



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**¿EXISTE MAYOR PREVALENCIA DE ENFERMEDAD Virus
Papiloma Humano DEPENDIENTE EN LAS MUJERES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL ÁREA VI
DE SALUD DE LA REGIÓN DE MURCIA? ESTRATEGIAS
PREVENTIVAS.**

Alumno: Blanca Martínez Andrés

(Firma alumno aquí)

Tutor: Juan Carlos Martínez Escoriza

(Firma tutor aquí)

Curso: 2017-2018

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer la afectación por enfermedad VPH en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y definir el grado de conocimiento de éstas acerca de esta enfermedad.

DISEÑO: Estudio de prevalencias, transversal y posteriormente observacional y prospectivo. Tras cumplimentar un cuestionario en el grupo EII, se hará una citología y test VPH tanto en el grupo EII como en el grupo control. En la cohorte no vacunada frente VPH, se propondrá la vacunación VPH. Tras la intervención, se conocerá la situación basal en cuanto afectación VPH del grupo EII. Con el cuestionario, se permitirá un análisis comparativo entre las variables sociodemográficas, de estilo de vida y médicas en el grupo EII.

ÁMBITO: Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia entre los meses de Julio de 2.018 y Diciembre de 2.020.

SUJETOS: Mujeres con EII comprendidas entre 18-65 años que cumplan criterios de inclusión y acepten participar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizará un análisis estadístico mediante la t de Student y Chi cuadrado para comparar las diferencias entre los dos grupos definidos. La relación entre los diferentes parámetros y la asociación entre el grupo control y el grupo con EII, serán evaluados mediante un análisis de regresión.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Citología. Test VPH. Neoplasia Cervical Intraepitelial. Prevalencia.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To know the affectation due to HPV disease in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and to define the degree of knowledge of them about this disease.

STUDY DESIGN: Prevalence, cross-sectional and later observational and prospective study. A questionnaire will be completed, a cytology and HPV test (group EII) and cytology and HPV test (control group) will be done. In the unvaccinated cohort against HPV, HPV vaccination will be proposed. The intervention will be the study of the baseline situation regarding HPV affectation of the EII group. With the Questionnaire a comparative analysis between the sociodemographic, lifestyle and medical variables in the EII group will be allowed

SETTING: Morales Meseguer University Hospital of Murcia between the months of July 2,018 and December 2,020.

SUBJECTS: Women with IBD between 18-65 years who meet inclusion criteria and accept to participate.

STATISTICAL ANALYSIS: A statistical analysis will be carried out using Student's t-test and Chi-square to compare the differences between the two defined groups. The relationship between the different parameters and the association between the control group and the group with IBD will be evaluated through a regression analysis.

KEYWORDS: Inflammatory Bowel Disease; Cytology; HPV Test; Cervical intraepithelial neoplasia (NIC); Prevalence.

INDICE

0. ASPECTOS PELIMINARES

RESUMEN/PALABRAS CLAVE	2
ABSTRACTS/KEY WORDS	3

1. CUERPO

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1. Identificación del problema a estudio	6
1.1.2. Justificación e interés científico del tema	6
1.1.3. Estado de la cuestión: revisión bibliográfica y relevancia	7

1.2. HIPÓTESIS

1.2.1. Primaria y Secundaria	9
------------------------------------	---

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. <u>Primarios y Secunarios</u>	9
--------------------------------------------	---

1.4. METODOLOGIA

1.4.1. Diseño del estudio, lugar y tiempo de ejecución	11
1.4.2. Área de Salud del estudio, Sujetos y Tamaño muestral	13
1.4.3. Criterios de Inclusión y Exclusion	13
1.4.4. Procedimientos	14
1.4.5. Variables del estudio	15
1.4.6. Cómo se recogen las variables del estudio	15
1.4.7. Análisis de datos y resultados	16
1.4.8. Dificultades y limitaciones	17

1.5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

1.5.1. Aprobación por el Comité de Ética, Confidencialidad	17
------------------------------------------------------------------	----

2. PLAN DE TRABAJO

19

3.	<u>EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR</u>	20
4.	<u>MARCO ESTRATÉGICO</u>	
	4.1. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles	21
5.	<u>MEDIOS DISPONIBLES PARA REALIZAR EL PROYECTO</u>	22
6.	<u>PRESUPUESTO</u>	22
7.	<u>RESULTADOS PARCIALES</u>	23
8.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	24
9.	<u>ANEXOS</u>	26



1. CUERPO

1.1. INTRODUCCIÓN

Identificación del problema

Las mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pueden estar en mayor riesgo de infección por el virus del papiloma humano (VPH) y neoplasias malignas relacionadas con el VPH, bien por su condición de presentar un sistema inmune peculiar o bien por la situación en la que queda su sistema inmune tras ser tratadas con agentes inmunosupresores.

La infección por el virus VPH es una enfermedad de transmisión sexual que puede conducir al desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino siempre y cuando existan cofactores como la inmunosupresión, el tabaquismo y otros¹. Por eso, las mujeres con EII pueden estar sometidas a mayor riesgo de padecer a lo largo de su vida infecciones persistentes por el VPH, citologías anómalas, e incluso lesiones precursoras del cáncer cervical o el mismo cáncer de cérvix¹.

Para la prevención, además de la secundaria (detección precoz), desde 2.007 se dispone de Vacunas frente a la infección del VPH que han demostrado inmunogenicidad, eficacia, seguridad y eficiencia en población general y, en muy escasos artículos, en poblaciones inmunodeprimidas².

Apenas existe bibliografía sobre la relación entre la EII y la patología VPH dependiente¹. De hecho, es aceptable poder hipotetizar acerca de que las mujeres con EII de nuestro entorno apenas tienen conciencia sobre el riesgo que corren en este tema; más aún, se desconoce exactamente si en ese colectivo existen, o no, mayores tasas de problemas VPH dependientes que en la población general³. Además, aunque en la actualidad se dispone de vacuna preventiva frente al VPH, por el momento no existen trabajos que demuestren de forma inequívoca la efectividad, o no, de la vacunación en este colectivo.

Justificación e interés científico

En el Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia se atiende un total de 100 pacientes nuevos por año con EII de los cuales el 55 % son mujeres, la mayoría

comprendidas en el segmento etario de los 18-65 años de edad. De estas mujeres con EII, a pesar de ser “a priori” una población de riesgo, no se tiene constancia de que ellas vivan y piensen en él. A la vista del estrecho seguimiento médico exigido para pacientes de estas características, que con frecuencia requieren medicación inmunosupresora, se esperaría que las mujeres jóvenes con EII tuvieran conocimiento del mantenimiento de la salud de rutina, como puede ser la vacunación contra el VPH y las estrategias de prevención primaria y secundaria del mismo.

Es de suponer que determinar el conocimiento y las actitudes de estas pacientes acerca de la enfermedad VPH dependiente ayudará en el diseño de iniciativas preventivas dirigidas a su salud en general y a la ginecológica en particular. Por lo tanto, parece más que justificado que se realice un estudio que permita conocer si, efectivamente, existe mayor presencia de patología VPH dependiente en las mujeres con EII de nuestro entorno y concomitantemente, saber si esas pacientes eran conscientes de su riesgo. De esta forma, se podrían promover campañas informativas y divulgativas sobre los planes de prevención que en la actualidad no se realizan adecuadamente como pueda ser un control citológico-VPH específico y la vacunación VPH sistemática en ese colectivo de nuestro área de salud.

