

Muestra de orina como biomarcador para la detección del virus del papiloma humano

Urine sample as a biomarker for human papillomavirus detection

Juan Camilo Zamora-Pava¹, Lorenzo Hernando Salamanca Neita², Laura Ximena Ramírez-López³

Recibido: 05 de junio de 2023

Aceptado: 05 de octubre de 2023

Resumen

Introducción. El uso de muestras de orina para la detección o tamizaje del cáncer de cuello uterino basado en el Virus del Papiloma Humano ha tenido alta aceptabilidad por las mujeres, al ser un método no invasivo. Este estudio evalúa el rendimiento de las pruebas para el Virus del Papiloma Humano en muestras de orina comparado con muestras cervicovaginales como Gold Estándar. **Métodos.** Se llevó a cabo una revisión no sistemática de la literatura científica, con el propósito de recopilar la información de resultados de investigaciones publicadas relacionadas con el el Virus del Papiloma Humano y el uso de la muestra de orina como biomarcador para el diagnóstico del cáncer de cuello uterino, en bases de datos como PubMed, Scopus, Lilacs y Web of Science. **Resultados.** En los 13 artículos seleccionados, el número de participantes de cada estudio estuvo en un rango de 5 a 543 mujeres, con edades entre los 18 a 82 años. La sensibilidad y especificidad en muestras cérvico vaginales reportada fue de 63.9% a 95% y de 32.69% a 95% respectivamente; mientras que

1. Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

Correo electrónico: jczamora@uniboyaca.edu.co

ORCID: 0009-0004-3716-6036

2. Carvajal Laboratorios IPS SAS, Tunja, Colombia.

Correo electrónico: coordtecnicocientifico@carvajalips.com

ORCID: 0000-0003-2120-8655

3. Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

Correo electrónico: lauramirez@uniboyaca.edu.co

ORCID: 0000-0002-3585-3797

el rango de sensibilidad en muestras de orina fue de 48.1% a 93% y especificidad de 32.14% a 97%. **Discusión:** Los resultados de este estudio demuestran que la orina es una muestra que puede usarse en pruebas de tamizaje de la infección por el Virus del Papiloma Humano, que debe ser objeto de más ensayos para aumentar su precisión diagnóstica.

Palabras clave: virus del papiloma humano; infecciones por papillomavirus; pruebas de ADN del papillomavirus humano; prueba de muestra de orina; sensibilidad y especificidad.

Abstract

Introduction: The use of urine samples for the detection or screening of cervical cancer based on Human Papillomavirus has had high acceptability by women, being a non-invasive method. This study evaluates the performance of testing for Human Papillomavirus in urine samples compared to cervicovaginal samples as a Gold Standard. **Methods:** A non-systematic review of the scientific literature was carried out in order to compile information on published research results related to Human Papillomavirus and the use of urine samples as a biomarker for the diagnosis of cervical cancer, in databases such as PubMed, Scopus, Lilacs and Web of Science. **Results:** In the 13 selected articles, the number of participants in each study ranged from 5 to 543 women, aged 18 to 82 years. The sensitivity and specificity in cervicovaginal samples reported were 63.9% to 95% and 32.69% to 95% respectively, while the sensitivity range in urine samples was 48.1% to 93% and specificity 32.14% to 97%. **Discussion:** The results of this study demonstrate that urine is a sample that can be used in screening tests for Human Papillomavirus infection, which should be subjected to further testing to increase its diagnostic accuracy.

Keywords: human papilloma virus; papillomavirus infections; human papillomavirus DNA tests; sample urine test; sensitivity and specificity.

Introducción

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. Son icosaédricos, no presentan envoltura, su diámetro es de aproximadamente 55 nm, tienen afinidad por las células del epitelio y presentan 72 capsómeros que conforman un genoma de ADN circular con aproximadamente 8 kpb (1). Son más de 200 genotipos de VPH causantes de verrugas comunes que crecen en manos y pies, así como los que se desarrollan en boca y genitales. Los VPH genitales son transmitidos por vía sexual principalmente y han sido asociados con el desarrollo de cáncer de vulva, vagina, pene, ano, orofaringe y cuello uterino, siendo este último el más asociado y frecuente en las infecciones por VPH (2,3).

Dentro del grupo de los VPH de transmisión sexual se encuentran los genotipos de bajo y alto riesgo. Los primeros, de bajo riesgo cancerígeno (HPV-LR) son: 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81; de estos, los genotipos 6 y 11 son considerados causantes del 90% de las verrugas genitales y de los tumores benignos que se desarrollan en nariz y boca (4). Por otro lado, los genotipos de alto riesgo (HPV-HR) son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68; de los cuales los genotipos 16 y 18 son los más comunes

y se asocian en un 70% con lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino (CCU) (5).

