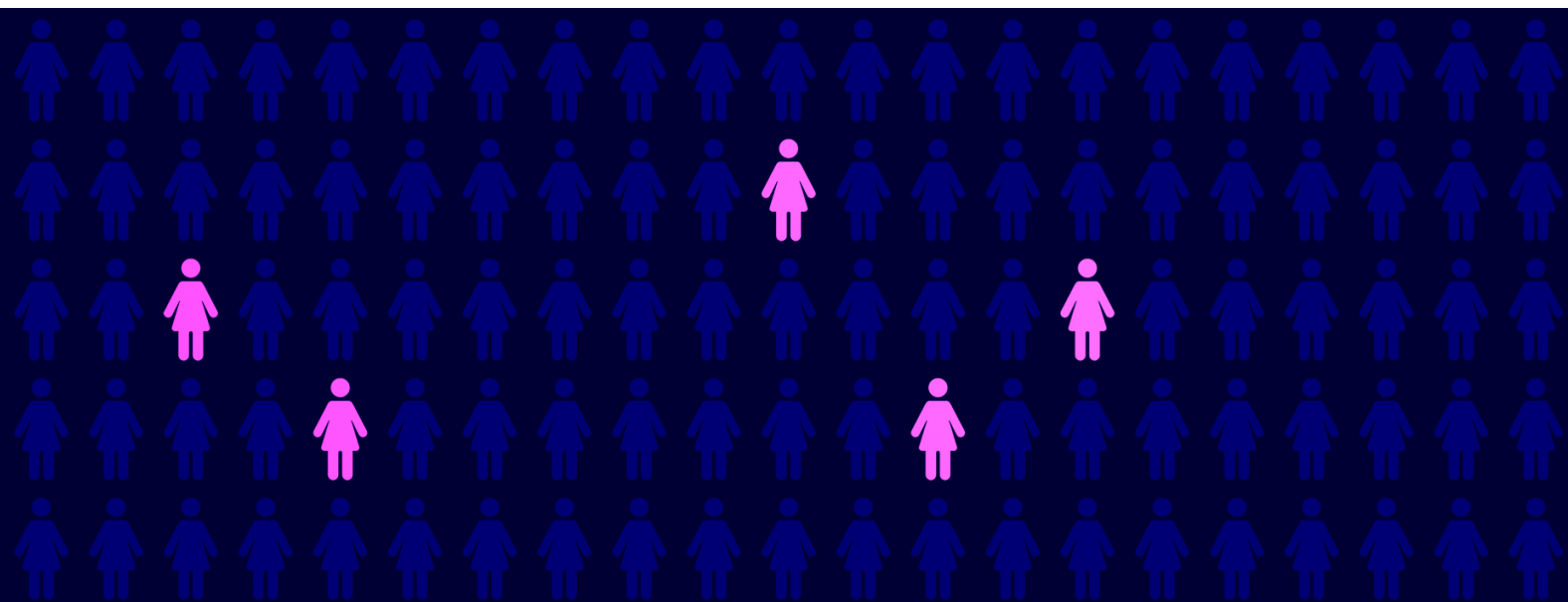


## CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



## MÓDULO 5

# USO DE LA AUTOTOMA DE CÉLULAS CERVICOVAGINALES

# RESEÑA BIBLIOGRÁFICA DE LAS AUTORAS:

RAQUEL IBÁÑEZ, PHD

Raquel Ibáñez licenciada en Biología (Universidad de Oviedo, 2000) y doctora en Biología (Universidad de Oviedo, 2015). Su tesis evaluó las pruebas del VPH en el cribado del cáncer de cuello uterino en Cataluña.

En 2003 se incorporó al Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC) del Instituto Catalán de Oncología (ICO), donde obtuvo una beca para estudiar los carcinógenos dietéticos y la susceptibilidad genética en la cohorte española del estudio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Desde 2006, su investigación se ha centrado principalmente en el cribado del cáncer de cuello uterino. En 2006, participó en la implantación y posterior evaluación del protocolo de cribado en Cataluña. En este protocolo, el intervalo entre citologías negativas pasó de un año a tres, y la prueba del VPH se introdujo como prueba de triaje por primera vez en el ámbito de la atención primaria del sistema público. En 2014 y 2015 colaboró en la elaboración de un nuevo protocolo de cribado de cáncer de cuello uterino en el sistema público de salud de Cataluña, donde la citología se reemplaza por la detección de VPH como prueba primaria.

Ha participado en varias líneas de investigación, como el uso de nuevas pruebas en el cribado primario del cáncer

de cuello uterino (evaluación de las pruebas del VPH como prueba primaria en mujeres que no participan de manera regular en el cribado), opciones de triaje para las mujeres positivas al VPH (prueba del VPH como triaje de ASCUS, o la metilación como triaje de las mujeres positivas para el VPH), evaluación del historial de cribado previo en mujeres con un diagnóstico de cáncer de cuello uterino o la mejora de los controles de calidad de las pruebas de cribado (reproducibilidad interlaboratorio).

En la actualidad, es la investigadora principal de varios proyectos de investigación que evalúan la autotoma cervical entre las mujeres de 30 a 65 años que acuden al cribado de manera rutinaria y el papel del genotipado individual del VPH en el cribado del cáncer de cuello uterino. Los proyectos están financiados por el Instituto de Salud Carlos III del gobierno español.

Raquel Ibáñez también participa en la puesta en marcha del nuevo protocolo de cribado del cáncer de cuello uterino en Cataluña y en su evaluación.

Además, está comprometida con la concienciación sobre el cáncer de cuello uterino entre los profesionales sanitarios y la población en general mediante el desarrollo de material educativo y contenidos para cursos en línea.