Estado de la cuestión: revisión bibliográfica relevante del tema

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre EII, patología VPH dependiente y vacunación frente al VPH.

En relación al paradigma de esta infección, el cáncer de cuello uterino, se sabe que tiene un gran impacto en tasas de incidencia, particularmente en los países en vías de desarrollo, donde es una de las principales causas de muerte por cáncer en la actualidad. Según estimaciones recientes, 530.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino ocurren cada año en mujeres y 275.000 murieron de esta enfermedad en 2008⁴. Europa, a pesar de lo referido, presenta una incidencia moderada de enfermedad cervical⁴. Esta patología es potencialmente prevenible mediante el establecimiento de programas de detección de anomalías cervicales tempranas (prevención secundaria) y, más recientemente, por la disponibilidad de la vacunación contra el VPH (prevención primaria). En 2006 se aprobaron dos vacunas contra el VPH (Gardasil® y Cervarix®) y están demostrando ser un camino efectivo para la profilaxis primaria de neoplasias cérvico-vaginales⁵. Recientemente, en 2017, se ha aprobado la vacuna Gardasil9 que

suma 5 serotipos más a la conocida como Gardasil o Gardasil4 o Vacuna Tetravalente. Esta última vacuna contra el VPH se dirige no sólo a los serotipos HPV 16 y 18 (y 6 y 11), que representan aproximadamente el 70% de todos los cánceres de cuello uterino sino que incorpora al 31, 33, 52, 45 y 58 llegando a abarcar hasta un 89 % de los cánceres cervicales y un 82 % de las lesiones precancerosas⁵. En vista de la eficacia demostrada por la vacunación, la Agencia Europea del Medicamento y el Ministerio de Sanidad español, aprobaron la implementación de la vacunación contra el VPH en Europa (2.006) y en España (2.007 y 2.008) respectivamente⁵. El grado de cobertura de la vacunación es diferente entre los países de Europa y diferente entre las distintas comunidades de España. Para explicar esta desigualdad se cuenta con diferentes razones como el incumplimiento por las limitaciones financieras, la creencia cultural sobre profilaxis de enfermedades de transmisión sexual, el acceso deficiente a servicios de atención de la salud y conocimiento y conciencia deficientes sobre HPV y el riesgo de cáncer de cuello uterino, entre otras⁶.

El estudio de Kane et al¹, ya se ha dicho, establece una relación clara entre la EII y las anomalías citológicas del cérvix uterino. Hipotetizan que la inmunosupresión de los tratamientos da lugar a una mayor incidencia de displasia cervical en comparación a un grupo control; en efecto, se reclutaron 40 pacientes (8 con Colitis Ulcerosa (CU) y 32 con Enfermedad de Crohn (EC)), se les realizaron diversos controles con citologías y resultó que el 42,5 % tenían anomalías citológicas frente a tan sólo el 7 % de los controles ($p < 0,001$). Incluso se demostró que la tasa de anomalías de alto grado era significativamente mayor a la observada en el grupo control. La citología realizada tras más de 6 meses de exposición a un tratamiento inmunosupresor daba lugar a un aumento del riesgo (OR 1,5, IC95%, 1,2-4,1) de anomalía citológica. El serotipo predominante en las lesiones de alto grado fue siempre el VPH 16 o el VPH 18.

No existe mucha bibliografía similar, y tan sólo se ha comprobado que, al igual que ocurrió con la enfermedad VIH⁷, donde se pudo demostrar una mayor prevalencia de la enfermedad VPH (26,4 % de portadoras de Virus VPH AR en población VIH frente a un 16,6 % en población general), algunos artículos aluden a esta cuestión^{1,8}. Así, Rungoe et al⁸ estudiaron 561 mujeres con CU comparándolas con 1.918 mujeres sin EII durante 7,8 años; del mismo modo se realizaron controles a 407 mujeres con EC frente a 940 controles durante 8,3 años. Las pacientes con CU presentaron LSIL con un RR de 1,15 (IC 95%, 1,00-1,32) y HSIL con RR de 1,12 (IC 95%, 1,01-1,25); el RR de cáncer fue reducido, de 1,06 (IC 95%, 1,04-1,08). Las pacientes con EC tenían un mayor riesgo

para LSIL (RR:1,26, IC95%, 1,07-1,48), un mayor RR para HSIL de 1,28 (IC95%, 1,13-1,45) y un claro mayor RR de 1,53 para cáncer (IC95%, 1,04-2,27), apuntando también que dicho RR era superior incluso años antes de manifestarse la EII⁸. De los escasos artículos sobre esta relación, cabe destacar por el alto número de pacientes reclutadas (1.515 con CU y 810 con EC) y el tiempo de seguimiento (hasta 32 años en algunos casos), el que publicaron Jess et al⁹. En efecto, demuestran claramente que las pacientes con CU no presentan un mayor riesgo de cáncer en general y cervical en particular mientras que los pacientes con EC sí tienen incrementado el riesgo de cáncer en general (RR 1,82; IC95%, 1,29-1,84) y de displasia cervical en particular (RR 1,65; IC95%, 1,10-2,37)⁹.

Al margen de los trabajos sobre la asociación entre EII y lesiones VPH dependientes, hay autores que han evaluado el grado de conocimiento que pacientes con EII tienen sobre la enfermedad VPH¹⁰, comprobando que en determinadas zonas geográficas del mundo dicho conocimiento es muy reducido, y por lo tanto con un poco aprovechamiento del potencial preventivo que supondría tanto la vacunación como estrategias de prevención secundaria específicas. De ahí que estén surgiendo iniciativas tendentes a proponer una información contrastada y basada en datos epidemiológicos locales a las pacientes con EII, así como planes de vacunación sistemática para colectivos de pacientes inmunodeprimidos entre los que se pueden contar a las afectadas por CU y EC¹¹.

Parece que a la vista de la situación, es de interés sanitario y científico que se defina si hay mayor o menor afectación de patología VPH dependiente en el colectivo de pacientes con EII de nuestro área de salud así como se conozca si ellas son conscientes de sus riesgos y de las opciones preventivas de las que disponen.

1.2. HIPÓTESIS

Las mujeres con EII tienen mayor riesgo de padecer enfermedades VPH dependientes. El mal conocimiento que tienen de esta situación impide beneficiarse de estrategias preventivas.

1.3. OBJETIVO

Principal

- Conocer la prevalencia de citología cervical anormal, presencia de VPH de Alto Riesgo y lesión histológica (CIN) en una población con EII.

Secundarios

- Definir el grado de conocimiento que se tiene en este colectivo sobre la enfermedad VPH, del riesgo que comporta la infección VPH y de las estrategias preventivas, entre ellas, la vacunación.
- Definir los factores de riesgo genuinos (socio-demográficos, de estilo de vida y clínicos), si los hay, de las pacientes con EII.
- En caso de encontrar un subgrupo significativo de mujeres con EII vacunadas, establecer si hay diferencias significativas en enfermedad VPH-dependiente con las no vacunadas.
- Deducir si es necesario, o no, promover campañas de información y divulgación sobre los planes preventivos primarios (vacunación) y secundarios (citología y test VPH específicos para este colectivo)

1.4. METODOLOGÍA

Ante la pregunta de ¿hay mayor patología VPH en las mujeres con EII?, se hará un estudio con la siguiente “P.I.C.O”:

Población: Mujeres con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Intervención: Hacer citología y test VPH a mujeres con EII entre 18-65 años* (práctica de gesto preventivo secundario) y, concomitantemente, pasarles un cuestionario relacionado con la enfermedad VPH y la EII.