Dentro de los factores de riesgo para la infección por VPH se encuentran el sexo femenino, la promiscuidad sexual, consumo prolongado de anticonceptivos orales, tabaquismo, el tamizaje menos frecuente y edad joven (6,7). Esta infección permanece por un periodo transitorio de 12 a 30 meses en el 70 a 90% de mujeres sexualmente activas. El resto de mujeres (aproximadamente 20%), desarrolla una infección persistente que puede llegar a progresar a CCU (8). Las mujeres mayores de 30 años tienen más riesgo de no poder eliminar el genoma viral y por ende presentar lesiones pre cancerosas y una posterior oncogénesis. En mujeres con un sistema inmunitario competente, el CCU tardará en aparecer de 15 a 20 años, mientras que en aquellas con un sistema inmunitario suprimido, como las que tienen una infección por VIH no tratada, puede tardar de 5 a 10 años (9).

El CCU es una problemática de salud mundial, que afecta principalmente la cuarta y sexta década de la vida (10). Es ampliamente estudiado por presentar una elevada carga de morbilidad y mortalidad en la población femenina de todo el mundo, con mayor impacto en los países de bajos y medianos

ingresos, donde se presentan el 85% de los casos (11). En Colombia, esta enfermedad constituye la primera causa de muerte entre mujeres de 30 a 59 años y se ha reportado que los genotipos 16 y 18 son los causantes del 70% de este tipo de cáncer (10).

Ante esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado lineamientos para el tamizaje del CCU en mujeres (9,12), cuyo objetivo es la detección primaria de la infección por VPH y la prevención de la carcinogénesis. Para el caso de Colombia, la resolución 3280 de 2018 (13), indica que las pruebas de tamizaje deben realizarse según el grupo de edad y lugar de residencia, e incluye la citología, realizada en mujeres de 25 a 29 años en esquema 1 – 3 - 3 (cada 3 años) ante resultados negativos. Por otro lado, las pruebas de ADN del VPH se deben realizar a todas las mujeres entre 30 y 65 años, con un esquema 1-5-5 (cada 5 años) ante resultados negativos. También se tienen en cuenta técnicas de inspección visual, que son indicadas exclusivamente para las mujeres entre 30 a 50 años residentes en áreas de difícil acceso a los servicios de salud y se deben realizar en esquema 1-3-3 ante resultados negativos (13,14).

El uso de un método de muestreo no invasivo y fácil de auto recolección, como una muestra de orina podría ofrecer mayor accesibilidad y acep-

tación para la detección del VPH (15) y se ha implementado en diferentes países como Suecia, Corea del Sur, Bélgica, Chile, India, Dinamarca, México, Japón, entre otros. Varios estudios recomiendan este tipo de muestra y reportan su efectividad para la detección oportuna de lesiones sugestivas del CCU y prevención de la oncogénesis en mujeres jóvenes (16–19) the hrHPV-DNA test, which examines specimens from the cervix, is the standard screening method as well as cytology in western countries. Urine sampling for the hrHPV-DNA test would be easier and help improving screening rates. This study prospectively investigated the concordance between urine and cervical hrHPV tests for patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). El muestreo de orina también se ha propuesto como una alternativa adecuada para monitorear la prevalencia del VPH en mujeres adolescentes a fin de determinar infecciones en etapa inicial (20).

El objetivo de esta revisión fue evaluar el rendimiento de las pruebas para VPH en muestras de orina comparado con muestras cervicovaginales (CV) como Gold Estándar.

Métodos

Esta revisión de literatura se realizó de acuerdo con las directrices sugeridas por Perestelo y Pérez (21). El algoritmo de búsqueda incluyó dos palabras claves en español e inglés, tras la búsqueda realizada en Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH): "Human Papillomavirus" AND "Sample Urine Test". La pesquisa se realizó en las bases de datos PubMed, SCOPUS, Web Of Science y LILACS.

