Contracepción:</b>				0.038
-Oral	150 (62%)	76 (63%)	74 (62%)	
-Preservativo	26 (11%)	6 (5%)	20 (17%)	
-Diafragma	15 (6%)	8 (7%)	7 (6%)	
-Otro	3 (1%)	2 (2%)	1 (0.8%)	
-Ninguno	46 (19%)	28 (23%)	18 (15%)	

### Comparación de ambos métodos para las pruebas de VPH

El objetivo principal de este estudio piloto fue comparar ambos métodos de muestreo (autotoma y toma del ginecólogo) para la detección del VPH.

Los resultados de las citologías realizadas a las 240 mujeres previamente a iniciar el ensayo fueron: 169 normales y 71 pacientes presentaron alteraciones citológicas. De estas, 7 eran ASCUS, 60 LSIL (lesión intraepitelial de bajo grado) y 4 HSIL (lesión intraepitelial de alto grado).

En cuanto a los resultados del ensayo comparando casos y controles, entre las muestras recogidas por el ginecólogo con diagnóstico de ASCUS, 2 fueron VPH + y 5 negativas en el test de HPV. De las 60 pacientes con LSIL, 12 fueron HPV negativas y 48 positivas. Las 4 pacientes con HSIL fueron todas VPH positivas. En frotis normales existían 26 (15 %) positivas para VPH de alto riesgo (falsos negativos) y 143 (85 %) con VPH negativo.

En el grupo de las muestras tomadas con la auto-toma (casos), los 7 ASCUS fueron 2 de ellos HPV-positivos y 5 negativos en el test de HPV. De las 60 LSIL, 48 eran VPH positivas y sólo 12 VPH negativas. De las 4 pacientes con HSIL o CIN2+ todas ellas fueron HPV positivas.

Al igual que en el grupo de muestras tomadas por el ginecólogo, en frotis normales sólo había 29 pacientes (18 %) con VPH positivo (falsos negativos) y 132 (82 %) con VPH negativo .

Usando la citología convencional como prueba estándar para la detección de enfermedad, el grupo de auto-muestreo alcanzó una sensibilidad de 0,76 y una especificidad de 0,83, con un valor predictivo positivo (VPP) de 0,65 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0,89. En el grupo de muestras de cuello uterino se obtuvo la misma sensibilidad de 0,76 y una especificidad similar de 0,85 con un VPP de 0,67 y un VPN de 0.89 (**Tabla II**).

En última instancia ambas técnicas resultaron ser comparables para la detección de la lesión citológica a través de la detección de casos positivos de VPH. El acuerdo entre las dos técnicas que utilizan el índice Kappa fue muy bueno: 0,86 (IC del 95 %, 0,79 a 0,93).

### Evaluación de la preferencia del paciente

Antes de este estudio, se pidió a las mujeres acerca de su preferencia de toma de muestras: 173 (72 %) optaron por el método de auto-toma, mientras que 63 (26 %) prefirió la toma del ginecólogo y 4 (2 %) eran indiferentes. Las razones para elegir el método de auto-toma eran la

comodidad (66 %), flexibilidad horaria (25 %), la intimidad (4 %) o evitar la incomodidad del examen pélvico (3 %). Las mujeres que prefirieron el ginecólogo dijeron que tenían más confianza en el profesional al tomar la muestra (43 %), falta de confianza en sí mismas (25 %), inseguridad técnica acerca de si podrían realizar la prueba correctamente (8 %), o el miedo de introducir el dispositivo dentro de la vagina (5 %).

### Tolerancia

También se evaluaron los efectos adversos preguntando a las mujeres si habían tenido dolor, sangrado, erosiones, o cualquier otra molestia cuando se usa el dispositivo de auto-toma. Sólo 10 pacientes (4 %) de las mujeres inscritas, expresaron dolor al insertar el dispositivo dentro de la vagina, no hubo casos de sangrado, no hubo rotura del dispositivo en la vagina, o lesiones, ni alergias. No se observaron graves consecuencias inmediatas o a largo plazo.

## Discusión

La técnica de la citología convencional ha demostrado ser una gran prueba en los programas de cribado de cáncer de cuello uterino, y en la reducción de la mortalidad. Sin embargo, el alarmante número de falsos negativos es bien conocido (hasta un 40% según las series)<sup>9,10</sup>. Desde el descubrimiento de la asociación necesaria de la enfermedad de HPV y sus lesiones precursoras, la prueba del VPH se ha propuesto como el sustituto de la prueba del frotis para el cribado cervical, debido a la alta sensibilidad y especificidad de diagnóstico, que los ensayos clínicos ya han demostrado (sobre el 80 %)<sup>3,11,12</sup>.

Con el fin de aumentar la captación de mujeres, la auto-toma apareció en las campañas de cribado poblacional de las mujeres que no van al ginecólogo por diversas razones, tales como la distancia geográfica, la falta de cultura en salud y campañas de prevención, el rechazo a un examen pélvico, etc.

