

Artículo de Revisión

**Cáncer de Cérvix y virus del papiloma humano. Diagnóstico y prevención.
Cervical cancer and human papillomavirus. Diagnosis and prevention.**

María Fernanda Calderón León*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4121-6006>
Ana María Vélez Astudillo**. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0539-7687>
Christian David Verdy Martínez*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7174-2509>
Francisca Narcisa Briones Moreira*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6014-3535>
Germania Elizabeth Yugcha Andino*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9286-0814>
María Luisa Arias Loyola*, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0754-0360>
Raúl Clemente Quintana Ortega*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-958X>
Darwin Javier Jácome Villacis*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0978-027X>
José Manuel Vélez Macías. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6805-3211>
Nataly del Carmen Quisiguiña Jarrin*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4815-1241>
Paula Andrea Vasquez Jaramillo***. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0374-4892>

*Universidad de Guayaquil, Ecuador

** Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

***Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

dracalderonleon@hotmail.es

Recibido: 12 de diciembre del 2022

Revisado: 15 de febrero del 2023

Aceptado: 20 de marzo del 2023

Resumen.

Introducción: Según estadísticas mundiales, el cáncer de cérvix, ocupa el tercer lugar dentro de las neoplasias más comunes que afectan a las mujeres, es considerado un problema de salud pública, cuyo factor de riesgo más importante es la infección por virus del papiloma humano (VPH). Objetivo: El objetivo de este trabajo es, realizar una revisión de la literatura sobre Cáncer de Cérvix y virus del papiloma humano, diagnóstico y prevención. Materiales y métodos: se efectuó un estudio descriptivo, retrospectivo, revisión de artículos médicos científicos, se consultó bases de datos MedLine, Willey online library, Epistemonikos, PUBMED, ELSEVIER, artículos en su mayoría del año 2018 en adelante, en los idiomas español e inglés. Resultados: La organización mundial de la salud (OMS), ha empleado estrategias para aumentar vacunación contra el VPH, aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU.; para todas las personas de 9 a 45 años, en prevención de cánceres genitales, cervicales, anales, orofaríngeos, así como verrugas genitales, igualmente la Academia Estadounidense de Pediatría recomienda vacunar a los niños antes de la actividad sexual entre los 11 y 12 años, teniendo un gran impacto colectivo la vacunación de hombres y mujeres. En la actualidad, el diagnóstico cérvicouterino de VPH, se realiza con la prueba de detección molecular del ADN del VPH por PCR, la cual, es la única aprobada por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) de los Estados Unidos de América, no obstante la Prueba Papanicolaou, a pesar de ser una gran herramienta de cribado para la detección de lesiones precancerosas y cancerosas, no detecta al virus del VPH, sino los cambios citológicos producidos por la infección. Conclusión: La infección por virus del papiloma humano, es la principal causa generadora de cáncer de cuello uterino. La importancia de esta investigación radica en, la necesidad de hacer concientización para el tamizaje precoz del mencionado virus, además de la prevención mediante vacunación, lo cual reduce, la incidencia de cáncer, por lo que, se deben implementar estrategias, para aumentar la disponibilidad de vacunas, a menor costo, e informar a la población sobre el beneficio de su uso, realizando campañas de concienciación global.

Palabras clave: Displasia Cervical, Neoplasia Intraepitelial Cervical, Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Cuello Uterino, HPV, HPV-16 ,HPV-18.

