



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE

**DETECCIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN
MUESTRAS DE ORINA Y MUESTRAS CERVICALES A TRAVÉS DE
REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN MUJERES ATENDIDAS
EN LA CONSULTA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DR. ÁNGEL LARRALDE. PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014**

Trabajo de Grado presentado ante la Universidad de Carabobo para optar al título de
Especialista en Obstetricia y Ginecología

Bárbula, Noviembre de 2014.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE

**DETECCIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN
MUESTRAS DE ORINA Y MUESTRAS CERVICALES A TRAVÉS DE
REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN MUJERES ATENDIDAS
EN LA CONSULTA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DR. ÁNGEL LARRALDE. PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014**

Trabajo de Grado presentado ante la Universidad de Carabobo para optar al título de
Especialista en Obstetricia y Ginecología

Autora:

Adriana Cendón Monserratt
C.I.: 18.958.033

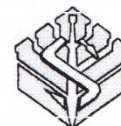
Tutor Clínico:

Dr. Denny Rodríguez Profesor UC

Tutor Metodológico:

Msc. Amílcar Pérez Profesor UC

Bárbula, Noviembre de 2014.



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

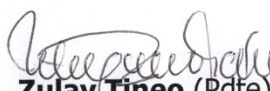
DETECCIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUESTRAS DE ORINA Y MUESTRAS CERVICALES A TRAVÉS DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN MUJERES ATENDIDAS EN LA CONSULTA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE. PERÍODO JULIO - SEPTIEMBRE.

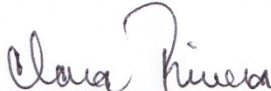
Presentado para optar al grado de **Especialista en Obstetricia y Ginecología** por el (la) aspirante:

CENDÓN M., ADRIANA
C.I. V – 18958033

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

En Valencia, a los catorce días del mes de noviembre del año dos mil catorce.


Prof. Zulay Tineo (Pdte)
C.I. 8451961
Fecha 14/11/2014


Prof. Clara Rivera
C.I. 7.129.019
Fecha 14/11/14


Prof. Carla Colombo
C.I. 10.232229
Fecha 14/11/2014

TG: 88-14

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Portada.....	i
Título.....	ii
Acta de Discusión	iii
Índice general.....	iv
Resumen.....	v
Abstract.....	vi
Introducción.....	1
Materiales y métodos.....	8
Resultados.....	10
Discusión.....	15
Conclusiones y recomendaciones.....	17
Referencias bibliográficas.....	19
Anexo A Consentimiento informado.....	21
Anexo B Ficha de registro.....	22
Anexo C Estratificación social método Graffar Mendez-Castellanos.....	24



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE

**DETECCIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN
MUESTRAS DE ORINA Y MUESTRAS CERVICALES A TRAVÉS DE
REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN MUJERES ATENDIDAS
EN LA CONSULTA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DR. ÁNGEL LARRALDE. PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014**

Cendón, Adriana.

RESUMEN

La consecuencia más importante de la infección por VPH es el desarrollo de cáncer cérvicouterino. La alta sensibilidad y especificidad del PCR hace posible la detección y tipificación del VPH. Un examen no invasivo podría ser una herramienta útil para la determinación viral. **Objetivo:** Detección y tipificación de VPH en muestras de orina y muestras cervicales por PCR en mujeres atendidas en consulta de colposcopia del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde en Julio – Septiembre 2014. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo, no experimental, transversal, de campo y prospectivo. Muestra: 18 pacientes con citología sugestiva de LIE-BG (11 muestras), o diagnóstico confirmado por biopsia de infección por VPH o NIC (7 muestras), se realizó interrogatorio, indicando posteriormente autorrecolección de muestra de orina y llevándose a cabo toma de muestra de hisopado cervical, analizándose ambas por PCR, vaciándose resultados en una ficha. **Resultados:** Hubo 94,44% de resultados positivos para VPH en muestras cervicales y 61,11% en muestras de orina. Se reportó una sensibilidad de la prueba de PCR en muestra de orina de 58,82%. Los genotipos más frecuentes encontrados en hisopado cervical fueron el 11 (47,06%) y 16 (17,65%), predominando los de bajo riesgo oncogénico. En orina hubo detección superior de genotipos 6 y 45 (36,36% cada uno) siendo más frecuentes aquellos genotipos de alto riesgo oncogénico. Hubo 10 muestras positivas en ambos especímenes, existiendo una correspondencia de genotipos detectados en 5 de ellas. **Conclusiones:** A pesar de que el hisopado cervical analizado por técnicas de biología molecular es el método ideal para detección y tipificación de VPH, la muestra de orina puede ser tomada como una herramienta útil con fines de vigilancia epidemiológica, y para evaluar poblaciones donde el examen ginecológico no sea posible.

Palabras clave: VPH, Muestras de orina, muestras cervicales, PCR, genotipo



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE

**HUMAN PAPILOMAVIRUS DETECTION IN URINE AND CERVICAL
SAMPLES THROUGH CHAIN REACTION POLYMERASE FROM WOMEN
ATTENDING COLPOSCOPY CLINIC AT THE UNIVERSITY HOSPITAL DR.
ANGEL LARRALDE. PERIOD JULY - SEPTEMBER 2014.**

Cendón, Adriana

ABSTRACT

The most important consequence of HPV infection is the development of cervical cancer. The high sensitivity and specificity of PCR enables the detection and typing of HPV. A noninvasive test could be a useful tool for viral determination. **Objective:** Detection and typing of HPV in urine and cervical samples by PCR in women attending colposcopy clinic at the University Hospital Dr Angel Larralde in July-September 2014. **Materials and Methods:** A descriptive, non-experimental, cross-country and prospective. Sample: 18 patients with cytology suggestive of SIL-L (11 samples), confirmed by biopsy or HPV infection or CIN (7 samples) diagnostic interview was conducted later indicating self-collection of urine sample and taking After sampling cervical swab, analyzed both by PCR, emptying results in a tab. **Results:** There were 94.44% of positive results for HPV in cervical samples and 61.11% in urine samples. Sensitivity of the PCR test urine sample 58.82% was reported. The most common genotypes found in cervical swabs were 11 (47.06%) and 16 (17.65%), predominantly low oncogenic risk. In urine detection was superior genotypes 6 and 45 (36.36% each) most frequent being those of high oncogenic risk. There were 10 positive samples in both specimens, there is a correspondence of genotypes detected in 5 of them. **Conclusions:** Although cervical swab analyzed by molecular biology techniques is ideal for HPV detection and typing method, the urine sample may be taken as a useful tool for epidemiological surveillance and to assess populations where the gynecological examination is not possible.