Control: Analizar esas variables en un colectivo similar y sin EII.

Outcomes: Citología y Test VPH en mujeres con EII además de variables sociodemográficas, de estilo de vida y clínicas.

(*): En sentido estricto hacer una citología o test VPH no son en sí mismo una intervención sino una forma de “medir” variables como la mayor susceptibilidad que se supone (conforme a la hipótesis planteada) a la mujer con EII para patología precancerosa o cancerosa VPH dependiente y de esa forma actuar para “cambiar esa situación de salud comprometida”.

Diseño del estudio, lugar y tiempo de ejecución

Se realizará un estudio que consta de dos partes. Una primera parte observacional, transversal, de prevalencias y una segunda parte prospectiva, Figura 1 y Figura 2. De ese modo se intentarán conseguir los objetivos propuestos y así poder dar respuesta a la hipótesis planteada. En primer lugar se realizará una visita a las mujeres con EII que tengan entre 18 y 65 años que acuden a la Consulta de EII del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia y que reúnan los criterios de inclusión y no los de exclusión. En dicha visita, tras la lectura de la hoja de información al paciente (HIP) y la firma del consentimiento informado (C.I), se les propondrá cumplimentar un cuestionario sobre la enfermedad VPH (29 preguntas)¹⁰ incluido en la Hoja de Recogida de Datos (HRD) (ANEXO I) que cuenta con 37 ítems. Por otro lado, se les propondrá la vacunación a todas aquellas mujeres que respondan en el cuestionario que no lo están. Por tanto, este cuestionario sirve propiamente como cuestionario de autorespuesta (29 ítems) y luego como HRD (pues incluye variables de intervención).

Mediante la anamnesis se repasarán todas las variables sociodemográficas, de estilo de vida y clínicas que la paciente haya cumplimentado en el cuestionario. A continuación se les practicará una toma citológica y un test VPH (un Co-Test) en medio líquido. Se les citará para informar del resultado y en caso de \geq ASCUS y/o VPH + AR (16-18) serán remitidas a la Unidad de Patología Cervical del Hospital Virgen de la Arrixaca para estudio colposcópico y eventual biopsia⁶. Así mismo, al grupo que en la anamnesis no tenga antecedente de vacunación, se le invitará a vacunarse y al año se le realizará un control con citología y test VPH (Figura 2). El Grupo Control para la primera fase serán pacientes del Servicio de Digestivo que no tengan patología EII y acepten participar realizándoseles una Citología y un Test VPH. El estudio planteado se llevará a cabo, previa autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia, en éste Hospital y durante los dos próximos años.

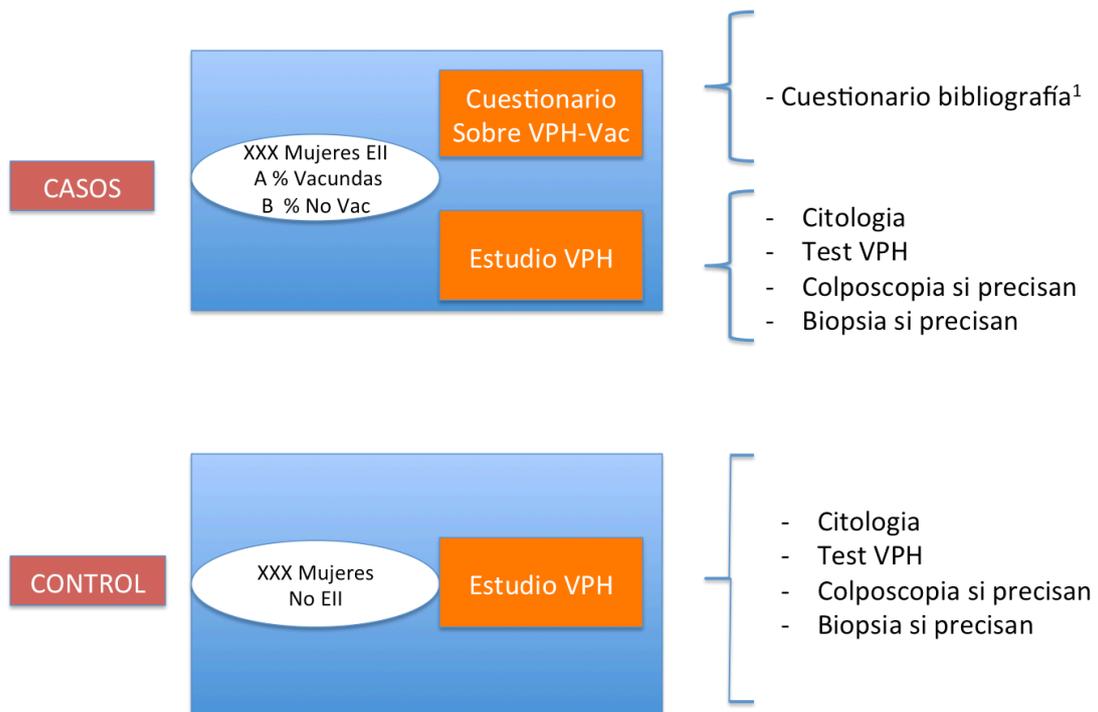


Figura 1. Diseño del estudio (Fase 1)

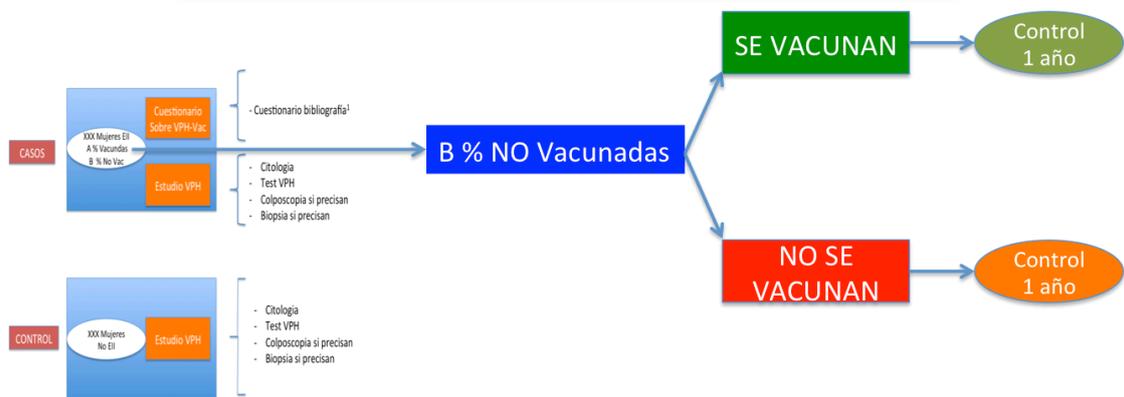


Figura 2. Diseño del estudio (Fase 2)