Abstract

Introduction: According to global statistics, cervical cancer ranks third among the most common neoplasms affecting women, is considered a public health problem, whose most important risk factor is human papillomavirus (HPV) infection. **Objective:** The objective of this work is to conduct a review of the literature on Cervical Cancer and human papillomavirus, diagnosis and prevention. **Materials and methods:** a descriptive, retrospective study, review of scientific medical articles, MedLine databases were consulted , Willey online library, Epistemonikos , PUBMED, ELSEVIER, articles mostly from 2018 onwards, in English and Spanish. **Results:** The World Health Organization (WHO) has employed strategies to increase HPV vaccination, approved by the US Food and Drug Administration; for all 9- to 45-year-olds, in the prevention of genital, cervical, anal, oropharyngeal, and genital cancers, the American Academy of Pediatrics also recommends vaccinating children before sexual activity between the ages of 11 and 12, having a great collective impact the vaccination of men and women. Currently, cervical diagnosis of HPV is performed with the molecular HPV DNA screening test by PCR, which is the only one approved by the FDA (Food and Drug Administration) of the United States of America, despite the Pap test, despite being a great screening tool for the detection of precancerous and cancerous lesions, it does not detect the HPV virus, but the cytological changes produced by the infection. **Conclusion:** Human papillomavirus infection is the main cause of cervical cancer. The importance of this research lies in the need to raise awareness for the early screening of the aforementioned virus, in addition to prevention through vaccination, which reduces the incidence of cancer, so that strategies should be implemented, to increase the availability of vaccines, at lower cost, and to inform the population about the benefit of their use, by conducting global awareness campaigns.

Keywords: Cervical Dysplasia, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Squamous Cervical Intraepithelial Lesions, HPV-16, HPV-18.

Introducción.

El cáncer de cérvix es el tercer cáncer más común en las mujeres según estadísticas mundiales, es considerado un problema de salud pública; provoca aproximadamente 530 000 casos nuevos al año, con 270 000 muertes. Como factor de riesgo más importante, se destaca la infección persistente con el virus del papiloma humano (VPH) (1).

Aproximadamente el 85% de las muertes por cáncer de cuello uterino, ocurren en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, y la tasa de mortalidad es 18 veces más, en comparación con los países más ricos, y esto es, debido a los programas de detección del cáncer y vacunación contra el VPH, aplicados en países desarrollados (2-5).

En Ecuador según estadísticas del GLOBOCAN 2020, el cáncer de cérvix ocupa el 6to lugar, con 1534 nuevos casos y con 813 muertes al año (6), y a nivel mundial se presentaron 604127 nuevos casos y 341831 muertes anuales en ambos sexos y en todas las edades (7).

El VPH, es la infección viral más común del tracto reproductivo, no obstante para su transmisión, no solo requiere relaciones sexuales penetrantes, si no también puede ocurrir por el contacto genital piel a piel, como modo de transmisión; dependiendo en gran medida la capacidad del sistema inmunitario del huésped para eliminarla de forma espontánea. Fisiopatológicamente, el virus infecta el epitelio mucocutáneo y produce partículas virales en las células epiteliales maduras, provocando una interrupción en el control del ciclo celular normal, generando, división celular descontrolada, que conduce a la acumulación de daño genético (8). El microambiente post infección, se inicia y establece a través de una interacción compleja entre las células infectadas por virus, las células inmunitarias y el estroma del huésped, así como sus componentes derivados, incluidas las quimiocinas, las citocinas, las vesículas extracelulares y los metabolitos (9).

Existe evidencia de dos trastornos genéticos autosómicos dominantes caracterizados por infección extensa por VPH y alto riesgo de cáncer

de cuello uterino, que contribuyen a la carcinogénesis cervical, el primero es el síndrome de WHIM que se caracteriza por verrugas, hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia y mielotaxis y el segundo es, el síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (Lynch) (10). Las mujeres que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida, tienen un riesgo alto de cáncer de cuello uterino debido a una respuesta inmune deteriorada, aproximadamente 1 de cada 20 cánceres de cuello uterino en el mundo, es atribuible al VIH (11).

El cáncer cervical es más común en mujeres mayores de 35 años, lo que sugiere que la infección ocurre, aproximadamente entre los 18 a 30 años, en mujeres con vida sexual activa, debido a que, se requieren muchos años, para la progresión a cáncer de cuello uterino y por lo tanto, existe un lapso prolongado como oportunidad, para la intervención y determinación del patrón carcinogénico (1)(8).