Silvia de Sanjosé es médico, tiene un doctorado y cuenta con más de 30 años de experiencia en epidemiología del VPH y cánceres asociados. Ejerció como presidenta de la Sociedad Internacional del Virus del Papiloma durante el periodo 2015-2018, y ha sido copresidenta de las conferencias (virtuales) de Ciudad del Cabo, Sídney y Barcelona de la IPVS. Posee experiencia en grandes estudios internacionales relacionados con la genotipado del VPH en todo el mundo y ha participado en el desarrollo de guías de detección del VPH para el cáncer de cuello uterino en España y en Cataluña. Anteriormente, trabajó en la Agencia Internacional de Investigación

sobre el Cáncer y en el Instituto Catalán de Oncología. Actualmente, ejerce como consultora para US NCI y PATH. La Dra. de Sanjosé lidera equipos que trabajan para evaluar el uso de la inteligencia artificial aplicada a imágenes de cuello uterino. También participa en estudios que brindan información sobre la asociación entre el VPH y el VIH en la carcinogénesis de cuello uterino aplicada a las estrategias de detección. Es profesora afiliada del Departamento de Epidemiología de la Universidad de Washington. Ha participado en varios cursos de e-learning dentro de la plataforma e-oncología.

## REVISORES:

PHILIPPE MAYAUD, MD, MSC

Professor of Infectious Diseases & Reproductive Health, Department of Clinical Research, Faculty of Infectious & Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, United Kingdom.

GARY CLIFFORD, PHD

Group Head of the Infections and Cancer Epidemiology Group, International agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France.

# INTRODUCCIÓN

En el **MÓDULO 3** se explicó que el cribado de cáncer de cuello uterino basado en la prueba de VPH es más efectivo que el cribado con citología. Además, la prueba de VPH se puede realizar en una muestra tomada por la propia mujer, evitando la necesidad de un examen ginecológico por parte de un profesional sanitario, lo que puede facilitar su participación. El hecho de que la autotoma pueda mejorar la cobertura del cribado es muy relevante dado que la mayoría de los diagnósticos de cáncer de cuello uterino se realizan en mujeres que nunca se han realizado una prueba de cribado o que no acuden al cribado en los intervalos establecidos.

En este módulo revisaremos los datos disponibles sobre la exactitud de la prueba de VPH en las muestras tomadas por la propia mujer en comparación con la prueba de VPH en muestras obtenidas por un profesional sanitario durante un examen ginecológico. También evaluaremos las condiciones que afectan a la exactitud de la prueba de VPH recogida mediante autotoma. Además, revisaremos ejemplos de ámbitos en los que se ha implementado con éxito la autotoma.

# OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al término de este curso, los participantes podrán:

- Comprender el papel de la autotoma en el cribado del cáncer de cuello uterino.
- Conocer la exactitud de la prueba de VPH en muestras recogidas mediante autotoma.
- Comprender la aceptabilidad de la autotoma en mujeres de la población diana del cribado.
- Comprender los aspectos clave que afectan a la aplicación de la autotoma en un programa de cribado del cáncer de cuello uterino.
- Examinar estudios de casos sobre la aplicación de la autotoma en los programas de cribado.

# UNIDAD 1

## INTRODUCCIÓN

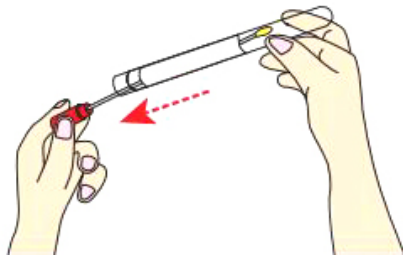
La infección por el VPH se puede detectar fácilmente en las células del cérvix que se desprenden a la vagina. La posibilidad de detectar el ADN del VPH mediante pruebas de alta sensibilidad nos permite utilizar muestras de la vagina recogidas por la propia paciente sin necesidad de un examen ginecológico. Este proceso se denomina autotoma o self-sampling en inglés.

Existen varios dispositivos para la autotoma, pero el proceso de recogida de muestra sigue pasos similares para la mayoría de los que existen en el mercado:

<b>1</b>	Introducir el hisopo/cepillo en la vagina y girar suavemente siguiendo las instrucciones del dispositivo.
<b>2</b>	Retirar el hisopo/cepillo y transferirlo al tubo de recogida.
<b>3</b>	Romper el eje del hisopo/cepillo y tapar el tubo de recogida.
<b>4</b>	Desechar el eje.
<b>5</b>	Etiquetar el tubo de recogida y enviarlo al laboratorio.

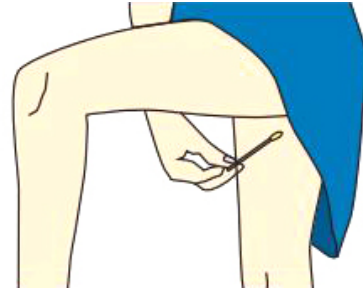
Una vez introducidas en el tubo de recogida, las muestras son estables a temperatura ambiente durante varios días o semanas según el dispositivo utilizado. Se deben respetar las instrucciones sobre el tiempo máximo de transporte al laboratorio. El proceso de autotoma es aceptable para la gran mayoría de las mujeres y se percibe como un método discreto, privado y que ahorra tiempo. Los participantes describen el proceso como pensado para las mujeres, indoloro y rápido [1].