Keywords: HPV, urine sampling, cervical sampling, PCR, genotypes

INTRODUCCIÓN

El virus papiloma humano (VPH) constituye uno de los grupos virales más frecuentes en el mundo que afecta piel y zonas mucosas del cuerpo, siendo un virus ADN altamente específico⁽¹⁾. De los 120 tipos de papilomavirus identificados molecularmente, alrededor de 40 infectan la mucosa genital mediante transmisión sexual, y entre 13 y 18 son considerados carcinogénicos⁽²⁾. Existe un cuerpo de evidencia convincente que demuestra que el VPH actúa como agente etiológico del cáncer de cérvix. Se ha encontrado ARN mensajero y proteínas de serotipos de VPH de alto riesgo oncogénico en la mayoría de las lesiones displásicas y cánceres cervicales, y ADN en el 99,7 % de los tejidos cancerígenos cervicales. De hecho, el VPH cumple los criterios marcados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer para ser considerado un agente carcinogénico⁽³⁾.

Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de los diferentes serotipos de VPH, muestran que la mayoría de las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIE-AG) y cánceres cervicales (60 a 72%), están relacionados con sólo dos serotipos: el VPH 16 y 18⁽⁴⁾. Por otro lado, la infección con virus considerados de bajo riesgo oncogénico, fundamentalmente los serotipos 6 y 11, puede causar verrugas anogenitales (condilomas acuminados) y lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE-BG)⁽²⁾.

Aquellos individuos que inician su actividad sexual precozmente, adquieren la infección por VPH con mayor frecuencia⁽⁵⁾; sin embargo hay que tomar en cuenta que este virus tiene especial avidez por las células cilíndricas, por lo que los cambios metaplásicos que acontecen de forma natural en el cérvix de las adolescentes, lo hacen terreno fértil para la adquisición viral. La incidencia de infección por VPH disminuirá con la edad, por cambios en la respuesta inmunitaria, repuntando nuevamente en la perimenopausia y postmenopausia⁽²⁾.

La carga de enfermedad cervicouterina atribuible a la infección por el VPH no se limita al cáncer, sino que incluye una proporción incluso mayor de lesiones cervicouterinas premalignas⁽⁶⁾, y ha sido implicado en el desarrollo de tumores malignos en ano, vagina,

vulva, pene e incluso cavidad oral⁽³⁾. Tanto en países subdesarrollados como desarrollados, es un reto conseguir que las mujeres, sobre todo de zonas rurales, se sometan periódicamente al examen pélvico para obtención del frotis cervical necesario para la detección viral y despistaje del cáncer de cervix. La falta de acceso a servicios de salud, la escasez de recursos humanos y de laboratorio, el temor al examen ginecológico, la ignorancia acerca de la utilidad de la prueba, son algunos de los factores que explican la poca frecuencia con que se efectúan frotis cervicales en algunas partes del mundo en desarrollo⁽⁷⁾.

En países desarrollados la incidencia y la mortalidad por cáncer cervical han decrecido de manera significativa, mientras que en países pobres o en vías de desarrollo no se ha observado este descenso y en particular los países de América Latina se han caracterizado por notificar las mayores tasas de incidencia en todo el orbe⁽⁷⁾, estimándose que en esta región, 1 de cada 1000 mujeres de 35 a 55 años padece cáncer del cuello uterino, enfermedad que es precedida durante meses o años de una lesión premaligna in situ⁽⁶⁾. Para el año 2011, en Venezuela, el cáncer en órganos genitales femeninos representó la primera causa de muerte en mujeres con edades comprendidos entre 25 a 64 años⁽⁸⁾.

Aproximadamente 10% de las mujeres en Estados Unidos nunca se han realizado una citología, y 30% no tienen control citológico regular. En Corea, sólo 58,5% de las mujeres mayores de 30 años se han realizado citología ginecológica al menos dos años consecutivos⁽⁹⁾. Las tasas de participación son mucho peores en países latinoamericanos. De hecho, 8,2% de las mujeres afirman que el temor y la incomodidad de realizarse un examen pélvico es el principal motivo para no tener un control citológico anual⁽¹⁰⁾.

La citología cérvicovaginal es un método sencillo, económico y rutinario de rastreo, útil para descartar cáncer de cuello uterino, y ocasionalmente nos sugiere la presencia de alteraciones celulares que pueden hacer sospechar la presencia de VPH. Existe una correlación directa entre la frecuencia del screening y la disminución de la tasa de mortalidad por cáncer cervical. La Sociedad Americana del Cáncer recomienda que toda mujer sexualmente activa o de 18 años o mayor debe contar con un extendido anual y un examen ginecológico⁽¹¹⁾. Esta actividad debe ser realizada por un médico debidamente capacitado, con el fin de obtener una muestra para estudio de las células

del exocervix, la unión escamocelular y del endocervix, e identificar posibles alteraciones preneoplásicas o neoplásicas⁽¹²⁾.

Hay varios sesgos que se deben considerar en relación a las limitaciones de la citología convencional, las cuales se relacionan con la obtención de una muestra inadecuada, y por errores en el screening o de interpretación. Las tasas de falsos negativos, que oscilan entre 50% o más son cruciales, no obstante la citología revela una especificidad del 90% o más, lo que refleja un valor predictivo positivo elevado⁽¹¹⁾. La citología únicamente permite sugerir la presencia de una infección por VPH pero no es posible hacer la detección certera del virus y los genotipos correspondientes, lo que ha conllevado a diagnosticar cambios atípicos ambiguos, tratamientos excesivos, y manejo inadecuado de pacientes con lesiones cervicales cuya citología fue negativa.

