

Prevalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico en mujeres de 30 a 65 años afiliadas al Seguro Social

Nicolás Vivar Díaz (1), Fernanda Loayza Villa (2), Yanara Astudillo Silva (2), Alejandra Ruiz Ruiz (2)
Cecilia Cruz Betancourt (2)

1. Hospital Carlos Andrade Marín - Jefe del Servicio de Patología
2. Hospital Carlos Andrade Marín - Especialistas del Área de Patología Molecular

Correspondencia:

Dr. Nicolás Vivar – nvivar@iclaro.com.ec

Recibido: 26/08/2013

Aceptado: 12/12/2013

RESUMEN

El objetivo principal de esta investigación fue describir la prevalencia de infección por virus de papiloma humano en mujeres de 30 a 65 años afiliadas al IESS y que asisten a los programas de medicina preventiva de los dispensarios de atención ambulatoria, como parte de la implementación del Programa de Prevención de Cáncer de Cérvix, dirigido al mismo grupo poblacional. La promoción de un sistema de detección y seguimiento de la infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico es la base de las estrategias de tamizaje y diagnóstico oportuno de lesiones pre-malignas y malignas de cáncer de cérvix. El personal médico de los dispensarios de la zona norte, fueron capacitados para la atención y seguimiento en base al algoritmo diseñado. Las muestras de cepillado endo-exo cervical fueron recolectadas desde abril de 2012 y enviadas al Servicio de Patología del HCAM para su análisis en el sistema Cobas® 4800. Se procesaron 10.011 especímenes de 18 dispensarios (promedio mensual: 800 muestras). La prevalencia general de infección por VPH de alto riesgo fue de 11.9% (intervalo de confianza 95%: 11.3-12.5). Para VPH-18 la prevalencia fue de 0.6% (intervalo de confianza 95%: 0.5-0.8); para VPH-16 2.1% (intervalo de confianza 95%: 1.8-2.4) y para otros genotipos de VPH de alto riesgo 10.1% (intervalo de confianza 95%: 9.5-10.6). La implementación del Programa de Prevención de Cáncer de Cérvix en el IESS, utilizando el análisis de infección por VPH de alto riesgo es una estrategia que cuenta con una importante adherencia de las pacientes y resulta ser una importante herramienta para apoyar la prevención, el diagnóstico e identificar lesiones pre-malignas utilizando citología líquida, colposcopia e histopatología.

Palabra clave: cepillado endo-exocervical, tamizaje, VPH de alto riesgo.

SUMMARY

The main objective of the Prevention of Cervical Cancer Program was to target women between 30 and 65 years participating in preventive medicine programs of the ambulatory care clinics and promote a detection system for high-risk human papillomavirus oncogenic infection as a screening strategy and for early diagnosis of pre-malignant cervical and malignant cervical cancer. The medical staff at clinics in the north zone of Quito were trained for care and monitoring based on the designed algorithm. Endo-exo cervical brushing samples were collected since April 2012 and sent to the Pathology Service of HCAM for the analysis with Cobas® 4800 system. 10 011 samples from 18 clinics were processed (monthly average: 800 samples).

The overall prevalence of high-risk HPV infection was 11.9% (95% confidence interval: 11.3-12.5). For HPV-18, the prevalence was 0.6% (95% confidence interval: 0.5-0.8); for HPV-16 the prevalence was 2.1% (95% confidence interval: 1.8-2.4) and for other high risk HPV genotypes was 10.1% (95% confidence interval: 9.5-10.6).

The implementation of the Prevention of Cervical Cancer Program in HCAM, using analysis of high-risk HPV infection is a strategy that has a strong adherence of patients and is an important tool for prevention, diagnosis and identification of pre-malignant lesions using liquid-based cytology, colposcopy and histopathology.