**Tabla II:** Comparación de métodos de muestreo para identificar casos patológicos usando la citología convencional como gold standard: 2-A auto-toma y 2-B toma cervical

#### 2-A: AUTO- TOMA

	Enfermedad	Salud	TOTAL
HPV-positivo	54	29	83
HPV-negativo	17	140	157
TOTAL	71	169	240

#### 2-B: TOMA CERVICAL

	Enfermedad	Salud	TOTAL
HPV-positivo	54	26	80
HPV-negativo	17	143	160
TOTAL	71	169	240

La auto-toma también puede reducir los costes considerablemente al no tener que comprometer a los profesionales para hacer la toma. Por estas razones se han realizado varios ensayos clínicos que demuestran que es posible aplicar la auto-toma para la detección de la enfermedad. Algunos ensayos clínicos afirman que la auto-toma de muestras es superior en la detección del virus a la toma hecha por el ginecólogo<sup>7,8,13,14</sup>.

Nuestro ensayo clínico demuestra que el dispositivo de auto-toma es tan eficaz como la toma hecha por el ginecólogo para la detección del VPH, con una plena aceptación por los pacientes participantes en el ensayo<sup>15</sup>, y sin efectos adversos significativos. Utilizando el índice Kappa, la concordancia entre las dos técnicas en cuanto a la detección de HPV es muy alta. Además, la auto-toma detecta más casos de HPV, en consonancia con otros estudios publicados. La auto-toma demuestra una mayor capacidad para la detección del VPH, ya que permite una mejor recogida de células de la pared vaginal respecto a la toma del ginecólogo<sup>13,14</sup>.

Con los datos anteriores se concluye que la auto-toma para la detección del virus de papiloma como técnica de cribado es muy fiable y segura, al igual que la muestra tomada por el ginecólogo. Creemos que el conocimiento de las respectivas sensibilidades de la citología convencional y la detección del virus del papiloma mediante técnicas de biología molecular deben cambiar definitivamente las campañas de cribado actuales. A través de la prevención primaria con vacunas en la población general, la mejora de la prevención secundaria y la incorporación de un cambio en las campañas de detección mediante la aplicación de la detección de virus de HPV de alto riesgo, seremos capaces de controlar mejor la enfermedad. Así, podemos racionalizar los costes sanitarios innecesarios y reducir la prevalencia y las cifras de mortalidad.

Gracias a la comodidad de la prueba de auto-toma, se pueden reducir los costes de la atención profesional especializada, eliminar las lesiones dudosas como ASCUS, e incrementar la cobertura de la población de las mujeres que no reciben las campañas de detección regulares. Por todas estas razones, creemos que las políticas de salud de cada país o comunidad deben sustituir la técnica convencional por nuevas técnicas de auto-toma de muestras para detectar el virus del papiloma humano, sobre todo en tiempos de crisis financiera y optimización de recursos.

## Agradecimientos

Agradecimientos a la empresa ACITS 06 S.L por la donación gratuita de los dispositivos de autotoma Selfcito-test y al departamento de Anatomía Patológica del Hospital Son Espases por su contribución en el desarrollo del ensayo clínico.

## Bibliografía

1. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szaewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the european and north american studies on hpv testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-1101.
2. Girianelli VR, Thuler LC, Szklo M, Donato A, Zardo LM, Lozana JA, Almeida Neto OF, Carvalho AC, Matos JH, Figueiredo V. Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:504-510.
3. Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL, Coutlee F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007;105:530-535.
4. Seo SS, Song YS, Kim JW, Park NH, Kang SB, Lee HP. Good correlation of hpv DNA test between self-collected vaginal and clinician-collected cervical samples by the oligonucleotide microarray. *Gynecol Oncol* 2006;102:67-73.
5. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, Yu M, Kiviat NB, O'Reilly S, Koutsky LA. Concordance of self-collected and clinician-collected swab samples for detecting human papillomavirus DNA in women 18 to 32 years of age. *Sex Transm Dis* 2007;34:371-377.
6. Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. Hpv DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81-86.
7. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmeron J, Uribe P, Velasco-Mondragon E, Nevarez PH, Acosta RD, Hernandez-Avila M. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (march): A community-based randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1868-1873.
8. Petignat P, Vassilakos P. Is it time to introduce hpv self-sampling for primary cervical cancer screening? *J Natl Cancer Inst* 2012;104:166-167.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
10. Baker JJ. Conventional and liquid-based cervicovaginal cytology: A comparison study with clinical and histologic follow-up. *Diagn Cytopathol* 2002;27:185-188.
11. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007;23:213-227.
12. Castellsague X. Natural history and epidemiology of hpv infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S4-7.
13. Petignat P, Hankins C, Walmsley S, Money D, Provencher D, Poureaux K, Kornegay J, Rouah F, Coutlee F. Self-sampling is associated with increased detection of human papillomavirus DNA in the genital tract of hiv-seropositive women. *Clin Infect Dis* 2005;41:527-534.
14. Stenvall H, Wikstrom I, Backlund I, Wilander E. Accuracy of hpv testing of vaginal smear obtained with a novel self-sampling device. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:16-21.
15. Kahn JA, Bernstein DI, Rosenthal SL, Huang B, Kollar LM, Colyer JL, Tissot AM, Hillard PA, Witte D, Groen P, Slap GB. Acceptability of human papillomavirus self testing in female adolescents. *Sex Transm Infect* 2005;81:408-414.