Área de Salud del estudio, Sujetos y Tamaño muestral

El estudio se realizará en el área de Salud VI de Murcia, que atiende a una población de 123.310 mujeres entre las cuales, con una prevalencia de EII del 181,4/100.000, se ha calculado que son unas 224 mujeres a las que se realiza un seguimiento en nuestro Hospital. Para el cálculo del tamaño muestral se considerarán como referencias los índices citados en la revisión realizada por la S.E.G.O.-A.E.P.C.C.⁶:

- Cabe esperar una tasa de citologías anómalas del 3,3-3,5 % de las pacientes seleccionadas⁶ si no padecieran EII. En EII, siguiendo el artículo de Kane¹, donde las citologías anómalas eran 6 veces más que en la población general, cabría esperar un $3,5 \% \times 6 = 21 \%$ de citología anómalas.
- Además, cabe esperar una Tasa de Infección por VPH de alto riesgo del 12,2 % partiendo de la aplicación de las tasas específicas por grupos de edad de 5 años obtenidas del estudio CLEOPATRE³ en la población española de mujeres sexualmente activas. En el artículo de Thorsteinsson et al⁷, la presencia de VPH en población inmunodeprimida (VIH) resultó de un 57,8 % más que en la población general. Por eso se ha considerado un porcentaje esperado de un 57,8 % más del 12,2 % que son 7 y por lo tanto un global de 19,2 %.

Pues bien, considerando una Tasa de un 21 % de citologías anómalas y un 19,2 % de presencia de VPH AR, partiendo de un 95 % de seguridad y planteando una precisión del 5 %, el tamaño muestral oscila entre 120,9 y 117 mujeres respectivamente. Se ha estimado, finalmente, una población de estudio de **120 pacientes con EII**.

Criterios de Inclusión (Forma de selección de pacientes)

Las mujeres que acudan de forma consecutiva a la consulta de EII en el periodo de tiempo establecido y que acepten participar en el estudio deberán reunir los siguientes criterios de inclusión:

- Criterios de Inclusión:
 - o Mujer de entre 18-65 años de edad
 - o Padece EII (Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa)

- Criterios de Exclusión
 - Mujeres con EII histerectomizadas por cualquier motivo
 - Mujeres con otra enfermedad inmunosupresora
 - Mujeres con otras neoplasias

Procedimiento-Intervención

Tras explicar el proyecto a la paciente con EII y al grupo de mujeres sin EII, entregar la HIP y disponer del consentimiento informado (ANEXO II) firmado, se realizará la anamnesis y ofrecerá tiempo para la cumplimentación del cuestionario (ANEXO I) (*) con las distintas variables. Se revisará con la paciente la cumplimentación por si tuvieran dudas. Después se realizará la toma de citología y test VPH. La toma citológica y el test VPH se realizarán en medio líquido de una sóla vez (Co-Test), siendo la determinación de presencia viral obtenida mediante la técnica COBAS de Roche.

Variables contenidas en el Cuestionario y HRD:

- Variables sobre Tipo de EII y características sociodemográficas:
 - 11 variables
- Variables de estilo de vida
 - 3 variables
- Variables sobre historia reproductiva
 - 11 variables
- Variables relacionadas con la Vacunación VPH
 - 4 variables
- Variables resultado intervención
 - 8 variables

(*): El Cuestionario incluyó preguntas **sobre la EII** propiamente dicha e información **demográfica** (edad, lugar de residencia, nivel educacional, estado civil, lugar de nacimiento, empleo actual e ingresos anuales), **estilo de vida** (uso de tabaco, alcohol y drogas), **historia de salud reproductiva** (paridad, edad en su primer embarazo, edad en el primer coito, número de compañeros sexuales en su vida, circuncisión o no de la pareja actual, antecedente de citología anómala, método anticonceptivo seguido, uso

del preservativo, otros métodos anticonceptivos, historia de ETS y de verrugas genitales), **historia relacionada con la vacuna VPH** (si “¿alguna vez ha oído hablar del virus del papiloma humano?” (Sí o no), o de la vacuna, “¿alguna vez ha oído hablar de la existencia de una vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH)?”(Sí o no)), si está vacunada frente al VPH y si lo fue en la infancia en la vacunación oficial escolar) y finalmente , las variables relacionadas con la **intervención** (condilomas, resultados de la citología, test VPH, colposcopia si la precisó, biopsia si se hizo, si se vacuna). Todo ello siguiendo los modelos modificados de Colón-López et al^{10,12}.

Variables y Recogida de variables

Las variables a **estudio** de cada paciente serán recogidas y revisadas por parte del equipo de trabajo investigador. La anamnesis, con la explicación sobre el Cuestionario y la recogida de datos en la HRD, y exploración con la toma del co-test serán realizadas por la investigadora principal. Las variables del cuestionario, las sociodemográficas, las de estilo de vida y las clínicas serán recogidas en dicha HRD entregada previamente a la paciente que acepte participar y a modo de autocuestionario. Las preguntas no respondidas y que tengan reflejo en la historia clínica de la paciente en el Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia serán obtenidas a través de la anamnesis y a través del sistema operativo SELENE de historia clínica en la Región de Murcia. Las variables desconocidas o inexistentes se catalogarán como “999” en el CRD. Las variables reflejadas en la HRD serán trasladadas al CRD que no es otra cosa que una Tabla Excel (ANEXO III).

- Variables explicativas
 - o Variables sociodemográficas
 - o Variables sobre estilo de vida
 - o Variables relacionadas con la reproducción
- Variables a estudio-resultado:
 - o Condilomas
 - Si o no
 - o Citología con sus diferentes resultados
 - NORMAL, ASCUS, ASCH, AIS, AGC, LSIL, HSIL, CANCER
 - o Test VPH con sus diferentes resultados
 - AUSENCIA, PRESENCIA VPH 16, PRESENCIA VPH 18, PRESENCIA VPH AR NO 16-18.

- Colposcopia:
 - Hallazgos Normales, Hallazgos Anormales Grado 1, HA Grado 2, HA compatible con cáncer-invasión, Miscelánea.
- Biopsia de cérvix:
 - Normal, Cervicitis, Metaplasia, CIN I, CIN II, CIN III, AIS, Cáncer invasor.
- Son Variables Primarias
 - Condilomas
 - Citología
 - Test VPH
- Son Variables Secundarias
 - Conocimiento acerca de la enfermedad VPH y vacunación

Análisis de Datos y resultados

El estudio estadístico de la primera fase será de la siguiente forma:
Se realizara un análisis descriptivo de todas las variables, mediante el cálculo de tablas de frecuencias para las variables cualitativas, y descriptivos como el valor mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las cuantitativas.

En el estudio transversal, se calcularan las prevalencias de VPH en ambos grupos mediante tablas de doble entrada, aplicando el test Chi-Cuadrado de asociación. Se estimaran también los intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Se calculara el perfil de mujeres vacunadas y no vacunadas a nivel basal mediante tablas de doble entrada para las cualitativas aplicando el test Chi-Cuadrado, y valores medios y desviaciones estándar para las cuantitativas, aplicando el test T de Student. Análogamente, si durante el tiempo que dura el estudio hay pacientes que se vacunan, pasado un tiempo de seguimiento (12 meses) se realizara el mismo análisis para estimar la incidencia acumulada al final del seguimiento de aparición de VPH en ambos grupos vacunados si/no y respecto a las variables explicativas basales.