Keyword: endo-exo cervical brushing, screening, high-risk HPV.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es la tercera causa de muerte femenina a nivel mundial.(1-3). Su incidencia asciende a 500.000 nuevos casos por año, la mortalidad es del 50%.(4). El análisis citológico de cepillados endo-exo cervicales ha sido una herramienta utilizada en la prevención de la enfermedad.(5-7). La aplicación de la citología no fue exitosa debido a la baja adherencia de la población al procedimiento y la alta probabilidad de reportes “falsos negativos” (sensibilidad < 50%), siendo sin embargo, la especificidad muy alta. (3,5-9). Se ha demostrado que un factor necesario para el desarrollo del cáncer de cérvix es la infección persistente por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), en especial los genotipos 16 y 18.(9-15). Diferentes estudios realizados en numerosos países afirman la gran sensibilidad que representa la detección molecular de dicha infección cuando se incluye en programas de prevención que facilitan el seguimiento e intervención de las pacientes que presentan un mayor riesgo de padecer lesiones precancerosas.(16-19). La PCR en tiempo real (qPCR) es una técnica automatizada y reproducible con una alta sensibilidad y especificidad descrita como un estándar en el diagnóstico de la infección.(15-17). El objetivo de este estudio establecer la prevalencia de infección causada por VPH-AR en mujeres de 30 a 65 años, afiliadas al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social utilizando qPCR automatizada como una estrategia de tamizaje a gran escala.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se diseñó un estudio epidemiológico analítico transversal para establecer la prevalencia de la infección causada por VPH-AR en un grupo poblacional femenino con una edad comprendida entre 30 y 65 años, que acudió a consulta ginecológica de rutina en los centros y unidades de atención ambulatoria del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de la Zona norte de Ecuador.

Capacitación del personal médico: el personal médico y especialistas de los Centros y Unidades de Atención Ambulatoria del IESS, Zona Norte, fueron invitados al evento de capacitación en el Hospital Carlos Andrade Marín donde se participaron los objetivos del programa, la importancia de su implementación y las estrategias logísticas y técnicas a llevarse a cabo. El algoritmo de seguimiento utilizado en el programa fue aprobado y auspiciado por la Dirección del Seguro General de Salud Individual y Familiar (Figura 1).

Toma de muestras: las muestras fueron obtenidas de las pacientes que acudieron a consulta ginecológica de los centros y unidades de atención ambulatoria del IESS, en un periodo comprendido entre abril de 2012 a junio de 2013. Previamente el médico especialista informó a la paciente del procedimiento y el objetivo de la toma de muestra. Los cepillados endo-exo cervicales fueron recolectados con técnicas citológicas estándar y se transportaron en un medio líquido diseñado para su preservación (cobas® PCR Cell Collection).

Análisis: las muestras recolectadas fueron registradas y enviadas al Área de Patología Molecular del Servicio de Patología del HCAM para su análisis por qPCR, con la plataforma COBAS® 4800. La identificación de las muestras se realizó con etiquetas de código de barras verificando la identidad de la paciente contra el registro enviado por las unidades. El sistema facilitó la detección de la infección viral clasificando los resultados en siete categorías que incluyeron la infección única por VPH-16 o VPH-18, o cualquiera de los 12 genotipos de alto riesgo restantes agrupados en la categoría de otros genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-OAR). En casos de infección múltiple los reportes incluyeron VPH-16 y 18; VPH-OAR y 16; VPH-OAR y 18 o VPH-OAR, 16 y 18. Una vez procesadas, las muestras con resultados positivos fueron separadas para su evaluación posterior con citología líquida. Los análisis de frecuencia se llevaron a cabo con la aplicación de InfoStat - Statistical Software.

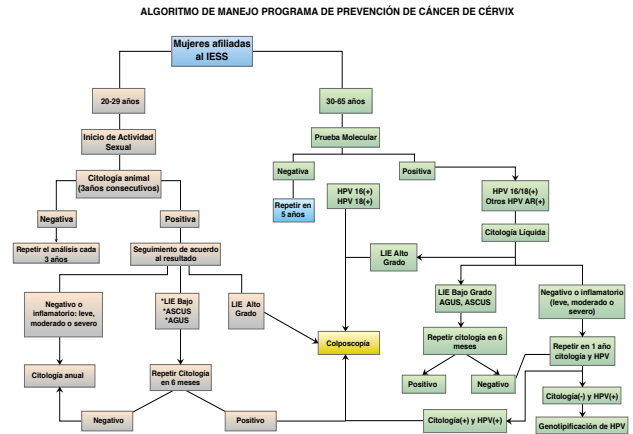


Figura 1. Algoritmo de seguimiento utilizado en el programa, Aprobado y auspiciado por la Dirección del Seguro General de Salud Individual y Familiar (marzo de 2012).

RESULTADOS

Se recolectaron un total de 11.397 muestras de cepillado endo-exocervical entre abril de 2012 y junio de 2013. La edad promedio de las pacientes que accedieron al Programa fue de $43,7 \pm 9,5$ años (Figura 2).

Considerando la restricción del acceso al análisis molecular para las mujeres entre 30 y 65 años, diseñado para este estudio, se describe que las mujeres menores a 50 años son atendidas con mayor frecuencia en la consulta ginecológica.