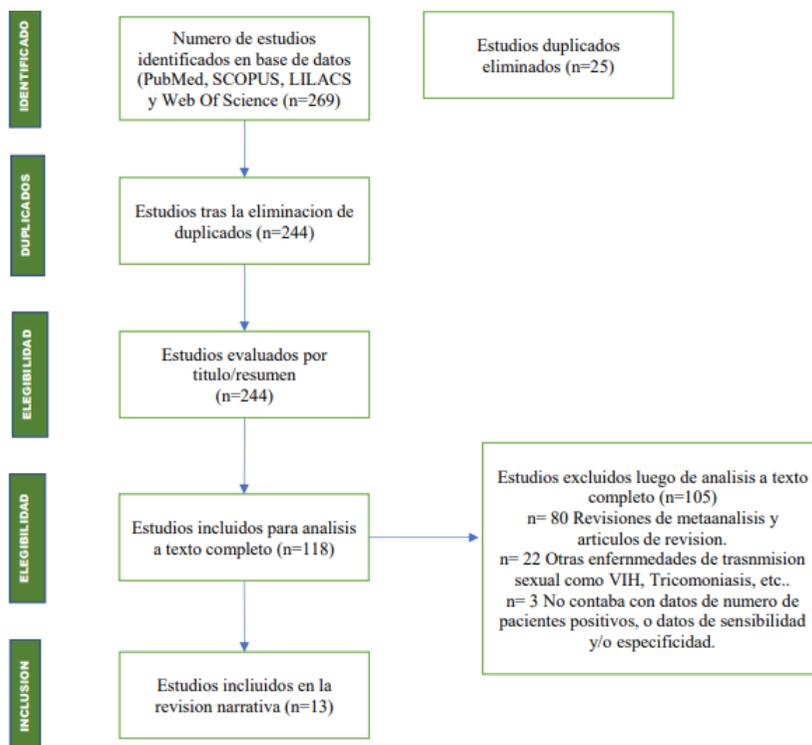
Luego de la identificación de artículos, se detectaron los duplicados, en cuanto a la fase de elegibilidad, se tuvieron en cuenta artículos originales, publicados en inglés y español, no se delimitó un periodo específico de búsqueda, adicionalmente, se incluyeron artículos que presentaran datos de sensibilidad y especificidad de las pruebas para detección de ADN o ARN para VPH en muestra CV y de orina, o que tuvieran el número de resultados positivos y negativos para cada una de las muestras. Los criterios de exclusión que se tuvieron en cuenta fueron artículos que no contaran con la información necesaria o específica para hacer parte de la revisión, artículos no científicos y revisiones de literatura, sistemáticas y metaanálisis, así como cartas al editor y artículos de reflexión.

Inicialmente, se revisaron el título y resumen de cada artículo, los desacuerdos en la inclusión de los estudios fueron resueltos por consenso, teniendo en cuenta que los resúmenes cumplieran con los criterios de elegibilidad propuestos. Posteriormente, se revisaron los artículos en texto completo; los autores extrajeron los siguientes datos: autor/es, año de publicación, tipo de participantes, periodo de estudio, prueba índice, prueba de referencia, hallazgos de estudio, número de positivos en orina, número de positivos en muestra CV, sensibilidad y especificidad del método en orina y CV.

Resultados

Se realizó un flujograma del proceso de selección de los artículos, bajo la metodología PRISMA (22), como se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos.



Fuente: Elaboración propia.

Características de los estudios

Los 13 artículos seleccionados fueron publicados entre 2018 y 2023 y corresponden a investigaciones realizadas en países como Suecia (23), Corea del Sur (24–27), Bélgica (28), Chile (29), India (30,31), Dinamarca (32,33), México (34) y Japón (35). El número de participantes de los estudios estuvo en un rango de 5 a 543 mujeres, con edades entre los 18 a 82 años. La sensibilidad y especificidad en muestras CV reportada fue de 63.9% a 95% y de 32.69% a 95% respectivamente; mientras que el rango de sensibilidad en muestras de orina

fue de 48.1% a 93% y especificidad de 32.14% a 97%.

En cuanto a las casas comerciales de las pruebas usadas, 4 artículos evaluaron la sensibilidad y especificidad mediante la detección por el ensayo Cobas HPV (25,32,33,35), 2 artículos Anyplex y RealTime HR-S HPV (25,26), 1 artículo el Ensayo Hologic - Aptima HPV (23), 1 artículo qPCR TaqMan utilizando HPV ViroCheck® kit de ensayo (27), 1 artículo Ensayo de genotipificación Riatol qPCR HPV (28), 1 artículo PCR convencional seguido de transferencia de línea inversa (29), 1 artículo PCR multiplex en tiempo real (31), 1 artículo ADN CLART hrHPV (33),

1 artículo PCR automatizada (34), 1 artículo VPH PANA RealTyper™ (24) y 1 artículo PCR en tiempo real TRUP-CR® HPV 16&18 (30). A continuación, se representan los hallazgos más importantes de los estudios incluidos.