**FIGURA 1** EJEMPLO DE INSTRUCCIONES SOBRE CÓMO TOMAR UNA MUESTRA DE CÉLULAS CÉRVICO-VAGINALES MEDIANTE AUTOTOMA [2]



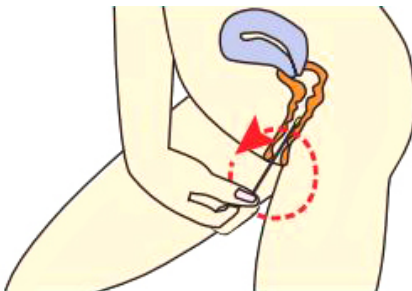
**PRIMER PASO**

- Baje su ropa interior
- Gire la tapa roja y tire del hisopo
- Mire el hisopo y fíjese en la marca roja más cercana a la punta blanda



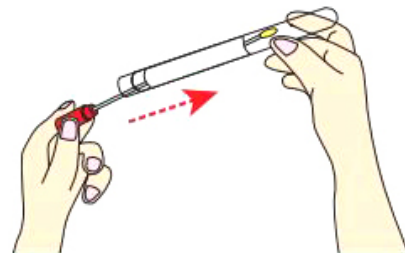
**SEGUNDO PASO**

- Póngase en una posición cómoda
- Gire la tapa roja y tire del hisopo
- Introduzca el hisopo en la vagina intentando insertarlo hasta la marca roja



**TERCER PASO**

- Gire el hisopo suavemente de 1 a 3 veces
- A continuación, extraiga el hisopo
- No debería doler



**CUARTO PASO**

- Retire el hisopo y colóquelo de nuevo en el tubo
- Devuelva el tubo al médico o al personal de enfermería
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o enfermera

Existen otros dispositivos en medio líquido, como los dispositivos de automuestreo por lavado. Los métodos de lavado permiten recoger las células sin necesidad de raspado. El proceso es similar al de los dispositivos descritos anteriormente, con la diferencia de que la muestra se recoge introduciendo un líquido por la vagina a través de un dispositivo que a su vez lo recogerá con las células cervico-vaginales.

La autotoma es un nuevo procedimiento que permite mejorar el acceso a las pruebas de detección del VPH en un entorno de cribado, ya que las mujeres pueden hacerse la prueba en su domicilio, en un centro médico o en el lugar que ellas deseen, sin necesidad de un examen ginecológico por parte de un profesional sanitario.

## ¿lo sabías?

Investigaciones en curso están evaluando el uso de muestras de orina recogidas por las propias mujeres para la detección del VPH. Las mujeres que participan en estos estudios lo consideran un método de cribado aceptable y muestran niveles elevados de confianza en los resultados de sus muestras. Los datos preliminares indican que la exactitud de la prueba del VPH a partir de una muestra de orina puede ser una opción de prueba de cribado si se consigue utilizar el flujo inicial de orina, ya que esta actuaría como lavado de la zona arrastrando partículas virales si las hubiese. Sin embargo, todavía se está evaluando la exactitud de este método y la viabilidad de los distintos dispositivos para una recogida adecuada de la orina minimizando el volumen a recoger [3],[4],[5].

El hecho de que la autotoma pueda mejorar la cobertura del cribado es muy relevante dado que la mayoría de los diagnósticos de cáncer de cuello uterino tienen lugar en mujeres que nunca se han sometido a un cribado o que no acuden al cribado con regularidad. De hecho, la Organización Mundial de la Salud considera el cribado por autotoma como una herramienta clave para acelerar la lucha mundial contra el cáncer de cuello uterino.

Sin embargo, la implantación de la autotoma debe ir precedida de una campaña de información al personal sanitario y a las mujeres para evitar la confusión y el uso incorrecto del dispositivo. También será necesario garantizar la calidad en todo el proceso, desde la recogida de muestras hasta la comunicación adecuada de los resultados a las mujeres participantes.



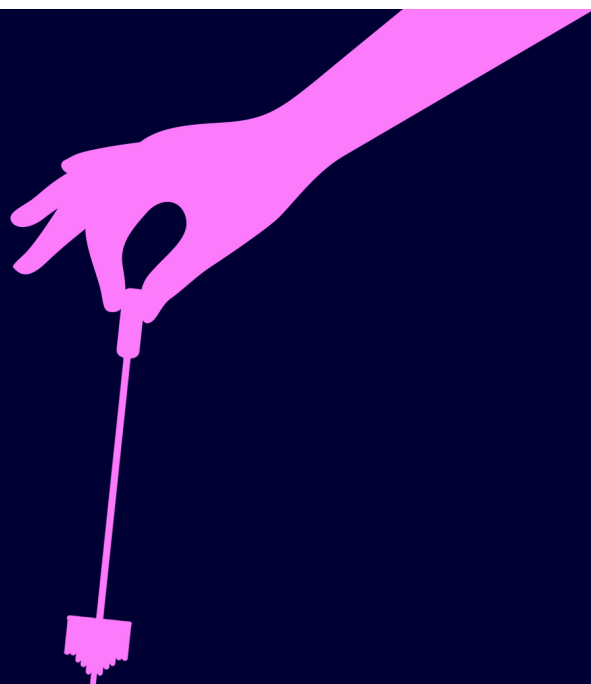
## UNIDAD 2

### EFICACIA Y RENDIMIENTO

2.1 Exactitud de la prueba de VPH para detectar precáncer en muestras obtenidas por autotoma en comparación con las muestras obtenidas por personal sanitario

#### IDEA CLAVE

Los resultados obtenidos tras muestreo por autotoma de células cérvico-vaginales tienen una alta correspondencia con los resultados de las muestras del cuello uterino tomadas por un profesional sanitario.



## PRUEBA DE DETECCIÓN DEL ADN DEL VPH EN MUESTRAS OBTENIDAS POR AUTOTOMA

Una revisión sistemática de los estudios publicados muestra que la detección de CIN2+ es parecida cuando se comparan los resultados de las pruebas de VPH de muestras recogidas por autotoma con muestras tomadas por un profesional sanitario, siempre que las pruebas de detección del ADN del VPH se realicen con técnicas de detección basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés).