Para estimar el riesgo de aparición de VPH en cada grupo de exposición se ajustaran modelos de regresión logística multivariante teniendo en cuenta todas las

variables explicativas, estimando el Odds Ratio (OR) de aparición de VPH y su IC 95%. El proceso de selección de variables se aplicara el método stepwise basado en el criterio AIC (Akaike Information Criterium). Se calcularan indicadores de bondad de ajuste del modelo e indicadores predictivos como el área bajo la curva ROC y su IC 95%.

El analisis se realizara mediante el programa estadistico SPSS v.18 y el programa R v.3.4.2.

Dificultades y Limitaciones

En su primera parte, al tratarse de un estudio transversal no nos permite el cálculo de incidencias, ni tampoco establecer una relación causa-efecto, sino que más bien nos aporta datos para posteriormente poder establecer esa relación causal mediante otro tipo de estudio.

Al obtener parte de la información de variables resultados a través de una fuente de información secundaria como es el programa SELENE se podría obtener información errónea o incompleta.

Al no haber Servicio de Ginecología en nuestro Hospital hemos tenido que aprender la técnica de toma de Co-test y, así mismo, recabar material para su realización.

La parte prospectiva del estudio está supeditada a la aceptación, o no, de las mujeres con EII no vacunadas a vacunarse (prejuicios, coste, etc.).

Es posible que factores no previsibles puedan afectar como son la derivación a otro Hospital en caso de citología positiva o el hecho de ofrecer a la mujer la vacunación y ser ella la que tiene que adquirir una vacuna que es, en este momento, cara.

1.5. ASPECTOS ÉTICOS

Aprobación por el Comité de Ética, Confidencialidad

Este estudio, como se ha explicado, será presentado al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia antes del comienzo del mismo.

Además, se explicará toda la información a la paciente entregándole una Hoja de Información al Paciente (HIP) y firmará el consentimiento informado (CI) previamente al inicio del estudio (ANEXO II).

Se cumplirá con el principio establecido por la Asociación Médica Mundial (AMM) de la Declaración de Helsinki y con los principios de Buena Práctica Clínica. La recogida, tratamiento y uso de los datos requeridos para este estudio se hará de acuerdo a lo estipulado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, sobre protección de datos de carácter personal. El acceso a los datos clínico-asistenciales se realizará guardando la confidencialidad y los datos serán tratados de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Además de los médicos investigadores, tendrán acceso a sus datos las autoridades sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Morales Meseguer de Murcia. Su identidad no se hará pública a menos que sea requerida por una situación de urgencia o por Ley.

Al ser un estudio transversal en el que la intervención más allá del protocolo seguido hasta el momento es la toma de citología (cribado oportunista) y la propuesta proactiva de que la paciente se vacune frente al VPH, no es previsible un conflicto ético. El único inconveniente que podría encontrar la paciente es que tuviera que acudir a las consultas de patología cervical del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia en caso de positividad de la citología o el test VPH (y eso se debe considerar un éxito del estudio pues estaría captando pacientes que de otro modo no accederían al tratamiento).

- Consentimiento Informado y Confidencialidad

- Las pacientes darán su consentimiento tras ser informadas por la Investigadora (Hoja de Información al Paciente) antes de ser admitidas al estudio. El médico explicará la intención del estudio, riesgos potenciales, beneficios y procedimiento a seguir (ANEXO I). Podrán abandonar cuando lo deseen y su participación es voluntaria.
- El Investigador no comenzará ningún gesto si que la Hoja de C.I. haya sido debidamente firmada.
- La confidencialidad de los datos de cada paciente será respetada en todo momento conforme a las normas más actuales. Datos originales, Cuestionario-CD y demás documentos serán de carácter confidencial y custodiados por la Investigadora Principal.

- Aunque la última palabra la tiene el C.E.I.C., se considera que este estudio está exento de la necesidad de disponer de Seguro debido a que las intervenciones a que serán sometidas las participantes supone lo mismo que lo que supone la práctica clínica habitual.

2. PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo del proyecto, distribución de tareas del equipo investigador y cronograma de las actividades

- Revisión de la literatura y medicina basada en la evidencia por parte del investigador principal: octubre 2017-junio 2018.
- Elaboración de un proyecto de investigación por parte del investigador principal (incluida la HIP y el CI): noviembre 2017-junio 2018.
- Exposición del proyecto de investigación a los tutores colaboradores: diciembre 2017-junio 2018.
- Elaboración del Cuaderno de Recogida de Datos (Tabla Excel con todas las variables): Abril- Mayo 2018. (ANEXO III).
- Exposición del proyecto de investigación como parte del trabajo de Fin de Máster en Investigación clínica y científica de la Universidad Miguel Hernández de Elche por parte del investigador principal: 29 de junio de 2018.
- Posibles mejoras y cambios en el proyecto de investigación y cumplimentación de documentos necesarios para presentar al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), por parte del tutor y del investigador principal: Julio-Agosto de 2018.
- Búsqueda de becas para conseguir financiación por parte de los tutores colaboradores e investigador principal: Agosto-Septiembre de 2018.
- Presentación del proyecto al CEIC del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia: Julio-Agosto de 2018.
- Trabajo de campo: selección de mujeres con EII de las consultas del hospital:
 - Explicación del proyecto de investigación en marcha y aportación de la Hoja de Información al Paciente (HIP) y del Consentimiento Informado (CI): Agosto de 2018-junio de 2019 y más si se precisa en función del ritmo de vacunación de las pacientes .

- Posteriormente a la firma del CI se continuará con el proyecto explicado anteriormente: se pedirá cumplimentar el Cuestionario, se pedirá realizar la toma citología-prueba VPH y se invitará a la Vacunación: agosto de 2018-junio de 2019 o hasta el mes de junio de 2020.
- Se hará la búsqueda de las variables resultado en la historia clínica de las pacientes a través del programa informático SELENE: agosto de 2018-junio de 2019 y prorrogable hasta diciembre 2020 o más.
- Se hará la ordenación de las HRD con las variables a estudio y de resultado entre junio 2019-julio 2019 o más.
- La introducción de los datos de los Cuestionarios en la Base de Datos creada: se hará a partir de junio de 2019.
- Análisis estadístico de los datos: a partir de agosto de 2019
- Redacción del proyecto de investigación con datos obtenido: septiembre-octubre de 2019.
- Difusión preliminar de resultados. Posiblemente se publiquen artículos parciales relacionados con los resultados descriptivos del cuestionario, otro con los resultados del estudio transversal clínico (citología, test VPH y otras enfermedades VPH dependientes) y finalmente de la efectividad vacunal comparada en caso de contar con un grupo suficiente de mujeres vacunadas y con EII. En total, se presume que podrán ser tres artículos.

El Plan de Trabajo se plasmará mediante una gráfica elaborada a tal propósito que es similar a modelos donde se reflejan sistemas de administración de proyectos para el desarrollo de planes, asignación de recursos a tareas y dar seguimiento (ANEXO IV).

3. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Las personas que pertenecen al equipo investigador son médicos especialistas o médicos residentes en Aparato Digestivo o en Obstetricia y Ginecología que se encuentran realizando actividad asistencial en el Hospital Morales Meseguer de Murcia o en el Virgen de la Arrixaca de Murcia, hospitales de segundo y tercer nivel respectivamente.