Tabla1. Características de los estudios

Ref.	Autor/Año	Tipo de Participantes	País de estudio	Periodo de estudio	Prueba de índice	Prueba de Referencia	N° de positivos orina	N° de positivos CV	S % CV	S % Orina	E % CV	E% Orina
(23)	Asciutto et al 2018	209 mujeres de 20 a 68 años	Suecia	Febrero 2015 – noviembre 2016	Ensayo Hologic - Aptima HPV	Ensayo Hologic-Aptima HPV	63	114	83,8%	48,1%	73,9 %	82,8%
(25)	Cho et al 2019	101 pacientes entre 20 y 50 años	Corea del sur	Septiembre 2017 – enero 2018	Ensayos Roche Cobas HPV, Anyplex II HPV y RealTime HR-S HPV.	Ensayos Roche Cobas HPV, Anyplex II HPV y RealTime HR-S HPV.	96	71	-	-	-	-
(27)	Choi et al. 2019	203 mujeres entre 18 y 81 años	Corea del sur	Enero – agosto 2018	qPCR TaqMan utilizando HPV ViroCheck®kit de ensayo (Optipharm, Osong, Corea)	qPCR TaqMan utilizando HPV ViroCheck®kit de ensayo (Optipharm, Osong, Corea)	32	35	-	-	-	-
(29)	Balanda et al 2019	543 mujeres de 18 a 64 años de edad.	Chile	Marzo 2014 – abril 2016	PCR convencional seguido de transferencia de línea inversa	PCR convencional seguido de transferencia de línea inversa	12	63	95%	82,1 %	95%	93,7%
(31)	Sabeena et al 2019	114 pacientes con cáncer de cuello uterino antes del tratamiento quirúrgico o la quimio radiación	India	2019	PCR multiplex en tiempo real en un ciclador ABI 7500 (Applied Biosystems)	PCR multiplex en tiempo real en un ciclador ABI 7500 (Applied Biosystems)	53	36	-	59,55%	-	92%
(33)	Tranberg et al 2020	150 mujeres de 30 a 59 años diagnosticadas con células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US)	Dinamarca	Junio 2015 -diciembre 2016	ADN COBAS hrHPV ADN CLART hrHPV (HPV4S, GENOMICA, Madrid, España)	ADN COBAS hrHPV ADN CLART hrHPV (HPV4S, GENOMICA, Madrid, España)	Cobas: 27 Clart: 25	Cobas : 44 Clart: 35	Coba 63,9% Clart: 84,0%	Cobas 59,1% Clart: 57,1%	Cobas: 96,5% Clart: 92,4%	Cobas 99,1% Clart 96,7%
(26)	Cho et al 2021	314 mujeres con resultados citológicos anormales entre 20 y 60 años de edad.	Corea del sur	Enero 2018 – enero 2020	RealTime HR-S HPV - Anyplex II HPV 28	RealTime HR-S HPV Anyplex II HPV 28	16	53	HR- S: 93,13% Anyplex: 90,08%	HR- S: 73,28% Anyplex: 66,41	HR- S: 32,69% An- yplex: 33,33%	HR-S: 32,14% Anyplex: 46,43%
(32)	Ørnskov et al 2021	305 mujeres con un rango de edad de 17 a 85 años	Dinamarca	Diciembre de 2016 – agosto de 2018	Cobas HPV automatizado en el instrumento Cobas 4800	Cobas HPV automatizado en el instrumento Cobas 4800 (Roche, Heidelberg, Alemania)	90	86	96%	93%	43%	46%

Ref.	Autor/Año	Tipo de Participantes	País de estudio	Periodo de estudio	Prueba de índice	Prueba de Referencia	N° de positivos orina	N° de positivos CV	S % CV	S % Orina	E % CV	E% Orina
(34)	López et al 2021	5 mujeres de 25 a 45 años	México	Julio – agosto 2018	PCR automatizada (BD ViperTMSistema)	PCR automatizada (BD ViperTMSistema)	21	13	-	-	-	-
(35)	Yamazaki et al 2021	338 mujeres de 20 a 67 años.	Japón	Abril 2016 – octubre 2020	hrHPV-DNA con el sistema Cobas 4800 (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, EE. UU.)	hrHPV-DNA con el sistema Cobas 4800 (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, EE. UU.)	87	92	88,9%	83,3	-	-
(24)	Kim et al 2022	210 mujeres asintomáticas de 20 a 85 años de edad	Corea del sur	2021	VPH PANA RealTyper™ (PANAGENE, Daejeon, República de Corea)	VPH PANA RealTyper™ (PANAGENE, Daejeon, República de Corea)	19	19	-	-	-	-
(30)	Hansa et al 2022	180 mujeres de 35 a 65 años de edad	India	Julio de 2019 – enero 2021	PCR en tiempo real TRUPCR® HPV 16&18	PCR en tiempo real TRUPCR® HPV 16&18	37	49	-	67%	-	97%

- *S%: Sensibilidad
- *E%: Especificidad
- *HPV: Human Papiloma Virus
- *PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

Discusión

En el marco de la estrategia mundial para acelerar la eliminación del CCU planteada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se propone para el 2030 la meta del 90-70-90: el 90% de las niñas vacunadas contra el VPH antes de cumplir los 15 años, el 70% de las mujeres tamizadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y una vez más antes de los 45 años, y que el 90% de las mujeres diagnosticadas con CCU reciban tratamiento (36).