**TABLA 1** SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD RELATIVAS DE LAS PRUEBAS DE VPH EN MUESTRAS RECOGIDAS POR AUTOTOMA, EN MUJERES QUE NO ACUDEN A CRIBADOS PERIÓDICOS, EN COMPARACIÓN CON MUESTRAS TOMADAS POR PERSONAL SANITARIO, SEGÚN EL TIPO DE TÉCNICA DE LABORATORIO. Datos obtenidos de Arbyn et al. [6]

TECNOLOGÍA DE DETECCIÓN DEL VPH	RESULTADO	N.º DE ESTUDIOS	SENSIBILIDAD RELATIVA (IC95%)	ESPECIFICIDAD RELATIVA (IC95%)
<b>AMPLIFICACIÓN DE SEÑAL</b>	CIN2+	23	0,85 (0,80 a 0,89)*	0,96 (0,93 a 0,98)*
	CIN3+	9	0,86 (0,76 a 0,98)*	0,97 (0,95 a 0,99)*
<b>PCR</b>	CIN2+	17	0,99 (0,97 a 1,02)*	0,98 (0,97 a 0,99)*
	CIN3+	8	0,99 (0,96 a 1,02)	0,99 (0,97 a 0,99)*

*\*Estadísticamente significativo (el intervalo de confianza excluye la unidad).*

La tabla muestra los datos agregados de la sensibilidad y la especificidad relativas de las pruebas de detección del VPH en muestras por autotoma respecto a muestras tomadas por personal sanitario para dos desenlaces de enfermedad (la detección de CIN2+ o de CIN3+).

En la tabla se muestra lo siguiente:

### 1 CUANDO LA PRUEBA DE VPH SE REALIZA MEDIANTE LA TÉCNICA DE PCR

La sensibilidad de la prueba de VPH, para la detección de CIN2+ o CIN3+ no es significativamente inferior en las muestras por autotoma en comparación con las muestras recogidas por los profesionales sanitarios (no hubo diferencias estadísticamente significativas, dado que 1 está incluido en el intervalo de confianza).

## 2 CUANDO LA PRUEBA DE VPH SE REALIZA MEDIANTE LA TÉCNICA DE AMPLIFICACIÓN DE SEÑAL

La sensibilidad y la especificidad son menores en las muestras por autotoma frente a las muestras de los profesionales sanitarios (sensibilidad relativa de 0,85, IC95% 0,80-0,89) y la especificidad relativa de 0,96, IC95 % 0,93-0,98 para el desenlace de CIN2+).

Para ambas técnicas (amplificación de señal o PCR), la especificidad en muestras por autotoma es ligeramente inferior a la de las muestras recogidas por un profesional sanitario.

### ¿lo sabías?

La mayoría de los estudios de comparación de la exactitud de la prueba de VPH entre muestras recogidas mediante autotoma y muestras recogidas por clínicos se realizaron en mujeres que no participaban en el cribado de manera habitual o que nunca se habían realizado una prueba de cribado. En mujeres usuarias habituales del cribado hay aún pocos estudios publicados. Pese a esto, los datos que se van obteniendo parecen indicar que los resultados de las muestras de autotoma no son inferiores a los obtenidos en las muestras recogidas por el clínico, **abriendo de esta manera la opción del uso de la recogida de muestra mediante autotoma como cribado primario.**

Para obtener más información sobre este tema, consulte los artículos de Arbyn et al. [6], Arbyn et al [7] y Polman et al.[8]



Cuando las tecnologías de detección de VPH utilizadas en el cribado se realizan mediante PCR, los resultados de las muestras de autotoma presentan una validez diagnóstica similar a la de las muestras recogidas por profesionales sanitarios. Sin embargo, cuando las tecnologías de detección utilizadas se basan en amplificación de señal, la prueba de detección de VPH tiene una menor sensibilidad en muestras recogidas con autotoma que en las obtenidas por profesionales sanitarios; aunque, a pesar de ser más baja, esta sensibilidad es similar o incluso superior a la obtenida por la citología cervical.

## PRUEBA DE DETECCIÓN DEL ARNm DEL VPH EN MUESTRAS OBTENIDAS POR AUTOTOMA

Los estudios que comparan la prueba de detección del ARNm de VPH en muestras de autotoma con muestras tomadas por personal sanitario, indican que la prueba de ARN en muestras por autotoma es menos sensible para la detección de CIN2+ que la tomada en muestras tomadas por un profesional sanitario [6].

# UNIDAD 2

## EFICACIA Y RENDIMIENTO

### 2.2 Seguimiento de mujeres con resultado positivo de VPH en muestras de autotoma

Cuando se implementa la autotoma en un programa de cribado, es importante incluir algoritmos de manejo clínico para las mujeres con resultados positivos e implementar un buen sistema de alertas y citas para asegurar un seguimiento adecuado a estas mujeres. Existen distintas pruebas que se pueden aplicar a las mujeres con un primer resultado positivo. Entre ellas, la información específica sobre el genotipo del VPH o la realización de pruebas de metilación del virus o del huésped en determinados genes podrían realizarse usando la muestra tomada originalmente por autotoma, permitiendo un manejo clínico acorde al riesgo de CIN2+ asociado con el resultado de las pruebas de triaje. Para obtener más información sobre las opciones de triaje, consultar el **MÓDULO 4**.

El proceso de autotoma no puede garantizar la necesaria presencia de suficientes células ectocervicales y/o endocervicales intactas en la muestra para una evaluación citológica correcta. Varios estudios que comparan las muestras de autotoma con las recogidas por los profesionales sanitarios encontraron una deficiencia de células endocervicales en el 66 % de las autotomas, en comparación con el 14 % de las muestras tomadas por el personal sanitario [9],[10],[11],[12]. La sensibilidad de la citología para detectar lesiones cervicales de alto grado en muestras de autotomas fue entre un 23 % y un 77 % inferior que en las muestras obtenidas por el profesional.

No obstante, si bien la autotoma no se considera una opción adecuada para el cribado citológico, si es adecuada para el cribado mediante pruebas del VPH pero no se recomienda una citología de triaje réflex en la muestra recogida por autotoma para mujeres VPH-positivas.