Otra forma de diagnosticar las lesiones causadas por el VPH es la biopsia^(13,14). Puede sospecharse una neoplasia intraepitelial cervical (NIC) por examen citológico o mediante examen colposcópico, pero el diagnóstico final de NIC y cáncer, se establece por examen histopatológico de una biopsia cervical con sacabocados o una muestra de escisión.

De la misma forma, es preciso establecer que la detección del VPH por técnicas de biología molecular es un método útil para tipificar el genotipo de VPH presente, y así conocer el riesgo oncogénico a la cual está sometida la paciente⁽¹⁵⁾. La utilización de las técnicas de biología molecular contribuye a detectar la presencia de genoma viral en material de citología, biopsia y orina aun si la infección es oculta o el número de partículas virales es bajo⁽¹⁵⁾. La muestra requerida para la identificación de VPH es hisopado genital (uretra, vagina, cuello y glande), orina, y tejidos (biopsia fresca y parafina). Los resultados se expresan como negativo (no se detecta ADN de VPH) y positivo (detección de ADN de VPH). Cuando el resultado es positivo se reporta el genotipaje de VPH⁽¹⁶⁾: genotipos de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.), genotipos de alto riesgo (16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82.) y genotipos potencialmente de alto riesgo (26, 53, 66).

La alta sensibilidad y especificidad del PCR hace posible la detección y tipificación del virus en una etapa muy temprana de la infección aun cuando todavía no hay anomalías

citológicas, por lo tanto, la PCR debe ser parte del arsenal de estudios con el cual cuenta el ginecólogo. De la misma manera, este estudio molecular debería integrarse a los laboratorios de anatomía patológica, ya que las muestras de biopsia cervical o citología en fase líquida son adecuadas para el análisis molecular del ADN viral, y de esta forma realizar la tipificación de manera rutinaria en todas estas muestras. La utilización de muestras de orina para detección de VPH por técnicas de biología molecular podrían proveer un screening preliminar para cáncer de cuello uterino y de este modo eludir la necesidad del examen citológico anual para las mujeres que son negativas para ADN de VPH⁽¹⁷⁾. Un examen no invasivo, fácil de realizar, que no requiere personal adiestrado para la toma de la muestra, como lo sería la orina autorecolectada analizada por PCR, puede incrementar las tasas de participación de estas pacientes.

Desde hace más de 20 años se ha estudiado la presencia de VPH en orina. El tropismo epitelial que posee el virus, y la proximidad anatómica que guardan la vagina y cuello uterino con la uretra y vejiga, dieron a múltiples investigadores la idea de que el epitelio de la vejiga urinaria también es susceptible a la infección por VPH. La vejiga sería por lo tanto, un reservorio de partículas virales. Muchos estudios revelan resultados alentadores que apuntan a la posibilidad del uso de una muestra de orina autorecolectada por la mujer, y tras análisis por técnicas de biología molecular, hacer posible el diagnóstico de la infección viral⁽⁷⁾. Este método sería ideal en personas que por razones culturales o religiosas no se realicen examen ginecológico anual, necesario para obtener muestras de frotis cervical, o en aquellas cuya obtención de muestra sea difícil, como niñas o adolescentes⁽⁹⁾.

Es indudable que el epitelio de la vejiga también puede ser susceptible a la infección por VPH, especialmente el condiloma acuminado, el cual es característico de la infección por VPH y ha sido reportado en vejiga. Incluso han sido estudiadas la prevalencia de infección por VPH en varios tipos histológicos de cáncer de vejiga, principalmente el de células transicionales. Entre tanto, numerosos estudios de casos y controles han detectado ADN para VPH en tejido vesical maligno y benigno⁽¹⁸⁾.

En el año 2007, Song ES y colaboradores estudiaron en Corea la eficacia clínica de la detección de VPH por muestra de orina con la aplicación de PCR, los resultados del test de VPH fue comparado con muestras cervicales por hisopado, con la citología y los

hallazgos histopatológicos. El virus fue detectado en 70 de 100 muestras cervicales, siendo VPH 16 el más prevalente (38/70), seguidos por los tipos 18, 58, 52, 33, 35, 31 y 51. El ADN viral fue identificado en 47 de 90 muestras de orina, de igual forma el VPH 16 fue el tipo más prevalente, seguidos por los tipos 18, 52, 35, 51, 58, 33 y 56. Hubo concordancia entre el genotipo más frecuente en muestras de orina y cervicales. Los investigadores proponen que la detección de VPH en muestras de orina es un método apéndice valioso cuando una citología ginecológica no pueda ser empleada como método de screening por motivos culturales o religiosos.⁽⁹⁾

Alameda F y colaboradores realizaron en el 2008 en España una investigación comparando 50 muestras de orina y 50 muestras de cérvix, analizándolas por PCR. La concordancia de los resultados entre los dos grupos de muestras fue del 80%; en las muestras de orina, la sensibilidad de la PCR para la detección de LIE fue del 100%, la especificidad del 80%, el valor predictivo positivo de 91% y el valor predictivo negativo de 100%. Concluyeron que la detección de VPH en muestras de orina puede utilizarse como método alternativo de detección sistémica en mujeres con deficiente control ginecológico⁽¹⁹⁾.

Así mismo, en el año 2009 fue realizado en India un estudio clínico por Robbins D y colaboradores⁽²⁰⁾, donde recolectaron muestras de orina y muestras cervicales de 270 sujetos de alto riesgo de burdeles del distrito este de Bengal y 50 sujetos de bajo riesgo, las cuales no tenían predisposición a la enfermedad, reclutadas en Mumbai. La detección de ADN del VPH fue aislado en orina y se realizó PCR con amplificación de la región E1 para detectar la presencia de tipos de VPH de alto riesgo. En este se concluyó que el ADN del VPH puede ser aislado de muestras simples de orina, y detectado con una sensibilidad y especificidad igual o mejor que los ensayos actuales basados en una muestra cervical.

Cuschieri K y colaboradores⁽²¹⁾ dirigieron una investigación en Edimburgo - Reino Unido en el 2011, con el fin de evaluar la ejecución de prueba PCR de VPH en orina para valorar su conveniencia con fines epidemiológicos y de vigilancia, reclutando 90 mujeres que asistieron a clínicas que ofrecen servicios de salud sexual integrada, recolectando muestras de orina, y de hisopado cervical (etiquetados como estándar de oro). La sensibilidad de la orina versus la prueba estándar de oro fue de 90,5%. La

distribución total de los tipos de VPH en orina fue similar que con la prueba estándar de oro, concluyendo que la orina, es un espécimen útil con propósito de vigilancia de VPH.