Ante lo anterior, la muestra de orina es considerada una opción para el auto

muestreo, como método de cribado y detección de VPH, no invasivo y prometedor para la detección oportuna del CCU en mujeres jóvenes (27). Sin embargo, aún presenta varios desafíos en cuanto a la estandarización y el material de prueba; uno de los principales problemas es la necesidad de conservación de la muestra para evitar resultados de PCR cuantitativos inválidos (37,38). Esta muestra representa un enfoque viable para determinar el ADN del VPH y, en particular, los anticuerpos presentes en la superficie CV donde el VPH suele infectar. Si bien existen limitaciones con este tipo de muestra, los anticuerpos específicos contra el VPH se pueden detectar en buenas concentraciones (38).

Los programas de tamizaje presentan baja cobertura, siendo del 59.7% en México, e incluso menor en otros países (39,40). La detección de la infección por VPH requiere personal capacitado e infraestructura para recolectar muestras CV, lo que no siempre está disponible en países de bajos y medianos ingresos (41). Pese a que el tamizaje de mujeres con citología cervical o prueba de Papanicolaou ha sido la estrategia más importante utilizada durante los programas de detección de CCU, la citología tiene una baja cobertura en la población femenina en riesgo en muchas regiones del mundo (42,43). En Chile, por ejemplo, la cobertura de citología cervical ha sido aproximadamente del 60% durante los últimos 5 años; cifra menor a la reportada por Colombia, en donde, PROFAMILIA en el reporte generado por departamentos, indica que la práctica de la citología es menor en Vaupés 64.0% y Guainía 77.1%, seguido de Chocó 81.0%, Amazonas 84.5%, Vichada 86.4%, Guajira 86.8% y Magdalena 87.6% (44).

En el presente estudio, se evaluó la capacidad de detección del genoma del VPH en las muestras de orina comparadas con muestras CV de la misma población. Los resultados obtenidos son discrepantes mostrando variaciones en la sensibilidad y especificidad en cada una de las muestras, siendo mayores los valores en los ensayos

realizados con muestra CV en comparación con las muestras de orina (23-27) (29-35). Esto podría atribuirse a diversos factores, entre ellos: el método de extracción de ADN, la calidad y conservación de la muestra, la edad de la mujer, el dispositivo de recolección para el muestreo CV (cepillo en forma de cono, cito cepillo, hisopo de dacrón, hisopo, cepillo, tampón o lavado) y la orina (dispositivo de recolección) (45). También es posible que la cantidad de muestra de orina haya sido insuficiente. Otra razón podría ser que las muestras CV o de orina auto recolectadas no contenían suficientes células cervicales exfoliadas para la detección, o pudieron haberse degradado (46). Una técnica de muestreo de orina no controlada, como el muestreo en el hogar, tiene un alto riesgo de detectar infecciones por VPH no correlacionadas con el CCU e interfiere negativamente con el rendimiento de la prueba (47). Es por esto, que las indicaciones de recolección a las mujeres son fundamentales para evitar estos posibles sesgos en la identificación del virus.

Varios estudios mencionan que se debe considerar la detección de VPH en la primera orina del día, pues ha mostrado buena concordancia respecto a muestras CV, sobre todo en genotipos de alto riesgo, por lo que puede convertirse en una herramienta importante en los planes de eliminación del

CCU (48). De igual manera, se ha recomendado el uso de dispositivos de recolección especialmente diseñados; contar un medio de conservación para evitar la degradación del ADN durante la extracción y el almacenamiento; utilizar ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), idealmente con capacidades de genotipado; procesar un volumen suficiente de orina, así como el uso de una prueba de VPH analíticamente sensible para la recuperación de ADN de VPH libre de células además de ADN asociado a la célula (49). Es importante también considerar que la carga viral de la muestra de orina, podría ser menor que la de muestra CV (50), de allí que el rendimiento diagnóstico de este tipo de muestra sea más bajo.

Respecto a las diferencias encontradas en sensibilidad y especificidad de los dos tipos de muestras, Ascuitto et al (23) y Tranberg et al (33), reportan que la sensibilidad obtenida en muestras de orina es significativamente baja comparada con la muestra CV. Por el contrario, en los estudios de Balanda et al y de Ørnskov et al, se evidencia una mayor sensibilidad y especificidad en muestras de orina, a diferencia de otros estudios (29,32). Hansa et al mostró que la detección de ADN del VPH en la orina tiene una buena concordancia para la detección de lesiones precancerosas y cancerosas del CCU (30). Cho et al indican que

la detección de ADN de VPH en orina fue inferior a la muestra CV (26). López et al sugieren que el auto muestreo de orina es una alternativa factible y apropiada para la prueba del VPH en programas de detección basados en el VPH en contextos de bajos recursos (34). Choi et al indican que la detección del VPH se examinó como una posible herramienta de detección para la prevención del CCU (27). Kim et al evalúan la prueba de ADN de VPH utilizando muestras de orina como una prueba de detección valiosa para la prevención del CCU para las mujeres que rechazan la prueba de Papanicolaou (24). Cho et al indican que se necesita más investigación sobre el rendimiento clínico de las pruebas de VPH utilizando muestras CV y de orina como método de detección del ADN del VPH (25). Yamazaki et al demostró una buena concordancia entre la auto muestra de orina y la muestra para las pruebas de ADN del VPH de alto riesgo en mujeres con ASC-US (35).