**No se recomienda la evaluación citológica en autotoma.**



La realización de una citología como prueba de triaje en mujeres con una prueba de VPH positiva en una muestra recogida por autotoma debe realizarse únicamente en muestras tomadas por un profesional sanitario, lo que requiere de una cita y visita para estas mujeres. Este procedimiento podría significar que el **posible incremento en la cobertura generada por el uso de la autotoma pudiera llevar a pérdidas de seguimiento de aquellas mujeres positivas que no acuden a las visitas posteriores.**

Una estrategia de comunicación clara con las mujeres garantiza, además, un mayor cumplimiento de cualquier seguimiento necesario.

# UNIDAD 2

## EFICACIA Y RENDIMIENTO

### 2.3 Evaluación longitudinal de la prueba de VPH recogida mediante autotoma

Es importante tener en cuenta la protección a largo plazo que ofrece una muestra por autotoma con resultado negativo para el VPH. En otras palabras, ¿cuál es el intervalo de cribado seguro para las mujeres con una muestra por autotoma negativa?

Hasta la fecha, hay pocas publicaciones sobre el tema.

#### EJEMPLO

Un estudio realizado en 1.928 mujeres de zonas rurales de China [13], con datos de seguimiento recogidos a lo largo de 15 años, encontró que una muestra por autotoma negativa para el VPH determinaba un riesgo acumulado de CIN2+ de alrededor del 1,1 % a los 6 años. No se observaron diferencias con las muestras de los profesionales sanitarios incluso hasta 15 años después del inicio del estudio.

Aunque se necesita disponer de más evidencia sobre este aspecto, estos datos sugieren que el intervalo actual de 5 años establecido para las mujeres con un resultado negativo para el VPH podría ser adecuado independientemente del tipo de toma de muestras.

# UNIDAD 2

## EFICACIA Y RENDIMIENTO

### 2.4 Dificultades técnicas de la autotoma

Cuando se va a implementar la modalidad de recogida de muestra mediante autotoma a gran escala, es necesario tener en cuenta una serie de puntos antes de tomar una decisión en cuanto a la prueba del VPH a utilizar, el dispositivo y otras consideraciones [14].

En resumen, los siguientes son algunos de los factores que hay que tener en cuenta:

#### ENSAYO O PRUEBA

Como se ha explicado anteriormente, las pruebas basadas en la técnica de la PCR para detectar el ADN del VPH tienen mayor exactitud en comparación con las pruebas de amplificación de señales o de ARN. Curiosamente, se ha visto que varios cambios en los pasos de procesamiento podrían mejorar la exactitud de la prueba de ARN (por ejemplo, añadiendo un paso adicional de calentamiento). Para más detalles, ver Borgfeldt y Forslund [15].

Para cualquier ensayo seleccionado es importante validar el proceso completo, incluyendo la elección del tipo de dispositivo, el medio de almacenaje y el ensayo/sistema. Esto pueden realizarlo el fabricante o los laboratorios objetivo. Algunos dispositivos pueden ser transportados en seco al laboratorio mientras otros se transfieren a un medio líquido para su transporte. El proceso, el volumen de muestras y la manipulación de las muestras pueden afectar al rendimiento de las pruebas de detección del VPH. Por tanto, es necesario disponer de un control de calidad para optimizar el rendimiento de todo el proceso.

#### CELULARIDAD

Al seleccionar el ensayo que se utilizará con las muestras recogidas por autotoma es importante tener un control de la presencia de material celular humano para garantizar la calidad de las muestras. Según Hawkes et al. [14] la proporción de muestras no válidas es superior en aquellas recogidas por autotoma en comparación con las recogidas por los profesionales, posiblemente debido a la falta de suficiente material celular humano. Es importante dar instrucciones claras a las mujeres sobre la mejor manera de obtener la muestra, ya que ello puede reducir el número de muestras no válidas.

## DISPOSITIVOS

Existe una amplia gama de dispositivos que se pueden utilizar para la autotoma (véase la **FIGURA 2**), como hisopos secos o cepillos con o sin medio de transporte [15]. Es necesario evaluar el rendimiento y el propósito de estos dispositivos. En función del programa de cribado, los dispositivos pueden entregarse directamente a las mujeres, enviarse por correo o que la mujer lo recoja en un sitio determinado como una farmacia o un centro de salud. Los dispositivos deben ser adecuados para la estrategia de cribado en la que se quieren utilizar.

**FIGURA 2** EJEMPLOS DE DIFERENTES DISPOSITIVOS DE AUTOTOMA PARA EL VPH USADOS PARA RECOLECCIÓN VAGINAL. Fuente: Bishop E. et al. [16].



Evalyn® Brush (Rovers® Medical Devices)



FLOQSwabs® (Copan)



HerSwab™ (Eve Medical)



Los estudios que evaluaron la exactitud de las pruebas del VPH según distintos dispositivos de autotoma no han mostrado diferencias, en comparación con las muestras recogidas por los profesionales sanitarios [6],[17]. Sin embargo, hasta ahora el número de estudios comparativos entre dispositivos es limitado. Dado que cada dispositivo y medio de transporte puede tener una estabilidad variable desde la recogida de muestra hasta su procesamiento, es importante que, antes de su implementación en el cribado, se valide clínicamente todo el flujo de trabajo, incluido el dispositivo de recogida, el medio de recogida, el procedimiento de extracción del ADN y la prueba del VPH utilizada para detectar la presencia del virus en las muestras recogidas por la propia mujer. En 2022 la nueva normativa europea IVDR lo exigirá.