Los tutores del proyecto son doctores en Obstetricia y Ginecología y Aparato Digestivo respectivamente. El Tutor del TFM será el Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología y P. Asociado en la UMH de Elche. La Co-Tutora será la Dra. Marisa Sánchez del Campo Ferrer, Especialista de Obstetricia y Ginecología en el Hopsital Virgen de la Arrixaca de Murcia y Profesora Doctora Contratada en la Universidad de Mucia. Así mismo colaborará el Dr. J. Antonio Pons (Jefe de Servicio de Medicina Digestiva del Hopsital Virgen de la Arrixaca de Murcia y Profesor de la Universidad de Murcia).

Los tres cuentan con una extensa carrera profesional y experiencia investigadora tanto a nivel nacional como internacional.

4. MARCO ESTRATEGICO

Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles

La infección VPH en mujeres inmunocomprometidas tiene, todavía, amplias lagunas de conocimiento tanto en la prevalencia de la infección como de la lesión clínica (desde condilomas a cáncer cervical pasando por las lesiones preinvasoras). La mujer con EII, dada su situación de alteración inmunológica de base o su inmunocompromiso por los distintos tratamientos, debe conocer este frente de riesgo.

Si el trabajo concluye con respuestas concretas, se estará dotando al colectivo médico del conocimiento y el alcance de esta relación entre la infcción VPH y las mujeres afectadas por EII en nuestro entorno. Del mismo modo, los amplios conocimientos que se tienen sobre la efectividad y seguridad de la vacuna frente al VPH, como estrategia de prevención primaria, es un campo también poco desarrollado en esta población (y entre los médicos que la atienden). Si este estudio nos da respuestas a los distintos objetivos planteados y nuestra hipótesis se verifica, es posible que puedan establecerse estrategias de información y difusión sobre la prevención genuina de mujeres con EII incluyendo la prevención primaria (información variada sobre los factores de riesgo como el tabaco, y sobre vacunas frente al VPH) , y una prevención secundaria modificada y adaptada a la peculiaridad de esta patología (Guías de prevención en población inmunosuprmida).

5. MEDIOS DISPONIBLES PARA REALIZAR EL PROYECTO (viabilidad)

Los medios de los que se dispone para la realización de este proyecto son:

- Recursos Inmobiliarios: Consulta de EII con su equipamiento y sistema informático con historia clínica SELENE
- Recursos Mobiliarios:
 - Mesa con perneras para la toma del Co-Test
 - Espéculos vaginales
 - Escobillas y torundas, y su medio líquido de transporte
 - Informáticos
 - Base de datos (Tabla EXCEL)
 - Programa estadístico SPSS (y análisis especializado si se precisa)
- Recursos Humanos:
 - Médicos (principalmente la Investigadora Principal), enfermeras y Auxiliares de Consultas Externas del Hospital M. Meseguer.
- Logísticos:
 - Capacidad de derivación a la Unidad del Tracto Genital Inferior del Hospital Virgen de la Arrixaca en caso de Citología anómala o Test VPH positivos.
- Económicos:
 - No cuenta con financiación externa. Se solicitarán becas.

6. PRESUPUESTO

Este estudio no cuenta con ninguna financiación externa. No se han realizado cálculos sobre el gasto del personal y sólo los imprescindibles en la ejecución.

El material de exploración es material genuino del Hospital salvo las fotocopias de los Cuestionarios que se realizarán con inversión de la Investigadora Principal hasta no conseguir fondos externos. Se intentará, por lo tanto, buscar becas de investigación como las ofrecidas por la Fundación de Investigación de Murcia

Las determinaciones citológicas (Papanicolaou) y de VPH (Cobas® de Roche) se realizarán en los laboratorios de Anatomía Patológica y Microbiología respectivamente.

Las partidas presupuestarias, mínimas por lo tanto, serán destinadas para la realización de las fotocopias y para la comunicación de resultados en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y el InternacionalH, del mismo modo que para sufragar, en su día, el gasto en las publicaciones que se puedan derivar.

Partida de RRHH	Cuantía
Ninguno	
Subtotal	0
Partida de Bienes y Servicios	
- Fotocopias Cuestionario	250
- Inscripción a Congreso Nacional y/o Internacional	1.000
- Gastos de Publicación	1.000
Subtotal	2.250
Partida de Viajes y Dietas	
Asistencia a Congreso Nacional y/o Internacional	1.000
Subtotal	1.000
TOTAL	3.500

7. RESULTADOS PARCIALES (ESTUDIO PILOTO)

A lo largo de estos últimos meses la Investigadrea Principal ha ido realizando algunos “casos”. No son suficientes como para establecer ni siquiera “resultados preliminares”. Ha aparecido alguna citología alzada (L-SIL y ASC-US) y es cierto que la población femenina con EII vacunada frente al VPH se muestra como escasa. Hay que esperar a que, con el visto bueno del CEIC, pueda ponerse en marcha todo el estudio.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap Smears in Women with Inflammatory Bowel Disease. *A, J of Gastroenterology* 2008; 103: 631-636.
2. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, Carey R, Shrier LA, Burchet SK, Renna H, Lu Y. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19 (7): 1441-9
3. Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch X, Muñoz N, Palacios S, San Martín M, Morillo C, Serrandel L, Torcel-Pagnon L, Cortes J, Castellsagué X. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12: 145.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Toeulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H et al. Cancer Incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-403.
5. Serrano B et al. Potential impact of a nine-valent in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012; 7: 1-13.
6. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, Cortés J et al. Guía de prevención del cáncer de cuello uterino en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol* 2014; Vol 57, Supl. 1, 1-53
7. Thorsteinsson K, Storgaard M, Katzenstein T, Ladelund S, Ronnholt FF, Johansen IS, Pedersen G, Hashemis L et al. Prevalence and distribution of cervical high-risk papillomavirus and cytological abnormalities in women living with HIV in Denmark-the SHADE. *BMC Cancer* 2016; 16:866-879
8. Rongoe Ch, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langhlz E, Jess T. Inflammatory Bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Cin Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13: 693-700
9. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, Rasmussen HH, Jacobsen BA. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterolo* 2013; 108: 1869-1876.

10. Rivera-Acosta JE, Aponte M, Villamil I, Romaguera J, Ortiz AP, Torres EA. Human Papillomavirus Awareness among hispanic females with inflammatory bowel disease. *J Racial Ethn Health Disparities* 2016. 3(1): 55-62. Doi: 10.1007/s40615-015-0112-0. Epub 2015 Apr 22
11. Zabana Y, Barreriro M, Mañosa M, Lorenzo A, Cabré E, Domènech E. Cervical Dysplasia in immunosuppressed IBD women. *Inflmm Bowel Di* 2009; 15 (12): 1774.
12. Colón-López V, Ortiz AP, Del Toro Mejías LM, García H, Clatts M, Palefsky J. Awareness and knowledge of Human Papillomavirus (HPV) infection among high-risk men of Hispanic origin attending a Sexually Transmitted Infection (STI) clinic. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12: 346-353.