En Latinoamérica fue llevado a cabo un estudio en Bogotá – Colombia en el 2013 por Muñoz M y colaboradores⁽²²⁾ donde realizaron detección de VPH en muestras de orina y cervical, en 204 mujeres con infección por virus de inmunodeficiencia humana, mediante el uso de la PCR, obteniéndose seis tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 45 y 58) y dos de bajo riesgo (6 y 11). La prevalencia de infección por VPH fue 70.6% en muestras de cuello uterino y el 63,2% en las muestras de orina. VPH 16 fue el tipo más frecuente en ambos tipos de muestra (cervicales 66,7% y 62,0% en la orina), seguido por el VPH 31 (47,2%) en muestras de cuello uterino y el VPH 58 (35,7%) en las muestras de orina. El 55,4% tenían coinfección en muestras cervicales y 40,2% en las muestras de orina. Se concluyó que las muestras de orina podrían ser una buena estrategia para garantizar la adherencia a los programas de detección destinados a reducir el impacto del cáncer de cuello de útero, ya que esta muestra es fácil de obtener y mostró un buen rendimiento diagnóstico.

Sahasrabuddhe V y colaboradores⁽²³⁾, publicaron en el año 2014 una investigación llevada a cabo en el Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, donde compararon la detección de VPH en muestras de orina, vulva y cervix, a través de PCR, en mujeres atendidas en una clínica de colposcopia, realizando genotipado del VPH en la orina y muestras de hisopado vulvar y cervical en 72 mujeres sometidas a colposcopia, a las cuales se le realizó citología en fase líquida y biopsia cervical. La detección de VPH en orina fue menor (75%) que la detección cervical (87,5%) y vulvar (82,4%). En pacientes con NIC II o III por histología, la detección del VPH de alto riesgo oncogénico en orina tenía una sensibilidad del 80,8%, y una especificidad del 53,3%; 90 % de pacientes con NIC III fueron positivas para VPH en orina. VPH 16 era el genotipo carcinogénico más común detectable en los tres especímenes, con prevalencia creciente con el grado de la enfermedad cervical, independientemente del método de muestreo. Concluyeron que el muestreo basado en orina puede ser un método viable para la detección viral en mujeres con mayor riesgo de enfermedad cervical que carecen de acceso a la detección del cáncer de cuello uterino, así como la vigilancia de las poblaciones vacunadas contra VPH, donde los exámenes pélvicos no sean factibles o deseables.

Es importante destacar que a pesar de ser un tema objeto de investigación en varios países del mundo, en Venezuela no se encontraron estudios clínicos sobre detección de VPH por PCR en orina.

En resumen, las ventajas que ofrecería un análisis de VPH en orina a través de técnicas de biología molecular son: el incremento de la tasa de participación de las pacientes, al ser una muestra autorecolectada que podría ser utilizado como método de cribaje en pacientes con deficiente control ginecológico, niñas y adolescentes, y mujeres que por motivos religiosos o culturales no puedan realizarse examen ginecológico; de la misma forma podría ser usado con propósito de vigilancia en poblaciones de riesgo y poblaciones vacunadas, pudiendo ser un método alternativo de detección sistémica, abriendo la posibilidad de eludir la citología anual en pacientes con resultados negativos.

Por estas razones la presente investigación tiene como principal objetivo general: Determinar la presencia de infección por Virus de Papiloma Humano en muestras de orina y muestras cervicales a través de Reacción en Cadena de la Polimerasa en mujeres atendidas en la consulta de colposcopia del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde en el periodo Julio – Septiembre 2014, así como correlacionar los resultados de la PCR obtenidos en muestras de orina y muestras cervicales según los resultados de citología o biopsia; determinar la sensibilidad de la PCR para detección viral en muestras de orina, identificar los genotipos predominantes del VPH en ambos especímenes analizados por PCR y evaluar concordancia entre ambos genotipos, así como determinar las características epidemiológicas y ginecológicas de las pacientes estudiadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, no experimental, transversal, de campo y prospectivo. De las 234 pacientes atendidas en la consulta de colposcopia del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde en el periodo Julio – Septiembre 2014, sólo se tomaron en cuenta las pacientes que acudieron por primera vez, las cuales fueron 45, de estas solo 18 cumplieron con los criterios de inclusión en este estudio, los cuales fueron: 1. Tener un resultado de citología sugestiva de lesión intraepitelial escamosa de bajo o alto

grado, o resultado de biopsia confirmando diagnóstico de VPH o NIC; 2. No presentar tratamiento previo para enfermedad cervical (ácido tricloroacético, electrofulguración, cono con asa diatérmica, cono frío, crioterapia, laser); 3. No poseer antecedentes de histerectomía; 4. Expresar por escrito su deseo de formar parte de la investigación a través del consentimiento informado (Anexo A). Por lo tanto la muestra fue de tipo no probabilística e intencional, conformada por 18 pacientes, de las cuales 11 tenían resultados de citología sugestivas de LIE-BG, y 7 diagnóstico de VPH por biopsia.

Mediante la técnica del interrogatorio, se obtuvo información sobre las variables involucradas en la investigación (datos epidemiológicos y antecedentes ginecológicos). Los datos obtenidos fueron vaciados en un instrumento tipo ficha (Anexo B).

Posterior a la indicación de tomar la muestra de orina autorrecolectada (primer chorro), previo aseo genital, colectando entre 20 a 30 cc de orina en un contenedor estéril, el mismo fue conservado a 4°C en una nevera habilitada para tal fin. Posteriormente se procedió a la toma de muestra cervical por hisopado, la cual fue conservada y enviada a 4° C en buffer lisis suministrado por el laboratorio. Luego de la toma de la muestra, se llevó al laboratorio seleccionado para realizar la prueba de PCR a los dos especímenes biológicos recolectados.