Se ha reportado que las pruebas basadas en la orina podrían ser una alternativa aceptable para aumentar la cobertura de mujeres difíciles de tamizar. Sin embargo, los resultados deben ser interpretados con cautela debido a la variación entre ellos y la falta de métodos normalizados de análisis de orina (51). También se ha mencionado que si bien la muestra CV

posee mayor sensibilidad que la prueba de orina para la detección de VPH, se cree que la sensibilidad de esta última podría ser mayor si la prueba se repite varias veces, por lo que su uso permite identificar con mayor precisión a grupos de mujeres que, por estar crónicamente infectadas por VPH, corren un mayor riesgo de tener o de contraer un CCU (52).

Por último, concluimos que el ADN del VPH se evaluó como una posible herramienta para la detección y prevención del CCU. Por lo tanto, los resultados de este estudio se pueden aplicar a un método de diagnóstico no invasivo para el cribado precoz de mujeres jóvenes que se niegan a acudir al ginecólogo; se debe seguir realizando más estudios para así determinar la precisión del método de orina y evaluar la utilidad de las muestras de orina mediante diagnóstico citológico o secuenciación.

Potencial conflicto de interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés relacionado con la elaboración del manuscrito.

Referencias

1. Woods RS, O'Regan EM, Kennedy S, Martin C, O'Leary JJ, Timon C. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. *World J Clin Cases* [Internet]. 2014; 2(6):172. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24945004/>
2. Álvarez A, Sepúlveda JC, Siller F. Carcinogénesis inducida por el virus del papiloma humano. *Investig Andin* [Internet]. 2011;14(24):438–56. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012481462012000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
3. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades USA. Información básica sobre los cánceres asociados al VPH | CDC [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/basic_info/index.htm
4. Falcón D, Carrero Y. Situación actual de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) asociado a lesiones cervicales en mujeres del Ecuador. Revisión Sistemática. *Revisión Sist Virol Kasmera* [Internet]. 2021; 49(1):49133050. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec:8443/jspui/handle/123456789/30175>
5. Cercenado Mansilla Rafael Cantón Moreno María Luisa. Diagnóstico microbiológico de las infecciones relacionadas con la formación de biopelículas [Internet]. 2016; 6–7 p. Disponible en: www.seimc.org
6. Vista de Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix | Revista Médica Sinergia [Internet]. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/395/747>
7. Solano Mora A, Solano Castillo A, Gamboa Ellis C. Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix. *Rev Médica Sinerg* [Internet]. 2020;5(3):395. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/395/769>
8. Sivestre Fernández J, Asturizaga D, Peredo Beltrán G. Virus papiloma humano y cáncer de cérvix: avances en la patogenia, diagnóstico y prevención. *Cuad Hosp Clín* [Internet]. 2003;48(2):169–79. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/y9bks>