ANEXO I

CUESTIONARIO

TIPO DE EII Y CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS

1. Edad (Ed)
En años
2. Tipo EII (EII)
 1. Crohn
 2. Colitis Ulcerosa
 3. Colitis indeterminada
3. Tiempo desde Diagnóstico (TiDto)
En años
4. Tipo Tratamiento (TipoT)
 1. Inmunosupresor
 2. No inmunosupresor
5. Tratamiento Inmunosupresor (TtoIn)
 1. Corticoides
 2. Azatropina
 3. Infliximab
6. Area de residencia (Res)
 1. Rural
 2. Suburbana
 3. Urbana
 4. Desconocido
7. Nivel educacional (Ned)
 1. Primaria
 2. Secundaria
 3. Universitario
 4. Desconocida
8. Estado civil (Ecv)
 1. Soltera
 2. Casada
 3. Vive en pareja sin casarse
 4. Divorciada/Viuda
9. Lugar de nacimiento/origen (Or)
 1. España
 2. Otros países
10. Empleo actual (Emp)
 1. Empleada
 2. No empleada (paro, etc.)
 3. Estudiante

11. Ingresos Anuales (In.An)

1. No tengo ingresos
2. < 24.000 Euros al año
3. > 25.000-99.000 Euros al año
4. > 100.000 Euros al año
5. Desconocido

ESTILOS DE VIDA

12. Tabaco (Tab)

1. Nunca he fumado
2. Si, exfumador
3. Si, ahora

13. Alcohol (en los últimos 3 meses) (Alc)

1. Abstemia
2. Consumo moderado
3. Consumo alto

14. Drogas (en los últimos 3 meses) (Drg)

1. Si
2. No

SALUD REPRODUCTIVA

15. Paridad (Par)

Número de hijos

16. Edad cuando tuvo su primer embarazo (Ed1º)

En años

17. Edad primer coito (EdCoi)

En años

18. Compañeros sexuales en su vida (ComSx)

En Número

19. Pareja actual, ¿está circuncidada? (ParCirc)

1. Si
2. No
3. Desconocido

20. Citología anormal en alguna ocasión (CitMal)

1. Si
2. No
3. No tengo hechas citologías o no lo se

21. Método anticonceptivo (MetAc)
1. Ninguno
 2. Preservativo
 3. Anticonceptivo
 4. DIU
22. Uso del preservativo (Presev)
1. Sistemático Si
 2. Sistemático No
23. Anticonceptivos (orales, anillo,) (AH)
En años
24. Historia previa de Infecciones de transmisión sexual (ITS)
1. Si
 2. No
 3. No sé que son la ITS
25. Verrugas Genitales (Verr)
1. Si
 2. No
 3. Desconocido

HISTORIA RELACIONADA CON LA VACUNA

26. ¿Ha oído hablar Vd alguna vez del Virus del Papiloma Humano? (VPH?)
1. Sí
 2. No
27. ¿Ha oído hablar Vd alguna vez de la existencia de una Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano? (Vac)
1. Si
 2. No
28. ¿Está vacunada frente al VPH? (SiVac?)
1. Si
 2. No
 3. No recuerdo o no lo se
29. Vacunadas entre las participantes que tenían entre 9-26 años (Vac 9)
1. Si
 2. No

INTERVENCIÓN (Poner fecha de Colposcopia y eventual biopsia)

30. Condilomas (Cond)

1. Si
2. No

31. Citología al inicio del estudio (Cit)

1. Normal
2. ASCUS
3. LSIL
4. ASC-H
5. HSIL
6. AIS
7. Cáncer
8. Otros

32. Test COBAS VPH (VPH) al inicio del estudio

1. AR no 16-18
2. AR 16
3. AR 18
4. No VPH (Negativo)

33. COLPOSCOPIA (Si se realiza) (Colpsbasal)

1. Hallazgos Normales
2. Hallazgos Grado 1
3. Hallazgos Grado 2
4. Hallazgos Ca.
5. Otros

34. Biopsia (si se hizo) (Biopbasal)

1. No patológica
2. CIN I
3. CIN II+
4. Cáncer

35. Vacunación con Vacuna Nonavalente (VacG9)

1. Si
2. No

36. Fecha Vacuna

XX/XX/XXXX

37. Control 12 meses citología (Cit6m)

1. Normal
2. ASCUS
3. LSIL
4. ASC-H
5. HSIL
6. AIS
7. Cáncer

ANEXO II

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Código del estudio:

Versión:

Servicio de Digestivo (Gastroenterología) del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia (HUMM).

Se le propone participar en un estudio de investigación. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia. El estudio se llevará a cabo de acuerdo a la normas *ICH* de Buena Práctica Clínica y a los principios éticos internacionales aplicables a la investigación médica en humanos (principalmente la declaración de Helsinki y su última revisión).

Además, con el fin de que pueda decidir si desea participar en este ensayo, debe comprender los riesgos y beneficios del mismo para tomar una decisión informada al respecto. Este proceso es lo que se conoce como **CONSENTIMIENTO INFORMADO**. Este consentimiento informado le da información detallada sobre el ensayo, y además, uno de los médicos del equipo investigador comentará esta información con usted. Cuando haya comprendido el ensayo se le solicitará que firme este consentimiento informado si desea participar en él.

Se le dará una copia de estos documentos (“hoja de información al sujeto” y “consentimiento informado” firmada) para que pueda guardarlos.

El estudio clínico se llevará a cabo en el Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia en la séptima planta del área de “Consultas de Aparato Digestivo”, donde se encuentra la Consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Se realizará en mujeres que padecen Colitis Ulcerosa o bien Enfermedad de Crohn y a lo largo del periodo julio de 2.018 a diciembre de 2.020.

Por favor, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El estudio está promovido por el Servicio de Digestivo (Gastroenterología) del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia. El objetivo principal del estudio es conocer si las mujeres con Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn tienen mayor presencia de citologías ginecológicas alteradas, lesiones de cuello uterino u otras enfermedades relacionadas con la infección VPH (Condilomas, que son verrugas genitales), dada la alteración inmunológica (de sus defensas naturales) que se presupone en estas pacientes y el grado de inmunosupresión (reducción de sus defensas) que implican algunos de los tratamientos que se aplican en la actualidad.

TRATAMIENTOS/INTERVENCIONES DEL ESTUDIO

Se llevará a cabo un estudio transversal (analiza los datos en el momento), observacional (solo observaremos) y es posible que prospectivo (a futuro).

Se realizará la entrega de un Cuestionario autocumplimentado (que podrá cumplimentar Vd mientras está en la Sala de espera) que posteriormente será completado con algunas preguntas más que le hará el médico investigador ya en la Consulta. Se considerarán los

siguientes grupos de variables: características de la enfermedad y sociodemográficas de la persona que cumplimenta el Cuestionario. También habrá preguntas sobre el estilo de vida (por ejemplo si fuma o no fuma,..), relacionadas con la reproducción (número de hijos,..etc.), y con el conocimiento sobre las enfermedades dependientes de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y su prevención (vacunas, citologías, etc.).

A continuación se le realizará una muestra del cuello del útero para conocer la citología y si hay presencia, o no, del Virus del Papiloma Humano (VPH). Esos datos se añadirán al Cuestionario que se le entregó inicialmente. En caso de resultar positiva alguna de las dos pruebas serán remitidas a la Unidad del Tracto Genital Inferior (del Servicio de Ginecología del Hospital Virgen de la Arrixaca) donde les harán los estudios pertinentes.