Se sistematizó la base de datos en Microsoft® Excel, para luego a partir del procesador estadístico Statgraphics Plus 5.1 realizar análisis de datos. A las variables cuantitativas tales como: edad y sexarquia, se les calculó media $\pm$ error estándar, dato mínimo, máximo, coeficiente de variación. Se comparó el porcentaje de positividad de ambas pruebas y con el resultado de citología o biopsia, a través de la prueba de hipótesis para diferencia entre porcentajes. Se adoptó como nivel de significancia estadística P valores inferiores a 0,05

RESULTADOS

De las 18 mujeres que conformaron la muestra en estudio, se registró una edad promedio de 33,6 años $\pm$ 2,7 con una dispersión promedio de 11,7 años, una edad mínima de 14 años, una máxima de 55 años y un coeficiente de variación de 35% (serie levemente heterogénea entre sus datos).

TABLA N° 1

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS A PARTIR DE LOS
MÉTODOS EN ESTUDIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE VPH. CONSULTA DE
COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE.
PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014**

	Resultado				Total	
	Negativo		Positivo			
	F	%	f	%	F	%
VPH por hisopado cervical	1	5,56	17	94,44	18	100
VPH por orina	7	38,89	11	61,11	18	100

Fuente: Datos propios de la Investigación (Cendón; 2014)

Según lo expresado en la Tabla N°1, a través del estudio de PCR de muestras cervicales (hisopado) se pudo constatar que un 94,44% (17 casos) resultaron positivas para VPH; mientras que a partir del estudio de PCR para muestra de orina se detectó un 61,11% de casos positivos (11 casos). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes de casos positivos según los métodos estudiados ($Z= 2,63$; $P= 0,0086 < 0,05$)

TABLA N° 2

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE VPH POR BIOPSIA Y POR
CITOLOGÍA SEGÚN LOS MÉTODOS ANALIZADOS. CONSULTA DE
COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE.
PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014**

PERIODO JULIO - SETIEMBRE 2014						
	VPH				Total	
	Positivo por biopsia		Positivo por citología			
VPH por PCR de Hisopado	F	%	F	%	F	%
Positivo	6	33,33	11	61,11	17	94,44
Negativo	1	5,56	0	0	1	5,56
VHP por PCR de Orina	F	%	F	%	F	%
Positivo	4	22,22	7	38,89	11	61,11
Negativo	3	16,67	4	22,22	7	38,89
Total	7	38,89	11	61,11	18	100

Fuente: Datos propios de la Investigación (Cendón; 2014)

De las 18 pacientes estudiadas, a 7 se le realizó diagnóstico de VPH por biopsia cervical, lo que representa el 38,89%, reportando en todos los casos hallazgos compatibles con infección por VPH, no hubo ningún caso de NIC. De estas, 6 casos fueron positivos por el PCR de muestra cervical (33,33%) y 4 casos fueron positivos para VPH por el PCR de muestra de orina (22,22%). Aunque el porcentaje de estas pacientes con hallazgos compatibles con VPH en biopsia, con resultados positivos por PCR en muestra cervical fue mayor, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa tras ser analizado por PCR en muestras de orina ($Z=1,25$; $P= 0,2112 > 0,05$).

Por el análisis citológico se realizó diagnóstico sugestivo de LIE-BG a 11 pacientes de las 18 estudiadas (61,11%). Posterior al análisis por PCR en muestras cervicales, las 11 pacientes tuvieron resultados positivos (61,11%), mientras que 7 pacientes tuvieron prueba positiva por PCR de orina (38,89%). Aunque el porcentaje de estas pacientes con LIE BG con PCR positivo para VPH por muestras cervicales fue mayor que aquellas con PCR positivo para muestra de orina, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($Z=1,02$; $P= 0,3078 > 0,05$).

TABLA N° 3

ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD DEL ANÁLISIS DE VPH POR PCR DE ORINA. CONSULTA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE. PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014

VPH por PCR de orina	VPH PCR hisopado				Total	
	Positivo		Negativo			
	F	%	F	%	F	%
Positivo	10	55,56	1	5,56	11	61,11
Negativo	7	38,89	0	0	7	38,89
Total	17	94,44	1	5,56	18	100

Fuente: Datos propios de la Investigación (Cendón; 2014)

Se obtuvo una sensibilidad del PCR para VPH en orina de 58,82%, no pudiéndose calcular especificidad del mismo ya que la celda de verdadero negativo está vacía.

TABLA N° 4

ANÁLISIS DE GENOTIPOS PREDOMINANTES DE VPH EN LAS PACIENTES ESTUDIADAS SEGÚN LOS MÉTODOS ESTUDIADOS. CONSULTA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE. PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014

PCR POR MUESTRA DE HISOPADO		
Genotipo	F	%
6	2	11,76
11	8	47,06
16	3	17,65
18	2	11,76
30	1	5,88
45	1	5,88
Riesgo oncológico	F	%
Alto	7	41,18
Bajo	10	58,82
Total	17	100
PCR POR MUESTRA DE ORINA		
Genotipo	F	%
6	4	36,36
11	1	9,09
16	1	9,09
30	1	9,09
45	4	36,36
Riesgo oncológico	F	%
Alto	6	54,55
Bajo	5	45,45
Total	11	100

Fuente: Datos propios de la Investigación (Cendón; 2014)

Según lo evidenciado en la tabla n° 4, entre las pacientes que resultaron positivas para VPH por PCR de hisopado (n=17) fue más frecuente el genotipo 11 con un 47,06% (8 casos), seguido del genotipo 16 (3 casos= 17,65%). Siendo los genotipos de bajo riesgo oncogénico los más frecuentes (58,82% = 10 casos). Por su parte, entre las pacientes

que resultaron positivas para VPH por PCR de orina (n=11) fueron más frecuentes los genotipos 6 y 45 con 4 casos por igual (36,36% cada uno) siendo levemente más frecuentes aquellos genotipos con alto riesgo oncogénico (54,55%= 6 casos). (Ver tabla N° 4)

Hubo 10 pacientes con resultados positivos para PCR en ambos especímenes (55,56%), en 5 de ellas existía correspondencia entre los genotipos detectados tanto en PCR de orina como de hisopado cervical (27,78%), mientras que en las 5 restantes no existía tal correspondencia.