## EJEMPLO

El-Zein et al. [17] estudiaron dos muestras consecutivas obtenidas por autotoma, una con HerSwab™ y otra con hisopo Cobas®, después de recibir instrucciones, entre mujeres derivadas a colposcopia. El orden del muestreo fue aleatorizado. Posteriormente, el colposcopista recogió una muestra de cuello uterino y realizó un examen colposcópico. Entre ambos dispositivos se observó una elevada concordancia y medidas de sensibilidad similares para detectar CIN2+, en comparación con las muestras recogidas por el personal sanitario.

## IDEA CLAVE

No se han observado diferencias entre los dispositivos de autotoma, aunque debe tenerse en cuenta si la tecnología de detección del VPH utilizada está validada para el uso de muestras recogidas mediante autotoma.



La estrategia de utilizar autotoma para la recogida de muestra cérvico-vaginal es una estrategia excelente para el cribado de cáncer de cuello uterino cuando la prueba primaria es la detección del ADN del VPH basado en PCR.

# UNIDAD 3

## COMPONENTES SOCIALES, SANITARIOS Y CLÍNICOS

### 3.1 Aceptabilidad de la autotoma

La aceptabilidad de la autotoma en los distintos estudios suele medirse observando el aumento de la participación en el cribado de las mujeres a las que se les ofrece el dispositivo (es decir, si la mujer lo devuelve o no) o mediante un cuestionario en el que se pide la opinión de la mujer sobre la autotoma. De hecho, la mayoría de los estudios llevados a cabo para evaluar la aceptabilidad de la autotoma incluían a mujeres que no acudían regularmente al cribado o que nunca se habían cribado. Todavía hay pocos estudios publicados en las mujeres que participan en el cribado de manera rutinaria.

Existen varios medios para hacer llegar el dispositivo de autotoma a las mujeres:

#### Correo (opt out):

El dispositivo se envía directamente a la mujer. Los resultados de un meta-análisis mostraron que esta estrategia era más eficaz que las cartas de invitación o los recordatorios para acudir a la visita de cribado [6].

### IDEA CLAVE

Al contrario de lo que ocurre con la exactitud clínica, la aceptabilidad de la autotoma varía mucho en función de la población diana y de los diferentes continentes y países. Por lo tanto, se recomienda la realización de ensayos clínicos locales para evaluar la aceptabilidad, la eficacia y el rendimiento de la autotoma antes de su implementación en programas de cribado regionales o nacionales.

#### Inscripción (opt in):

La mujer solicita y después recibe el dispositivo de autotoma. Aunque esta opción puede resultar interesante desde el punto de vista económico y medioambiental, no se ha demostrado que sea significativamente más eficaz que otras estrategias [6].

### Puerta a puerta (door to door):

El personal entrega el dispositivo en el domicilio de la mujer y vuelve a recogerlo una vez la mujer lo ha utilizado. Es el método más caro pero el de mayor aceptabilidad. Ha sido utilizado en países de renta media-baja con una incidencia muy alta de cáncer y donde las mujeres tienen dificultades para desplazarse a los centros de salud [18],[19].

Otras posibilidades incluyen ofrecer la autotoma en los centros médicos a través del contacto directo con los profesionales o mediante estrategias de divulgación.

En resumen, la recogida de muestra por autotoma para la detección del VPH tiene el potencial de aumentar la participación en el cribado. En los países de ingresos elevados, la autotoma se ofrece principalmente a través del sistema de correo, pero este método es inviable en entornos con una infraestructura limitada. La oferta de autotoma a las mujeres que acuden habitualmente a los centros de salud también ha demostrado ser eficaz en países de ingresos altos [20].

La combinación y adaptación de estrategias efectivas a contextos específicos es necesaria para lograr niveles elevados de cobertura y un buen seguimiento de las mujeres con resultados positivos.

### EJEMPLO

Una revisión sistemática y un meta-análisis de 33 estudios en los que participaron 369.017 mujeres reveló una mayor participación en el cribado con autotoma que por invitación (RR: 2,13; IC95%: 1,89-2,40) [21]. Este efecto varió en función de cómo se distribuyó el dispositivo de autotoma: a) entrega a domicilio (RR: 2,27, IC95% 1,89-2,71), b) entrega en persona puerta a puerta (RR: 2,37, IC95% 1,12-5,03) o c) entrega a petición (RR: 1,28, IC95% 0,90-1,82).

## IDEA CLAVE

Una buena aceptación de la autotoma entre las mujeres fomenta la participación, en especial entre las mujeres que son usuarias poco frecuentes de las actividades de cribado.

## UNIDAD 3

### COMPONENTES SOCIALES, SANITARIOS Y CLÍNICOS

#### 3.2 Aspectos a tener en cuenta a la hora de implementar la autotoma en un programa de cribado

Los entornos que consideren la implantación de la autotoma como método de cribado primario deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

##### ASPECTOS LOGÍSTICOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA AUTOTOMA EN EL CRIBADO

- | Definición de la población diana.
- | Definición de algoritmos de manejo clínico para mujeres con resultados positivos.
- | Establecimiento de circuitos para la recogida y entrega de dispositivos, etiquetado y envío al laboratorio.
- | Establecimiento de circuitos para el procesamiento de muestras en el laboratorio y la generación de informes de resultados.
- | Establecimiento de circuitos para comunicar los resultados y citación de las mujeres positivas para la realización de pruebas de triaje.
- | Formación de los profesionales sanitarios y del personal administrativo implicado.
- | Formación del personal del laboratorio.

Información a las mujeres sobre la implementación de la autotoma: motivo del cambio de estrategia de recogida de muestras, cómo tomar la muestra, vías de acceso, información sobre los resultados y sobre las pruebas o citas posteriores.

Establecimiento de controles de calidad para todos los procesos y evaluación periódica de la estrategia. Validación del flujo de trabajo.

#### ASPECTOS A TENER EN CUENTA DE LA PRUEBA DEL VPH

Seleccionar un ensayo validado para la recogida de muestras por autotoma.