9. Nelly Chavaro Vicuña D, Arroyo Hernández G, Felipe Alcázar L, Walter Muruchi Garrón G, Irma Pérez Zúñiga D. Cáncer cervicouterino [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
10. Miralles R. Cáncer de cuello uterino [Internet]. Vol. 7, Ciencia Ginecologica. 2003. p. 303. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/Cancer-de-cuello-uterino.aspx>
11. Muñoz CM. Comparación de pruebas para la detección de Virus de Papiloma Humano (VPH) en cérvix y orina de mujeres infectadas con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). 2012. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/60070/01186900.2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Hu S, Zhao X, Zhang Y, Qiao Y, Zhao F. Interpretation of "WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition." Natl Med J China. 2021;101(34):2653–7. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030824>
13. Ministerio de Salud y la Protección Social. Ministerio de Salud y Protección Social Resolución 3280 de 2018 [Internet]. Resolución 3280 2018 p. 1–348. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 3280 de 20183280.pdf%0Ahttps://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3280-de-2018.pdf
14. Resolución 3280 de 2018. Derecho del Bienestar Familiar [05001-23-31-000-1997-01942-01(23643)] [Internet]. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/resolucion_minsaludps_3280_2018.htm
15. Vorsters A, Micalessi I, Bilcke J, Ieven M, Bogers J, Van Damme P. Detection of human papillomavirus DNA in urine. A review of the literature [Internet]. Vol. 31, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 2012; p. 627–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21818524/>
16. Yamazaki H, Wada T, Asano H, Fujita H, Okamoto K, Watari H. Comparison between Urine and Cervical High-Risk HPV Tests for Japanese Women with ASC-US. Diagnostics (Basel, Switzerland) [Internet]. 2021 Oct 1;11(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34679592/>
17. Sehgal A, Gupta S, Parashari A, Sodhani P, Singh V. Urine HPV-DNA detection for cervical cancer screening: Prospects and prejudices [Internet]. Vol. 29, Journal of Obstetrics and Gynaecology. J Obstet Gynaecol; 2009; p. 583–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19757259/>
18. Daponte A, Michail G, Daponte AI, Daponte N, Valasoulis G. Urine hpv in the context of genital and cervical cancer screening— an update of current literature [Internet]. Vol. 13, Cancers. Cancers (Basel); 2021; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915878/>
19. Bober P, Firment P, Sabo J. Diagnostic test accuracy of first-void urine human papillomaviruses for presence cervical HPV in women: Systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 18, International Journal of Environmental Research and Public Health. Int J Environ Res Public Health; 2021; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948919/>
20. Enerly E, Olofsson C, Nygård M. Monitoring human papillomavirus prevalence in urine samples: A review [Internet]. Vol. 5, Clinical Epidemiology. Clin Epidemiol; 2013; p. 67–79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23516174/>

21. Perestola-Pérez L. Standards on how to develop and report systematic reviews in Psychology and Health. *Int J Clin Heal Psychol* [Internet]. 2013;13:49–57. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-international-journal-clinical-health-psychology-355-pdf-X1697260013849757>
22. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 Oct 9 ;135(11):507–11. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-declaracion-prisma-una-propuesta-mejorar-S0025775310001454>
23. Asciutto KC, Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Self-sampling with HPV mRNA analyses from vagina and urine compared with cervical samples. *J Clin Virol* [Internet]. 2018;101(January):69–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.02.002>
24. Kim DH, Jin H, Lee KE. Analysis of HR-HPV Infection Concordance Rates in Cervical and Urine Specimens; Proposal of Additional Cervical Screening Process for Women Who Refuse Invasive Cervical Sampling. *J Pers Med*. 2022;12(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9784177/>
25. Cho HW, Ouh YT, Hong JH, Min KJ, So KA, Kim TJ, et al. Comparison of urine, self-collected vaginal swab, and cervical swab samples for detecting human papillomavirus (HPV) with Roche Cobas HPV, Anyplex II HPV, and RealTime HR-S HPV assay. *J Virol Methods* [Internet]. 2019;269:77–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.04.012>
26. Cho H-W, Hong JH, Min KJ, Ouh Y-T, Seong SJ, Moon JH, et al. Performance and Diagnostic Accuracy of Human Papillomavirus Testing on Self-Collected Urine and Vaginal Samples in a Referral Population. *Cancer Res Treat*. 2021;53(3):829–36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8291188/>
27. Choi YS, Jin H, Lee KE. Usefulness Analysis of Urine Samples for Early Screening of Human Papilloma Virus Infection. *J Cancer Prev* [Internet]. 2019 Dec 30;24(4):240–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950024/>
28. Pattyn J, Van Keer S, Biesmans S, Ieven M, Vanderborght C, Beyers K, et al. Human papillomavirus detection in urine: Effect of a first-void urine collection device and timing of collection. *J Virol Methods* [Internet]. 2019;264:23–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2018.11.008>
29. Vergara N, Balanda M, Hidalgo W, Martín HS, Aceituno A, Roldán F, et al. Detection and genotyping of HPV in urine samples from Chilean women attending primary health care centers. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2018;207(2):95–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00430-017-0530-1>
30. John JH, Halder A, Purwar S, Pushpalatha K, Gupta P, Dubey P. Study to determine efficacy of urinary HPV 16 & HPV 18 detection in predicting premalignant and malignant lesions of uterine cervix. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;(August 2021):79–85. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.14486>
31. Sabeena S, Kuriakose S, Binesh D, Abdulmajeed J, Dsouza G, Ramachandran A, et al. The utility of urine-based sampling for cervical cancer screening in low-resource settings. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(8):2409–13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6852825/>