TABLA N° 5
ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE VPH EN LAS MUJERES ESTUDIADAS
SEGÚN CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS. CONSULTA DE
COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE.
PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014

Características epidemiológicas		
Edad (años)	F	%
<20	2	11,11
20 – 29	6	33,33
30 – 39	4	22,22
40 – 49	5	27,78
≥50	1	5,56
Edo. Civil	F	%
Casada	6	33,33
Concubina	6	33,33
Divorciada	1	5,56
Soltera	5	27,78
Nivel educativo	F	%
Primaria completa	1	5,56
Primaria incompleta	1	5,56
Secundaria completa	4	22,22
Secundaria incompleta	7	38,89
Universitaria	5	27,78
Graffar	F	%
II	4	22,22
III	4	22,22
IV	8	44,44
V	2	11,11
Total	18	100

Fuente: Datos propios de la Investigación (Cendón; 2014)

Tal como se aprecia en la Tabla N° 5, el 33,3% de las pacientes estudiadas tenían edades comprendidas entre 20 y 29 años. En cuanto al estado civil fueron más frecuente las casadas y las concubinas con 6 casos por igual (33,3%); el estrato más frecuente entre las pacientes fue el IV (pobreza relativa) con un 44,44% (8 casos) y en cuanto al nivel

educativo fueron más frecuentes aquellas mujeres con secundaria incompleta (7 casos= 38,89%).

TABLA N° 6
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN MUESTRAS DE ORINA Y
MUESTRAS CERVICALES SEGÚN LOS ANTECEDENTES
GINECOLÓGICOS DE LAS MUJERES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.
CONSULTA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR.
ÁNGEL LARRALDE. PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014

Características ginecológicas		
Sexarquia (años)	f	%
13 – 16	9	50,00
17 – 20	5	27,78
21 – 24	4	22,22
Uso ACO	f	%
No	8	44,44
Si	10	55,56
Anticonceptivos de barrera	f	%
No	15	83,33
Si	3	16,67
Parejas sexuales	f	%
1	5	27,78
2 – 3	12	66,67
4 – 5	1	5,56
Gestas	f	%
0	3	16,67
1 – 3	12	66,67
4 – 7	3	16,67
Total	18	100

Fuente: Datos propios de la Investigación (Cendón; 2014)

En la tabla N° 6 se muestran las características ginecológicas de las pacientes incluidas en el estudio, evidenciando que en estas la sexarquia ocurrió entre los 13 y 16 años (9 casos= 50%), registrándose un promedio de 18,06 años $\pm$ 0,69. Asimismo, predominaron aquellas que utilizaban anticonceptivos orales (10 casos= 55,56%); que refirieron no utilizar anticonceptivos de barrera (15 casos= 83,33%); que tenían entre 2 y 3 parejas sexuales (12 casos= 66,67%) y con I y III gestas (12 casos= 66,67%).

DISCUSIÓN

La detección de ADN de VPH en muestras de orina a través de técnicas de biología molecular ha sido sujeto de estudio por más de 20 años, ya que es un espécimen biológico fácil de obtener que podría ser de utilidad con propósitos de vigilancia epidemiológica.

De las 18 mujeres que conformaron la muestra en estudio, se registró una edad promedio de 33,6 años $\pm$ 2,7 contrastando con lo señalado por Cardozo y col, quienes encontraron en su investigación acerca de factores epidemiológicos asociados a infección por VPH una edad promedio de 20,32 años $\pm$ 12,77. Sin embargo las características epidemiológicas de la población referentes a estrato socioeconómico, nivel de instrucción, son similares en ambos estudios, al igual que las características ginecológicas en ambas investigaciones tienen coincidencia en cuanto a sexarquia, paridad, uso de anticonceptivos orales y métodos de barrera.⁽²⁴⁾

A través del estudio de PCR de muestras cervicales (hisopado) se pudo constatar que un 94,44% (17 casos) resultaron positivas para VPH; mientras que a partir del estudio de PCR de orina se detectó 61,11% de casos positivos (11 casos). En el estudio realizado por Sahasrabuddhe y col⁽²³⁾ se obtuvo una positividad en muestras cervicales ligeramente por debajo de nuestros hallazgos (87,5%), sin embargo tuvieron mayor número de resultados positivos en muestras de orina (75%). No obstante, hubo una marcada diferencia en cuando a lo encontrado por Alameda y col⁽¹⁹⁾, los cuales evidenciaron solo 34% de resultados positivos en PCR para muestras de hisopado cervical y 22% de resultados positivos en muestras de orina.

Por análisis de biopsia, 7 pacientes presentaron hallazgos compatibles con VPH (38,89%) de los cuales 6 casos fueron positivos por el PCR de muestra cervical (33,33%) y 4 casos fueron positivos para VPH por el PCR de muestra de orina (22,22%).

En cuando a la citología, 11 pacientes presentaron LIE-BG, dando en su totalidad resultados positivos de PCR por muestras de hisopado cervical, mientras que en muestras de orina hubo un 63,6% de PCR positiva. En el estudio realizado por Muñoz y

col⁽²²⁾, hubo mayor detección viral en aquellas pacientes cuyas citologías reportaban LIE-BG, con una determinación de ADN de VPH en muestras de orina en 84,4% de las pacientes estudiadas, vs 78,1% obtenidos por hisopado cervical, lo que contrasta con los resultados obtenidos en la presente investigación.