Los virus del papiloma humano, pertenecen a una gran familia, con la clasificación sistemática de cinco géneros, 48 especies y 206 tipos. Cada uno tiene una contribución diferente a la carcinogénesis cervical, existiendo 13 tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), 14 tipos posiblemente de alto riesgo (VPH 5 y 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 y 97), relacionados con cáncer de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe y otros tipos de bajo riesgo (VPH 6, 11, 42, 44, etc). Los genotipos, se distribuyen de manera desigual en los sitios anatómicos, la asociación de HPV18, con la transformación de células pequeñas, sugiere que las variantes pueden presentar fenotipos distintos, lo que explica las diferencias en el comportamiento clínico (12).

Histológicamente, el cuello uterino está revestido por epitelio escamoso estratificado, que cubre el exocérnix y el epitelio cilíndrico secretor de moco, característico del canal endocervical. La transición entre estos 2 grupos de células se denomina unión escamocolumnar, sitio en el que se cree, existe mayor riesgo de transformación neoplásica viral. Los tumores que surgen en el ectocérnix, son con mayor frecuencia carcinomas de células escamosas, siendo responsable de este en un 50% el VPH16 , Por el contrario, es más probable que

los tumores que surgen del endocérnix sean adenocarcinomas , siendo responsable en un 20% de estos el VPH 18 (2)(13)

El carcinoma cervical, generalmente, está precedido por un largo período de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), también denominada lesión intraepitelial escamosa (SIL) (14)

El SIL, se puede clasificar como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), que agrupa a la infección VPH y al NIC 1, lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) que agrupa al NIC II-III y cáncer in situ, como lesiones precursoras de cáncer y SIL heterogéneos, que son los que comprenden ambas lesiones. Alrededor del 70-80% de LSIL pueden retroceder espontáneamente dentro de 1-2 años, no obstante, el 30% son refractarios y el 10% desarrollarán HSIL, que podría evolucionar a una neoplasia maligna (14) (15).

La terminología LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) publicada por el Colegio Americano de Patología y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, determina que : NIC 1 se conoce como lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG); NIC 2 se clasifica, según la sobreexpresión de la proteína p16 mediante técnica de inmunohistoquímica e inmunocitoquímicas otorgando, un valor seguro en la identificación de lesiones epiteliales cervicales de alto grado, y al mismo tiempo sirve, para detectar aquellas lesiones de bajo grado histológico con integración viral, que progresaran a lesión de alto grado. Si P16 es negativa será LIEBG y si es positiva es lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG); NIC 3 se denomina LIEAG (16-18)

Existen tres tipos de vacunas profilácticas contra el virus del papiloma humano (VPH), la vacuna tetravalente, Gardasil (HPV-16/18/6/11), la bivalente Cervarix (HPV-16/18, y la novavalente, Gardasil 9 (HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58), Las cuales contienen partículas viruslike, que consisten en la proteína estructural L1, protegen en un 90 % de las infecciones por VPH. Actualmente se han realizado nuevos avances en el desarrollo de vacunas terapéuticas (19)(20).

Objetivos: El objetivo de este trabajo es, realizar una revisión de la literatura sobre cáncer de cérvix

y virus del papiloma humano, diagnóstico y prevención.

Materiales y métodos: se efectuó un estudio descriptivo, retrospectivo, revisión de artículos médicos científicos, se consultó bases de datos MedLine , Willey online library, Epistemonikos , PUBMED, ELSEVIER, artículos en su mayoría del año 2018 en adelante, en los idiomas español e inglés . Se revisaron artículos completos actuales, sobre el tema de revisión bibliográfica. Se seleccionaron 30 artículos. Artículos de revisión, meta-análisis, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos, opiniones de autores.