Mejor rendimiento si se basa en la PCR, detecta ADN y normalmente tiene un indicador de material celular humano.

Verificar el protocolo completo de toma de muestras para la detección del VPH.

Verificar tiempo de estabilidad del muestreo para la detección del VPH.

#### ASPECTOS A TENER EN CUENTA DEL DISPOSITIVO DE AUTOTOMA

Diseñado para recoger muestras de cuello uterino y vaginales.

Uso de un ensayo validado para la detección de VPH en muestras recogidas por autotoma mediante un dispositivo determinado.

No invasivo.

Permite que la mujer tome su propia muestra y el dispositivo puede transportarse posteriormente. En el caso de las muestras tomadas en el domicilio, el dispositivo de autotoma debe estar certificado para este uso y ser apto para su envío por correo postal.

## IDEA CLAVE

La guía europea de 2015 sobre la prevención del cáncer de cuello uterino recomienda el uso de la autotoma siempre que forme parte de un programa de cribado poblacional y exista una cuidadosa supervisión y evaluación de la estrategia y sus resultados.

# UNIDAD 4

## VISIÓN GENERAL DE LOS PROGRAMAS DE IMPLEMENTACIÓN DE LA AUTOTOMA: EJEMPLOS DE ESCENARIOS DE CRIBADO.

La detección del VPH en muestras recogidas por autotoma ofrece a las mujeres un nuevo enfoque de cribado aceptable y que tiene una mayor sensibilidad que la citología para la detección de CIN2+ [18], un alto valor predictivo negativo, un procesamiento y lectura ampliamente automatizados y una eficacia demostrada para prevenir el cáncer de cuello uterino [22].

La autotoma se considera ahora un pilar clave para acelerar la prevención del cáncer de cuello uterino [23]. Actualmente, muchos países están implementando la autotoma de manera prioritaria en el cribado, ya sea mediante el envío del dispositivo a la mujer directamente por correo, o bajo previa solicitud de este, o mediante su recogida en un centro sanitario u otras estrategias de entrega del dispositivo.

Basándose en una extensa revisión sistemática de la literatura científica y documentos oficiales, con el objetivo de identificar todos los datos disponibles sobre recomendaciones oficiales y cobertura de cribado del cáncer de cuello uterino en el mundo, Serrano et al. (en preparación) han identificado que varios países a nivel mundial ya han introducido o ensayado el uso de la autotoma como prueba piloto. Por ahora, un total de 17 países ya la han introducido como método de recogida de muestra para la detección de VPH como prueba primaria (ya sea sola o en combinación con la citología), en poblaciones de mujeres mal cribadas o en todas las mujeres objetivo del cribado con VPH. Se trata de 2 países de renta baja, 5 de renta media baja, 4 de renta media alta y 6 de renta alta. Por otro lado, al menos nueve países más están realizando, actualmente, pruebas piloto para decidir si incluyen la autotoma o no en sus recomendaciones de cribado.

Aunque es probable que la lista de países cambie a diario, el mapa ofrece una perspectiva de los avances en curso en materia de auto-toma.

Aunque la lista de países probablemente cambie continuamente, este mapa proporciona una visión global de los avances en curso de la autotoma.

El análisis de 25 ensayos clínicos en los que se utilizó la autotoma como estrategia de recogida de muestras cérvico-vaginales mostró que las campañas comunitarias, que incluían la divulgación en la comunidad y el apoyo de los medios de comunicación, o las campañas puerta a puerta, lograron una mayor participación en el cribado en los grupos de autotoma que los grupos de control con muestras de citología o VPH o la inspección visual del cuello uterino con ácido acético recogidas por parte de un profesional (campaña comunitaria: 15,6 % frente a 6,0 %, campaña puerta a puerta 94,2 % frente a 53,0 %). El envío de dispositivos de autotoma por correo también ha logrado una mayor participación en el grupo de participantes a quienes se les ofreció la autotoma que en el grupo de recogida por parte de los profesionales sanitarios (19,2 % frente a 11,5 %). Sin embargo, los ensayos que en los que era la mujer quien solicitada el envío de la autotoma no mostraron diferencias significativas con respecto a la visita presencial de cribado (7,8 % frente a 13,4 %) [6]. Hay estudios que sugieren que las interacciones cara a cara con un profesional sanitario capacitado tienen una mayor probabilidad de aumentar la participación [24].

Sin embargo, la implementación del uso de la autotoma a nivel poblacional sigue siendo limitada. Trabajos pioneros en Argentina [25], América Central [26] o Nigeria [27] han demostrado la viabilidad del enfoque y muestran que las pruebas del VPH que utilizan estrategias con autotoma 'como parte de los programas organizados de cribado del cáncer de cuello uterino probablemente evolucionarán rápidamente, con el desarrollo continuo de nuevos ensayos para la detección del VPH, dispositivos preanalíticos y, con suerte, validación por los fabricantes para su uso mediante autotoma' [14].

Un análisis basado en modelos de simulación comparó el impacto, a lo largo de la vida, en los diagnósticos y las muertes por cáncer de un programa de cribado de cáncer de cuello uterino basado en VPH con autotoma como estrategia de recogida de muestra con un programa de cribado basado en VPH con muestras recogidas por el personal sanitario, en mujeres a partir de los 25 años de edad y con un intervalo de 5 años entre pruebas negativas [28]. El análisis de simulación concluyó que, aunque la estrategia basada en autotoma podría presentar limitaciones específicas como una menor sensibilidad para CIN2+ (en función de la prueba de VPH utilizada) o tener un impacto negativo en el cumplimiento del seguimiento después de una prueba positiva, si el uso de la autotoma conseguía aumentar la cobertura del cribado en un 15%, se podría prevenir un mayor número de muertes en comparación con el programa general.

## IDEA CLAVE

La autotoma puede suponer una revolución en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino.