32. 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):1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7939007/>
33. Tranberg M, Jensen JS, Bech BH, Andersen B. Urine collection in cervical cancer screening – analytical comparison of two HPV DNA assays. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–10. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05663-7>
34. Hernandez-Lopez R, Hermosillo L, Leon-Maldonado L, Velázquez-Cruz R, Torres-Ibarra L, Lazcano-Ponce E, et al. Performance of an affordable urine selfsampling method for human papillomavirus detection in Mexican women. *PLoS One*. 2021;16(7 July):1–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8294492/>
35. Yamazaki H, Wada T, Asano H, Fujita H, Okamoto K, Watari H. Comparison between urine and cervical high-risk hpv tests for japanese women with asc-us. *Diagnostics*. 2021;11(10):1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8534778/>
36. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública. *Ops* [Internet]. 2020;2(2019):1–39. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240014107>
37. Vorsters A, Van Keer S, Biesmans S, Hens A, De Coster I, Goossens H, et al. Long-term follow-up of HPV infection using urine and cervical quantitative HPV DNA testing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 May 1;17(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27196899/>
38. Cuzick J, Cadman L, Ahmad AS, Ho L, Terry G, Kleeman M, et al. Performance and diagnostic accuracy of a urine-based human papillomavirus assay in a referral population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2017 Jul 1;26(7):1053–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223432/>
39. Prevencion PL a, Epidemiologica CYV, Cancer DEL, Uterino C. Secretaria de salud. *Control*. 2006;52(27):52–70. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/Cancer-de-cuello-uterino.aspx>
40. Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, Ángeles-Llerenas A. Patrones de utilización de programas de prevención y diagnóstico temprano de cáncer en la mujer. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2013;55(Supl.2):241. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003636342013000800022&lng=es&nr-m=iso&tlng=es
41. Sabeena S, Kuriakose S, Binesh D, Abdulmajeed J, Dsouza G, Ramachandran A, et al. The utility of urine-based sampling for cervical cancer screening in low-resource settings. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2019 Aug 1;20(8):2409–13. Disponible en: https://journal.waocp.org/article_88688.html
42. Alfonzo E, Ellström AA, Nemes S, Strander B. Effect of fee on cervical cancer screening attendance—ScreENFEE, a Swedish population-based randomised trial. *PLoS One* [Internet]. 2016 Mar 1;11(3):e0150888. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150888>
43. Olson B, Gribble B, Dias J, Curryer C, Vo K, Kowal P, et al. Cervical cancer screening programs and guidelines in low- and middle-income countries [Internet]. Vol. 134, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016; p. 239–46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ijgo.2016.03.011>

44. Profamilia. ¿Cómo están los colombianos en detección temprana del cáncer? Infecciones de Transmisión Sexual I.T.S. 2015; Disponible en: <https://profamilia.org.co/como-estan-los-colombianos-en-deteccion-temprana-del-cancer/>
45. Dijkstra MG, Heideman DAM, van Kemenade FJ, Hogewoning KJA, Hesselink AT, Verkuijden MCGT, et al. Brush-based self-sampling in combination with GP5+/6+-PCR-based hrHPV testing: High concordance with physician-taken cervical scrapes for HPV genotyping and detection of high-grade CIN. *J Clin Virol*. 2012 Jun 1;54(2):147–51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138665321200090X>
46. Vorsters A, Micalessi I, Bilcke J, Ieven M, Bogers J, Van Damme P. Detection of human papillomavirus DNA in urine. A review of the literature [Internet]. Vol. 31, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2012; p. 627–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21818524/>
47. Vorsters A, Van den Bergh J, Micalessi I, Biesmans S, Bogers J, Hens A, et al. Optimization of HPV DNA detection in urine by improving collection, storage, and extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct 19;33(11):2005–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24916950/>
48. Pattyn J, Van Keer S, Téblick L, Van Damme P, Vorsters A. HPV DNA detection in urine samples of women: ‘an efficacious and accurate alternative to cervical samples?’ [Internet]. Vol. 17, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor & Francis; 2019; p. 755–7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2019.1668776>
49. Daponte A, Michail G, Daponte AI, Daponte N, Valasoulis G. Urine hpv in the context of genital and cervical cancer screening—an update of current literature [Internet]. Vol. 13, *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; ;p. 1640. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/7/1640/htm>
50. Vorsters A, Van Keer S, Biesmans S, Hens A, De Coster I, Goossens H, et al. Long-term follow-up of HPV infection using urine and cervical quantitative HPV DNA testing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 May;17(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27196899/>
51. Guzmán-Esquivel J, Trujillo-Hernández B. La prueba para detectar virus del papiloma humano en orina podría ofrecer una alternativa no invasiva cuando se compara con la citología convencional [Internet]. Vol. 74, *Revista Mexicana de Urología*. Elsevier; 2014;p. 329–30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-articulo-la-prueba-detectar-virus-del-S2007408514000342>
52. Posibilidad de detectar virus del papiloma humano mediante prueba urinaria. *Rev Panam Salud Pública*. 2003 Nov;14(5):357–357. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpsp/2003.v14n5/357-357/es/>