Resultados:

En los países con programas de detección temprana del cáncer cervicouterino, las tasas de incidencia y mortalidad, han disminuido, no obstante en los países en vías de desarrollo como Ecuador, estas tasas se mantienen altas, generándose un problema de salud pública, por lo que, la organización mundial de la salud (OMS), ha empleado estrategias para aumentar la vacunación contra el VPH.

Las vacunas contra el VPH, han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU; para todas las personas de 9 a 45 años, en prevención de cánceres genitales, cervicales, anales, orofaríngeos, así como verrugas genitales, igualmente la Academia Estadounidense de Pediatría recomienda vacunar a los niños antes de la actividad sexual entre los 11 y 12 años, teniendo un gran impacto colectivo la vacunación de hombres y mujeres (21-24).

De acuerdo a lo revisado en la literatura, los subtipos de VPH de bajo riesgo, se asocian con verrugas genitales; mientras que, la infección persistente con los subtipos de VPH 16 y 18 de alto riesgo, están asociadas a lesiones premalignas e invasivas en la región anogenital y orofaríngea; siendo los genes E6 y E7, los principales implicados en la transformación oncogénica (25).

Según las directrices del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) publicadas en 2018, las mujeres de entre 21 y 29 años deben realizarse citología cervical (prueba de Papanicolaou) cada 3 años, mientras

que las mujeres de 30 a 65 años tienen 3 opciones de detección: 1) la citología cervical cada 3 años 2) la prueba del VPH de alto riesgo cada 5 años o 3) la prueba conjunta cada 5 años (recomendaciones de grado A)(25).

Las mujeres >65 años, solo se someten a exámenes de detección con resultados anormales previos o, si su última prueba de detección, fue antes de cumplir 50 años. Las mujeres con resultados positivos se refieren a colposcopia y biopsia (25).

En la actualidad, el diagnóstico cérvico uterino de VPH, se realiza con la prueba de detección molecular del ADN del VPH por PCR, la cual, es la única aprobada por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) de los Estados Unidos de América , no obstante la Prueba Papanicolaou, a pesar de ser una gran herramienta de cribado para la detección de lesiones precancerosas y cancerosas, no detecta al virus del VPH, sino los cambios citológicos producidos por la infección (coilocitosis caracterizada por presencia de un halo claro citoplasmático) o lisogénica (agrandamiento e hiper Cromatismo nuclear con pérdida de la relación núcleo-citoplasma normal) del virus; su metodología es dependiente de la evaluación subjetiva, lo cual es una gran limitación, ya que no está relacionada directamente con el virus(26)

Entre las pruebas de detección de ADN, la prueba Cobas 4800™ (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA) es la única prueba clínicamente validada y aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y ha demostrado una sensibilidad y especificidad óptimas, pues permite identificar, genotipos de alto riesgo como los HPV-AR de tipos 16 y 18, y otros 12 serotipos asociados con el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Esta detección nos orienta a un manejo oportuno de las pacientes con riesgo de aparición de carcinoma in situ, antes de que, las alteraciones que puedan hallarse con la citología cervicovaginal (27-29). La biopsia de la lesión cervical es el estándar de oro en el diagnóstico final (15).

La citología es el método más fiable para predecir la progresión de la LSIL. Las pautas de manejo de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) sugieren que, la positividad del VPH 16/18 es un indicador independiente para la

derivación a coloscopia para mujeres mayores de 30 años (14).

En un estudio, realizado por Zheng Z, Yang X, Yao X, Li L, en el 2021, se exploró el valor pronóstico de combinar el genotipado del VPH 16/18 y la cuantificación del ARNm de geminina en la diferenciación de LSIL progresiva, debido a que, la geminina está implicada en la progresión de LSIL, lo que proporciona una herramienta de diagnóstico para LSIL y su progresividad (14).

Ensayos aleatorizados, muestran que la vacunación contra el virus del papiloma humano reduce la incidencia de cáncer de cuello uterino. No obstante, la cobertura es inadecuada en todos los países, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos donde la carga de la enfermedad es más alta (30).