Tomando como gold estándar el estudio de VPH por PCR de muestra cervical, se obtuvo una sensibilidad del 58,82% en la prueba de PCR de orina para detección de VPH en esta investigación. Lo cual difiere de lo encontrado Cuschieri, cuya sensibilidad detectada para esta prueba fue de 90,5%.⁽²¹⁾

Entre las pacientes que resultaron positivas para VPH por PCR de hisopado (n=17) fue más frecuente el genotipo 11 con un 47,06% (8 casos), seguido del genotipo 16 (3 casos = 17,65%). Siendo los genotipos de bajo riesgo oncogénico los más frecuentes (58,82% = 10 casos). Esto discrepa el hallazgo realizado por Song y col en Corea⁽⁹⁾, y Muñoz y col⁽²²⁾ en Colombia, cuyo genotipo más frecuente fue el 16, siendo los de alto riesgo los más detectados en este tipo de espécimen. Por su parte, entre las pacientes que resultaron positivas para VPH por PCR de orina (n=11) fueron más frecuentes los genotipos 6 y 45 con 4 casos por igual (36,36% cada uno) siendo ligeramente más frecuentes aquellos genotipos con alto riesgo oncogénico. Estos resultados, al igual que el anterior varía a lo encontrado por los autores antes mencionados en el cual el genotipo mas prevalente en orina fue el tipo 16. Similar resultado obtuvo Sahasrabuddhe durante su estudio clínico.⁽²³⁾

De las 10 pacientes que resultaron positivas tanto para PCR de muestra cervical como para el PCR de orina (55,56%) se tiene que en 5 pacientes existía correspondencia entre los genotipos detectados en ambos estudios (27,78%), mientras que en las otras 5 no existía tal correspondencia, por lo que contrasta con el estudio de Alameda donde se calculó una concordancia de 80% entre ambos especímenes.⁽¹⁹⁾

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este estudio la edad promedio de las pacientes fue cercana a los 34 años; siendo más frecuente la infección en mujeres casadas y concubinas, del estrato socioeconómico IV, con estudios de secundaria incompleta. Así mismo, la mayoría inició su actividad sexual entre los 13 y 16 años, con historia sexual de 2 a 3 parejas en promedio, utilizaban anticonceptivos orales y refirieron no utilizar métodos de barrera.

A través del estudio de PCR de muestras cervicales (hisopado) se pudo constatar que un poco más de 94% resultaron positivas para VPH; mientras que a partir del estudio de VPH por PCR de orina se pudo detectar un 61,11% de los casos fueron positivos, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos métodos de detección ($P < 0,05$). Se reportó una sensibilidad de la prueba de PCR en muestra de orina de 58,82%.

Comparando resultados obtenidos por biopsia y citología cervical, a pesar que hubo mayor detección y tipificación de VPH, si se realizaba análisis por PCR de hisopado cervical, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la determinación VPH por PCR de hisopado y muestra de orina ($P > 0,05$).

El genotipos más frecuente detectados por PCR en muestras de hisopado fue el 11, predominando los tipo de bajo riesgo oncogénico, mientras que en muestras de orina los más frecuentes fueron el 6 y 45, predominando en un poco más de la mitad de los casos los genotipos de alto riesgo oncogénico. Hubo 10 pacientes que resultaron positivas tras el análisis de ambos especímenes por PCR, 5 de ellas presentaron correspondencia entre los genotipos detectados, mientras que en las 5 restantes no existía tal correspondencia.

A pesar de que el hisopado cervical analizado por técnicas de biología molecular es el método ideal para detección y tipificación de VPH, la muestra de orina puede ser tomada como una herramienta útil con fines de vigilancia epidemiológica, y para evaluar poblaciones donde el examen ginecológico no sea posible. Así mismo, se recomienda aplicar ese método de detección a grandes poblaciones, para valorar de manera adecuada la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y de esta forma conocer la verdadera utilidad del método, para en un futuro llegar incluso

a formar parte de los métodos de pesquisa, ya que por la simplicidad de la obtención de la muestra la cual es autorrecolectada, podría calar en la población femenina que por temor al examen pélvico no lleva un control ginecológico adecuado y deseable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Concha M. Diagnostico y terapia del virus papiloma humano. Rev Chil Infect 2007; 24 (3): 209-214. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v24n3/art06.pdf>
2. Martín F, Bernaola E, Giménez F, Baca M, Cots F, Díez D, Garcés M et al. Vacuna frente al virus del papiloma humano: un nuevo reto para el pediatra. An Pediatr 2006; 65(5): 461-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403306702284>
3. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. Cancerología 2009; 4:205-216. Disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1272302572.pdf>
4. Ghaffari S, Sabokbar T, Mollahajian H, Dastan J, Ramezanzadeh F, Ensani F et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women with normal and abnormal cervical cytology in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2006 Oct-Dec; 7(4):529-32.
5. Ambros C, Edwards L, Lynch P. Dermatología obstétrica y ginecológica. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
6. Organización Panamericana de la Salud. Vacunas contra el virus del papiloma humano: Una nueva herramienta para la prevención de cáncer cervicouterino. Washington; 2005. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/IM/HPV-FactSheet1.pdf>
7. Stanczuk G, Kay P, Allan B, Chirara M, Tswana S, Bergstrom S et al. Detection of human papillomavirus in urine an cervical swabs from patiens with invasive cervical cancer. J Med Virol. 2003 Sep;71(1):110-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12858416>
8. Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2011.
9. Song E, Lee H, Hwang T. Clinical efficacy of human papillomavirus DNA detection in urine from patients whith varius cervical lesions. J Korean Med Sci 2007; 22: 99-104. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693577/>
10. Correnti M, Cavazza ME, Lozada C, Alfonso B. La infección por el VPH: Un Problema de Salud Pública en Venezuela. VITAE 2002 Oct-Dec; 13:1-10.
11. Tatti A. Colposcopia y patología del tracto genital inferior en la era de la vacunación. 1ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011.
12. Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001) Rev Esp Patol Madrid 2003; 36 (1): 1-5. Disponible en: <http://www.patologia.es/volumen36/vol36-num1/pdf%20patologia%2036-1/36-1-02.pdf>