Finalmente, a aquellas mujeres que no estén vacunadas se les invitará a Vacunarse con una Vacuna frente a la Infección por VPH indicada para la prevención de las lesiones precancerosas del cuello uterino. A las mujeres vacunadas se les realizará controles con citología y prueba para ver si hay infección por VPH a los 12 meses.

RESUMEN DEL DESARROLLO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio, cuya duración, si es apta para participar, es de dos años y se llevará a cabo de la siguiente manera:

Se realizará un estudio transversal, observacional y prospectivo.

Previamente se rellenará el Cuestionario que se le entregará en la Sala de Espera de la Consulta para su autocumplimentación. Seguidamente pasará a la consulta donde se terminarán de rellenar algunas preguntas del Cuestionario y se le invitará a hacer una citología y una toma para comprobar si presenta, o no, infección por VPH. Finalmente se le invitará a Vacunarse en caso de que no lo esté. Si así ocurre, se le darán diferentes citas para hacer los controles. Los datos quedarán recogidos en la Historia Clínica Selene. Si algún resultado de la citología o del Test VPH resulta anómalo, se le remitirá por los cauces ordinarios al Hospital Virgen de la Arrixaca.

RIESGOS E INCONVENIENTES DE LA PARTICIPACIÓN

No existe ningún riesgo conocido para la paciente con EII en la participación de dicho estudio ya que las intervenciones que se realizan son inocuas y son pruebas que se realizan de forma rutinaria en la clínica diaria en las mujeres que se someten a revisiones ginecológicas.

El único inconveniente que podría encontrar es tener que someterse a estas pruebas si hace menos de un año que se las practicó y también tomar la decisión de Vacunarse (que es totalmente voluntaria).

BENEFICIOS POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Como usted es mayor de edad y tiene plenas capacidades intelectuales, físicas y psíquicas, entiende y se le ha explicado que no va a obtener ningún perjuicio para su salud ni tampoco ningún beneficio material salvo que tendrá un acceso directo a pruebas de prevención del cáncer de cuello uterino como son la citología, el test de VPH o incluso la Vacunación.

CARÁCTER VOLUNTARIO DE LA PARTICIPACIÓN

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace **voluntariamente** y que podrá, así mismo, **abandonarlo en cualquier momento**. En el caso en que decida

suspender su participación, ello no va a suponer ningún tipo de penalización ni pérdida o perjuicio en sus derechos y cuidados médicos. Así mismo, podrá ser retirada del estudio si el investigador o el promotor lo considerasen oportuno, ya sea por motivos de seguridad (es decir, que sea preferible para su salud o bienestar por cualquier acontecimiento adverso que se produzca) o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos.

RESPONSABILIDADES DEL SUJETO PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO

Durante el desarrollo del ensayo es **muy importante** su colaboración, pero no tendrá ningún tipo de responsabilidad.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

En dicho estudio no habrá compensación económica.

CONFIDENCIALIDAD Y ACCESO A DATOS PERSONALES

La recogida, tratamiento y uso de los datos requeridos por este ensayo se hará de acuerdo a lo estipulado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de datos de Carácter Personal.

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de la Consejería de Sanidad del Gobierno de la Región de Murcia de forma que no se viole la intimidad personal de los participantes en el estudio. Estos datos serán tratados, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

Además del médico y su equipo, tendrán acceso a sus datos el monitor, las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia. Su identidad no se hará pública a menos que sea requerida por una situación de urgencia o por ley.

Se le ha informado que al firmar el consentimiento informado está autorizando el acceso a estos datos a las personas que de acuerdo a la ley pueden hacerlo y que usted tiene derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de los mismos. Puede revocar el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales dirigiéndose al investigador.

EN CASO DE DUDAS SOBRE EL ENSAYO O SUS DERECHOS, PUEDE CONTACTAR CON EL INVESTIGADORA PRINCIPAL U OTRO MÉDICO DEL EQUIPO INVESTIGADOR EN EL TELÉFONO...633955571.....

oooOOOooo

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: **¿Existe mayor prevalencia de Enfermedad VPH dependiente en las mujeres con EII en el Área de Salud de la Región de Murcia?. Estrategias Preventivas.**

(En el caso de que no se adjunte, se debe de justificar su no necesidad).

Código del estudio:

Versión:

Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia.

Yo, (Nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con:

(Nombre y apellidos del investigador).....

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - o Cuando quiera.
 - o Sin tener que dar explicaciones.
 - o Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio:

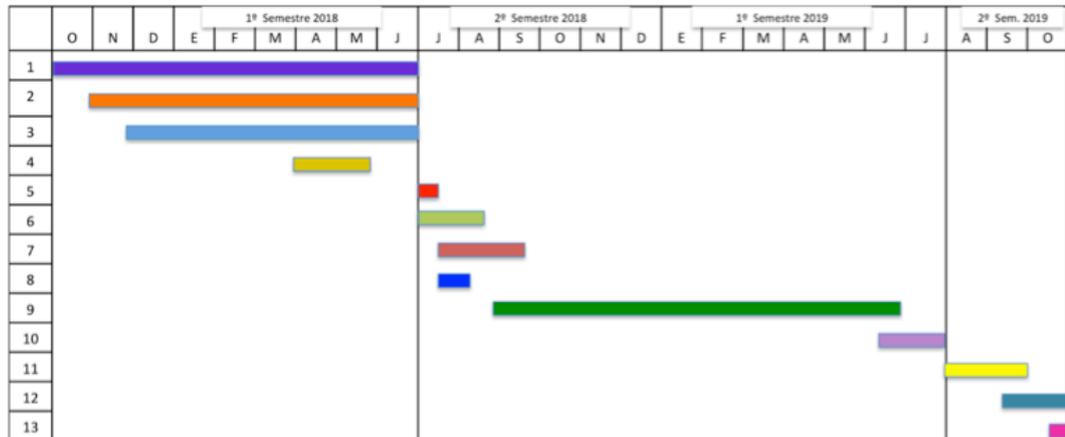
FIRMA DEL PACIENTE

En Murcia, a de de

REVOCACIÓN:

ANEXO IV PLAN DE TRABAJO

ANEXO IV PLAN DE TRABAJO



Nombre de la Tarea	Duración	Comienzo	Final
1. Revisión de la literatura y medicina basada en la evidencia acerca del tema	270 días	01-10-17	30-06-18
2. Elaboración del P.I. por parte del Investigador Principal	240 días	01-11-17	30-06-18
3. Presentación del P.I. a los Tutores del YFM	210 días	01-12-17	30-06-18
4. Diseño y elaboración del CRD (Tabla Excel con Variables)	61 días	01-04-18	31-05-18
5. Exposición del P.I. como T.F.M. En la congresación de Julio	1 día	01-07-18	01-07-18
6. Retoques y mejoras del P.I. Tras su defensa para presentar al CEC	61 días	01-07-18	31-08-18
7. Búsqueda de Becas o Ayudas a la Investigación	60 días	01-08-18	30-09-18
8. Presentación del P.I. Al CEC del Hospital U. Morales Meseguer de Murcia	61 días	01-07-18	31-08-18
9. Trabajo de Campo (Selección, HIP-Cl, Cuestionario, Intervención, HRD,...)	130 días...?	01-08-18	30-06-19...?

ooo000ooo