Conclusiones

La infección por virus del papiloma humano es la principal causa generadora de cáncer de cuello uterino. La importancia de esta investigación radica en, la necesidad de hacer concientización para el tamizaje precoz del mencionado virus, además de la prevención mediante vacunación, lo cual reduce, la incidencia de cáncer, por lo que, se deben implementar estrategias, para aumentar la disponibilidad de vacunas, a menor costo, e informar a la población sobre el beneficio de su uso, realizando campañas de concienciación global.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran, no tener conflicto de intereses.

Referencias

- 1.-Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med.* 2018 Oct;7(10):5217-5236. doi: 10.1002/cam4.1501. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30589505; PMCID: PMC6198240.
- 2.-Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, Jhingran A, Kitchener HC, Mileskin LR, Viswanathan AN, Gaffney DK. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer.*

2017 Jul 1;123(13):2404-2412. doi: 10.1002/cncr.30667. Epub 2017 May 2. PMID: 28464289.

3.-Kessler TA. Cáncer de cuello uterino: prevención y detección temprana. In *Seminars en enfermería oncológica* 2017 1 de mayo (Vol. 33, No. 2, pp. 172-183). WB Saunders.

4.-Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2013 Sep 7;382(9895):889-99. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23618600.

5.-Pogoda CS, Roden RB, Garcea RL. Immunizing against Anogenital Cancer: HPV Vaccines. *PLoS Pathog.* 2016 May 19;12(5):e1005587. doi: 10.1371/journal.ppat.1005587. PMID: 27196109; PMCID: PMC4873021

6.-The global cancer observatory. Cervix uteri. Lyon. World Health Organization. January 2021. 21 november 2022. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.

7.- The global cancer observatory. Cancer today. Lyon. World Health Organization. March 2021. 21 november 2022. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>.

8.-Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Jul;40(5):602-608. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030. Epub 2019 Sep 10. Erratum in: *J Obstet Gynaecol.* 2020 May;40(4):590. PMID: 31500479; PMCID: PMC7062568

9.- Yuan Y, Cai X, Shen F, Ma F. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. *Cancer Lett.* 2021 Jan 28;497:243-254. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.034. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33122098.

10.-Dai J, Shen W, Wen W, Chang J, Wang T, Chen H, Jin G, Ma H, Wu C, Li L, Song F, Zeng