13. Muñoz M, Mendoza J, Téllez L, Noguera M, Moret O, López M, Toro M. Detección de VPH-16 y 18 en muestras de cérvix de mujeres que acuden a centros asistenciales de la ciudad de Mérida, Venezuela. *Rev Biomed* 2003 Abr-Jun; 14(2): 61-68. Disponible en: <http://www.uady.mx/~biomedic/revbiomed/pdf/rb031422.pdf>
14. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. Washington; 2003.
15. Cavazza M, Correnti M. Pruebas moleculares para la detección del virus papiloma humano. Desafíos y posibilidades. *Dermatología Venezolana* 2004; 42(3): 6-10. Disponible en: <http://svdcd.org.ve/revista/2004/42/3/DV-3-04-Rev1-DetVPH.pdf>
16. Villa L. Biology of genital human papillomaviruses. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94(1): S3-S7.
17. D'Hauwers K, Tjalma W. Screening for human papillomavirus: Is urine useful?. *Indian J Cancer* 2009; 46:190-3.
18. Li N, Yang L, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a metaanalysis. *JID* 2011; 204:217-23.
19. Alameda F, Bellosillo B, Fuste P, Musset M, Mariñoso M, Mancebo G, et al. Detección del virus de papiloma humano en muestras de orina: un método alternativo de detección sistémica. *JLGTD* 2008 Jul; 1(1):1-46.
20. Robbins D, Garg D, Li H. Detection of high risk HPV in urine of high and low risk populations in India. *J Clin Oncol* 2009; 27(15).
21. Cuschieri K, Nandwani R, McGough P, Cook F, Hogg L, Robertson C et al. Urine testing as a surveillance tool to monitor the impact of HPV immunization programs. *J Med Virol* 2011 Nov; 83(11):1983-7.
22. Muñoz M, Camargo M, Soto S, Sanchez R, Pineda A, Perez M. Classical Molecular Tests Using Urine Samples as a Potential Screening Tool for Human Papillomavirus Detection in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. *J. Clin. Microbiol.* 2013, 51(11):3688.
23. Sahasrabuddhe V, Gravitt P, Dunn T, Brown D, Allen R, Eby J, et al. Comparison of HPV detection in urine, vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic. *J. Clin. Microbiol.* 2014 Jan;52(1):187-92.
24. Cardozo R, Serano Y, Simpson C, Torres J, Carvallo R, Guevara H y col. Factores epidemiológicos asociados a infección por virus de papiloma humano. *Informed* 2007; 9 (8):409-17.

ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ titular de la cédula de
identidad _____, mayor de edad y con residencia en

**DETECCIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN
MUESTRAS DE ORINA Y MUESTRAS CERVICALES A TRAVÉS DE
REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN MUJERES ATENDIDAS
EN LA CONSULTA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DR. ÁNGEL LARRALDE. PERIODO JULIO – SEPTIEMBRE 2014.** Acepto
participar libre y voluntariamente como sujeto de muestra en la investigación titulada
llevada a cabo por la Dra. Cendón M. Adriana C.I. 18.958.033. Dejo claro que estoy
consciente que los datos obtenidos en este estudio serán anónimos y utilizados con fines
médicos y científicos.

Firmo Conforme _____

Dra. Adriana Cendón M. _____

Testigo _____

Valencia a los _____ días del mes de _____ de 2014

ANEXO B

FICHA

Apellidos		Nombres		N° Historia	
Sexo	Edad	Cédula de identidad	Estado civil		Ocupación
Fecha de Nacimiento			Lugar de Nacimiento		Nacionalidad
Dirección de Habitación Completa					Teléfono

Motivo de consulta: _____

Enfermedad actual: _____

Antecedentes Personales: _____

Antecedentes Ginecoobstetricos: Menarquia: _____ años, **Ciclos:** _____

Cantidad de la Menstruación: _____ , **Dolor:** _____, **Sexarquia:** _____ años, **N°**

Parejas sexuales: _____

Uso de ACO: _____

Uso de DIU: _____, **Otros metodos anticonceptivos:**

Pariadad: Gestas _____, **Paras** _____, **Abortos** _____, **Cesareas** _____, **E. Molar** _____, **EE** _____

Otros antecedentes ginecologicos: _____

Infecciones de transmision sexual: _____

FICHA

Numero de historia		Edad de la paciente	
Citología endo - exocervical según Sistema de Bethesda		SI	NO
LIE-BG		LIE-AG	
Biopsia		SI	NO
Cambios compatibles con Infección por VPH	NIC I	NIC II	NIC III
PCR			
Muestra de Orina			
Resultado		Pos	Neg
Tipo de VPH			
Riesgo oncogénico	Bajo	Pot. Alto	Alto
Infección Mixta		Si	No
Muestra Cervical			
Resultado		Pos	Neg
Tipo de VPH			
Riesgo oncogénico	Bajo	Pot. Alto	Alto
Infección Mixta		Si	No

ANEXO C

Estratificación Social

Método Graffar Méndez-Castellanos

Marcar con X la casilla vacía a la cual se corresponda su estratificación

Profesión del jefe de familia		
1		Universitario. Alto comerciante con posiciones gerenciales. Oficiales de las FAN.
2		Técnico o medianos comerciante o productores
3		Empleado sin profesión universitaria o técnica media. Pequeños comerciantes o Productores propietarios
4		Obreros especializados (chóferes, albañiles, etc.)
5		Obreros no especializados (Buhoneros, jornaleros, etc.)
Nivel de instrucción de la madre		
1		Enseñanza universitaria o equivalente.
2		Enseñanza Secundaria completa o técnica superior
3		Enseñanza secundaria incompleta o técnica inferior
4		Enseñanza primaria o alfabeta
5		Analfabeta
Principal fuente de Ingresos familiares		
1		Fortuna heredada o adquirida
2		Ganancias, beneficios, honorarios profesionales
3		Sueldo mensual
4		Salario semanal por día o tareas a destajos
5		Donaciones de origen público o privado
Condiciones de la vivienda		
1		Óptimas condiciones sanitarias en ambiente de lujo
2		Con óptimas condiciones sanitarias en ambiente sin lujo pero espaciosa
3		Con buenas condiciones sanitarias en espacios reducidos
4		Con ambientes espaciosos o reducidos con deficiencias en algunas condiciones sanitarias.
5		Rancho o vivienda con una habitación y condiciones sanitarias inadecuadas

Los resultados están representados por la sumatoria de la respuesta de cada uno de los ítems.

- Los resultados entre 4,5 y 6 corresponden al estrato I, clase alta
- Los resultados entre 7,8 y 9 corresponden al estrato II, clase media alta.
- Los resultados entre 10,11 y 12 corresponden al estrato III, clase media baja.
- Los resultados entre 13,14,15 y 16 corresponden al estrato IV, clase obrera con pobreza relativa
- Los resultados entre 17, 18, 19 y 20 corresponden al estrato V, pobreza crítica o estructurada.

Resultado: _____ puntos, equivalente al estrato social: I () II () III () IV ()