## RESUMEN

La implementación óptima de la autotoma en un programa de cribado precisa de:

- | Tecnologías de detección del VPH basadas en PCR.
- | La definición de algoritmos de manejo clínico para las mujeres con resultados positivos y de esfuerzos para garantizar que asistan a un triaje/monitorización posterior.
- | Un nivel elevado de aceptabilidad entre la población diana (se recomiendan ensayos locales antes de la implementación).
- | Trazabilidad y manipulación sencilla de las muestras.
- | Formación de los profesionales implicados e información para la población destinataria.
- | Controles de calidad de todos los procesos y evaluación periódica de la estrategia.



## BIBLIOGRAFÍA

- 01.** World Health Organization, UNITAID. Cervical Cancer Screening and treatment of pre-cancerous lesions for secondary prevention of cervical cancer. Technology landscape. [Internet]. 2019.
- 02.** Roeske L. Self-collection of HPV samples: A guide for GPs [Internet]. NewsGP [2021 marzo 18].
- 03.** Ørnskov D, Jochumsen K, Steiner PH, Grunnet IM, Lykkebo AW, Waldstrøm M. Clinical performance and acceptability of self-collected vaginal and urine samples compared with clinician-taken cervical samples for HPV testing among women referred for colposcopy. A cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;11(3):e041512.
- 04.** Téblick L, Van Keer S, De Smet A, Van Damme P, Laeremans M, Rios Cortes A, et al. Impact of Collection Volume and DNA Extraction Method on the Detection of Biomarkers and HPV DNA in First-Void Urine. *Molecules* 2021;26(7).
- 05.** Daponte A, Michail G, Daponte A-I, Daponte N, Valasoulis G. Urine HPV in the Context of Genital and Cervical Cancer Screening—An Update of Current Literature. *Cancers (Basel)* [Internet] 2021 [2021 junio 3];13(7).
- 06.** Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
- 07.** Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(2):172-83.
- 08.** Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):229-38.
- 09.** Brink AATP, Meijer CJLM, Wiegerinck MAHM, Nieboer TE, Kruitwagen RFPM, van Kemenade F, et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol* 2006;44(7):2518-23.
- 10.** Budge M, Halford J, Haran M, Mein J, Wright G. Comparison of a self-administered tampon ThinPrep test with conventional pap smears for cervical cytology. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;45(3):215-9.
- 11.** Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuño T, Giuliano A, et al. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2003;102(2):266-72.
- 12.** Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, vanden Brule AJC, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage

- is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002;55(6):435-9.
13. Zhang L, Xu X-Q, Hu S-Y, Chen F, Zhang X, Pan Q-J, et al. Durability of clinical performance afforded by self-collected HPV testing: A 15-year cohort study in China. *Gynecol Oncol* 2018;151(2):221-8.
  14. Hawkes D, Keung MHT, Huang Y, McDermott TL, Romano J, Saville M, et al. Self-Collection for Cervical Screening Programs: From Research to Reality. *Cancers (Basel)* [Internet] 2020 [2021 marzo 18];12(4).
  15. Borgfeldt C, Forslund O. Increased HPV detection by the use of a pre-heating step on vaginal self-samples analysed by Aptima HPV assay. *J Virol Methods* 2019;270:18-20.
  16. Bishop E, Katz ML, Reiter PL. Acceptability of Human Papillomavirus Self-Sampling Among a National Sample of Women in the United States. *Biores Open Access* 2019;8(1):65-73.
  17. El-Zein M, Bouten S, Louvanto K, Gilbert L, Gotlieb W, Hemmings R, et al. Validation of a new HPV self-sampling device for cervical cancer screening: The Cervical and Self-Sample In Screening (CASSIS) study. *Gynecol Oncol* 2018;149(3):491-7.
  18. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378(9806):1868-73.
  19. Arrossi S, Paolino M, Laudi R, Gago J, Campanera A, Marín O, et al. Programmatic human papillomavirus testing in cervical cancer prevention in the Jujuy Demonstration Project in Argentina: a population-based, before-and-after retrospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2019;7(6):e772-83.
  20. Peeters E, Cornet K, Cammu H, Verhoeven V, Devroey D, Arbyn M. Efficacy of strategies to increase participation in cervical cancer screening: GPs offering self-sampling kits for HPV testing versus recommendations to have a pap smear taken - A randomised controlled trial. *Papillomavirus Res* 2020;9:100194.
  21. Yeh PT, Kennedy CE, de Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2019;4(3):e001351.
  22. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385-94.
  23. de Sanjose S, Holme F. What is needed now for successful scale-up of screening? *Papillomavirus Res* 2019;7:173-5.
  24. Franco EL. Self-sampling for cervical cancer screening: Empowering women to lead a paradigm change in cancer control. *Curr Oncol* 2018;25(1):e1-3.
  25. Arrossi S, Paolino M, Thouyaret L, Laudi R, Campanera A. Evaluation of scaling-up of HPV self-collection offered by community health workers at home visits to increase screening among socially vulnerable under-screened women in Jujuy Province, Argentina. *Implement Sci* [Internet] 2017 [citat 2021 març 18];12.
  26. Holme F, Jeronimo J, Maldonado F, Camel C, Sandoval M, Martinez-Granera B, et al. Introduction of HPV testing for cervical cancer screening in Central America: The Scale-Up project. *Prev Med* 2020;135:106076.
  27. Modibbo F, Iregbu KC, Okuma J, Leeman A, Kasius A, de Koning M, et al. Randomized trial evaluating self-sampling for HPV DNA based tests for cervical cancer screening in Nigeria. *Infect Agent Cancer* [Internet] 2017 [2021 marzo 18];12.
  28. Smith M, Hall M, Saville M, Brotherton J, Simms K, Lew J, et al. Could HPV Testing on Self-collected Samples Be Routinely Used in an Organized Cervical Screening Program? A Modeled Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;30(2):268-77.