La figura 2 demuestra que aunque en menor proporción, se recolectaron muestras para análisis molecular de infección por VPH de alto riesgo en mujeres menores a 30 años ($n= 496$; 4%) y mayores a 65 años ($n=89$; 1%). Estas muestras fueron procesadas bajo solicitud expresa del médico especialista. Se procesaron un total de 10.037 muestras hasta la fecha de este reporte. El análisis molecular fue registrado como válido para 10.011 muestras (99,7%), considerando la amplificación exitosa del control interno (β -globina), lo que demuestra la robustez de la estrategia empleada para la detección de VPH-AR.

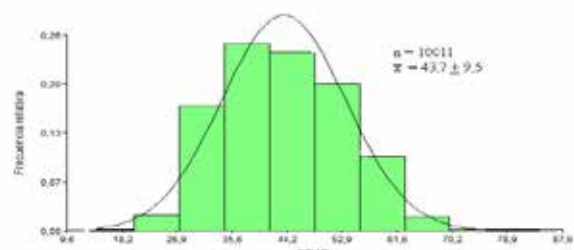


Figura 2. Histograma de frecuencias de la edad de las pacientes atendidas en las Unidades y Centros de Atención ambulatoria del IESS Zona Norte; promedio $43,7 \pm 9,5$ (abril 2012 a junio 2013).

La prevalencia general de infección por VPH-AR fue de 11.9% (intervalo de confianza 95% 11.3-12.5), (Figura 3). El detalle de los resultados del análisis molecular se describe en la Tabla 1.

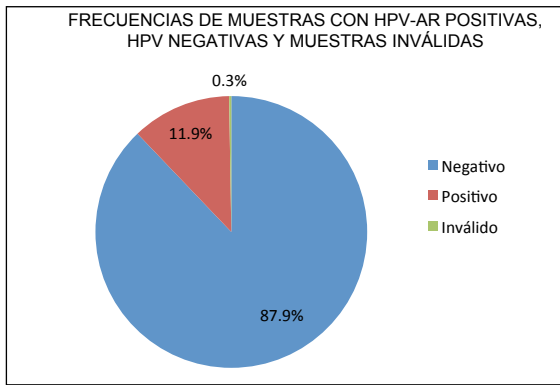


Figura 3. Frecuencias de muestras con HPV-AR positivas, HPV negativas y muestras inválidas (abril 2012 - junio 2013).

Tabla 1. Descripción de casos positivos y negativos para infección por VPH-AR detectada por qPCR en el sistema COBAS® 4800 (Servicio de Patología - HCAM; abril 2012 - junio 2013).

GENOTIPO	NEGATIVO		POSITIVO		Intervalo de confianza 95%	
	NÚMERO DE CASOS (n)	PORCENTAJE (%)	NÚMERO DE CASOS (n)	PORCENTAJE (%)	Límite inferior (LI)	Límite superior (LS)
VPH – Otros de alto riesgo	9004	89,9%	1007	10,1%	9,5%	10,6%
VPH16	9799	97,9%	212	2,1%	1,8%	2,4%
VPH18	9950	99,4%	61	0,6%	0,5%	0,8%

En la Tabla 2, se puede apreciar una relación entre la prevalencia de infección por VPH – AR y el grupo de edad de las pacientes. Esta relación es significativamente diferente si se compara el grupo de mujeres menores a 30 años con el grupo de mujeres con edades entre 30 y 65 años, así como también con aquellas mayores a 65 años (p < 0,05).

Tabla 2. Descripción de casos positivos para infección por VPH-AR detectada por qPCR en el sistema COBAS® 4800 clasificados por grupo etáreo (Servicio de Patología - HCAM; abril 2012 - junio 2013).

GRUPO ETÁREO	NEGATIVO		POSITIVO		Intervalo de confianza 95%	
	n	%	n	%	LI	LS
Menores a 30 años	324	77,6%	93	22,4% *	18,2%	26,4%
Entre 30 y 65 años	8420	88,5%	1094	11,4%	10,9%	12,1%
Mayores a 65 años	75	93,7%	5	6,2%	0,31%	12,1%

n= Número de casos, %= Porcentaje, LI= Límite inferior, LS= Límite Superior
* Diferencias significativas entre grupos p<0,05 (t de diferencia de proporciones)

Aplicando una prueba “T” de diferencia de proporciones, con los datos que se hace referencia en la tabla 3 se estableció que existen diferencias significativas en la prevalencia de VPH16, VPH18 y VPH de otros genotipos de alto riesgo, al comparar el grupo de pacientes menores a 30 años con el grupo de pacientes entre 30 y 65 años, así como también el grupo de pacientes mayores a 65 años (p<0,05).