- Y, Jiang Y, Chen J, Wang C, Zhu M, Zhou W, Du J, Xiang Y, Shu XO, Hu Z, Zhou W, Chen K, Xu J, Jia W, Lin D, Zheng W, Shen H. Estimation of heritability for nine common cancers using data from genome-wide association studies in Chinese population. *Int J Cancer*. 2017 Jan 15;140(2):329-336. doi: 10.1002/ijc.30447. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27668986; PMCID: PMC5536238.
- 11.- Castle PE, Einstein MH, Sahasrabudhe VV. Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus. *CA Cancer J Clin*. 2021 Nov;71(6):505-526. doi: 10.3322/caac.21696. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34499351.
- 12.-Mashiana SS, Navale P, Khandakar B, Sobotka S, Posner MR, Miles BA, Zhang W, Gitman M, Bakst RL, Genden EM, Westra WH. Human papillomavirus genotype distribution in head and neck cancer: Informing developing strategies for cancer prevention, diagnosis, treatment and surveillance. *Oral Oncol*. 2021 Feb;113:105109. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105109. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33232848.
- 13.-Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*. 2020 Jan;8(1):28-37. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.09.005. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31791846.
- 14.-Zheng Z, Yang X, Yao X, Li L. Valor pronóstico del genotipado del VPH 16/18 y cuantificación del ARNm de geminina en la lesión intraepitelial escamosa cervical de bajo grado. *Bioingeniería*. 2021 Diciembre;12(2):11482-11489. DOI: 10.1080/21655979.2021.2009959. PMID: 34874226; PMCID: PMC8810151.
- 15.- Alaniz Sánchez Alfredo, Ortuño López Mayra, Cruz González Marisol, Alaniz García Tania Lizeth. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y su correlación citocolpohistológica. *Rev. Fac. Med. (Méx.) [revista en la Internet]*. 2011 Dic [citado 2022 Nov 03]; 54(6): 13-17. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422011000600004&lng=es.
- 16.-Diego CM. Diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado del cuello uterino. *Cambios rev. Méd*. 2019;18(1): 76-84.
- 17.-Quint KD, de Koning MN, Quint WG, Pirog EC. Progression of cervical low grade squamous intraepithelial lesions: in search of prognostic biomarkers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Oct;170(2):501-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.012. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23910170.
- 18.-Murillo M, Palta A, Patiño G. Sobre-expresión de la proteína p16 en biopsias con diagnóstico de NIC I, positivas para genoma de papiloma virus humano. Instituto del cáncer. Solca Cuenca-Ecuador. 2009-2010. *Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ. Cuenca*. 2015; 33(3): 5-12.
- 19.-Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Loomer L, Lam KE, Fisher-Borne M, Smith RA, Fontham ET; American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin*. 2016 Sep;66(5):375-85. doi: 10.3322/caac.21355. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27434803; PMCID: PMC5555157.
- 20.-Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, Gao C, Ma D, Liao S. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020 Feb 28;471:88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31812696.
- 21.-Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Estadísticas mundiales del cáncer 2020: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. *CA Cáncer J Clin*. 2021 Mayo;71(3):209-249. DOI: 10.3322/CAAC.21660. Epub 2021 4 de febrero. PMID: 33538338.
- 22.-Das M. La OMS lanza una estrategia para acelerar la eliminación del cáncer cervical. *Lanceta Oncol*. 2021 Enero;22(1):20-21. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30729-4. Epub 2020 Noviembre 26. PMID: 33248466.

- 23.-Kuehn BM. WHO launches global push to eliminate cervical cancer. JAMA. 2021 Jan 19;325(3):213-. Dec 15;379:e070115. doi: 10.1136/bmj-2022-070115. PMID: 36521855.
- 24.-Kimberlin DW. Libro rojo: informe 2018-2021 del comité de enfermedades infecciosas. Academia Americana de Pediatría; 2018.
- 25.-Ntanasis-Stathopoulos I, Kyriazoglou A, Lontos M, A Dimopoulos M, Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. J BUON. 2020 May-Jun;25(3):1281-1285. PMID: 32862567
- 26.- Vitriago R, Angel M, et al. "Evaluación de la expresión de ARNm de genes virales E2, E6 y E7 como marcadores predictivos de progresión en lesiones producidas por VPH 16." Investigación Clínica. 2018; 302-317.
- 27.-Amézquita M, Silva GC, Restrepo DA, Ibata LM, Niño R, Bustacara M, Sáenz VA, Díaz DA, Alarcón M, Quintero LA. Budget impact analysis of primary screening with the HPV test and genotyping against conventional cytology in Colombia. Biomedica. 2022 Jun 1;42(2):290-301. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.6016.
- 28.- Prueba de VPH [Internet]. American Cancer Society. 2020 [citado 4 noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/pruebas-de-deteccion/prueba-de-vph.html>.
- 29.- Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, Bonde J, Ostrbenk Vanlencak A, Zhao FH, Rezhake R, Gultekin M, Dillner J, de Sanjosé S, Canfell K, Hillemanns P, Almonte M, Wentzensen N, Poljak M. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. Clin Microbiol Infect. 2021 Aug;27(8):1083-1095. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031. Epub 2021 May 8. PMID: 33975008.
- 30.- Rahangdale L, Mungo C, O'Connor S, Chibwasha CJ, Brewer NT. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. BMJ. 2022