En cambio si se compara a las pacientes entre 30 y 65 años con las pacientes mayores a 65 años, no se observan diferencias significativas en la prevalencia de infección causada por ninguno de los genotipos virales (p>0,05).

Tabla 3. Descripción de casos positivos para infección por VPH-16, VPH-18 y otros genotipos de VPH de alto riesgo, detectada por qPCR en el sistema COBAS® 4800. Los casos se agruparon de acuerdo al grupo etáreo (Servicio de Patología - HCAM; abril 2012 - junio 2013).

GRUPO ETÁREO	REPORTE	RESULTADO POSITIVO		Intervalo de confianza 95%		TOTAL
		n	%	LI	LS	
Menores a 30 años	VPH – Otros de alto riesgo	77	18,5%	14,7%	22,2%*	417
	VPH16	22	5,3%	3,1%	7,4%*	
	VPH18	8	1,9%	0,6%	3,2%*	
Entre 30 y 65 años	VPH – Otros de alto riesgo	926	9,7%	9,1%	10,3%	9514
	VPH16	188	2,0%	1,7%	2,3%	
	VPH18	53	0,6%	0,4%	0,7%	
Mayores a 65 años	VPH – Otros de alto riesgo	4	5,0%	0,2%	9,8%	80
	VPH16	2	2,5%	NC	NC	
	VPH18	0	0,0%	NC	NC	

n= Número de casos, %= Porcentaje, LI= Límite inferior, LS= Límite Superior, NC= No calculable
* Diferencias significativas entre grupos p<0,05 (t de diferencia de proporciones)

Se consideró la procedencia de las muestras como un criterio de clasificación para establecer la probable relación entre la frecuencia de infección viral y la distribución geográfica (Tabla 4). Los resultados muestran que la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo es similar en las regiones de Cayambe, El Ángel, San Gabriel, Santo Domingo, San Lorenzo y El Puyo (Grupo A; p>0,05). Lo mismo ocurre con las regiones de Quito, Sangolquí, Latacunga y Ambato (Grupo B; p>0,05). Al comparar la prevalencia detectada por cada región se muestran diferencias significativas entre el Grupo A y el Grupo B (p<0,05).

Al considerar por separado la prevalencia de infección por VPH 16, VPH18 y otros genotipos virales de alto riesgo se observó que dependiendo de la región de procedencia de las muestras, la prevalencia de infección causada por otros genotipos de VPH de alto riesgo es diferente. Esta relación no se observa al analizar la prevalencia de infección por VPH-16 o VPH-18 (Tabla 5).

Se destacaron por una prevalencia significativamente mayor de infección por otros genotipos de VPH de alto riesgo, la región conformada por Cayambe, El Ángel y San Gabriel (16,4%), seguida de la región del Puyo (14,2%) (p<0,05).

Tabla 4. Descripción de casos positivos para infección por VPH de alto riesgo, detectada por qPCR en el sistema COBAS® 4800 de acuerdo a la región de procedencia de las muestras (Servicio de Patología - HCAM; abril 2012 - junio-2013).

REGIÓN	Número Total de casos	POSITIVO		Intervalo de confianza 95%		Agrupación
		n	%	LI	LS	
1 CAYAMBE EL ÁNGEL SAN GABRIEL	304	56	18,4%	13,8%	22,9%	A*
2 QUITO SANGOLQUI	8427	965	11,4%	10,7%	12,1%	B**
3 SANTO DOMINGO SAN LORENZO	291	45	15,4%	11,1%	19,7%	A*
4 EL PUYO	295	51	17,2%	13,0%	22,0%	A*
5 LATACUNGA AMBATO	694	75	10,8%	8,4%	13,1%	B**

n= Número de casos, %= Porcentaje, LI= Límite inferior, LS= Límite Superior
* Diferencias significativas entre región del grupo A y región del grupo B p<0,05
** No existen diferencias entre las regiones del grupo B (t de diferencia de proporciones).

Tabla 5. Descripción de casos positivos para infección VPH-16, VPH-18 y Otros genotipos de VPH de alto riesgo, detectada por qPCR en el sistema COBAS® 4800, de acuerdo a la región de procedencia de las muestras (Servicio de Patología - HCAM; abril 2012 - junio 2013).

REGIÓN	Número Total de casos	POSITIVO		Intervalo de confianza 95%		Agrupación
		n	%	LI	LS	
1 CAYAMBE EL ÁNGEL SAN GABRIEL	VPH – Otros de alto riesgo	50	16,4%	12,3%	20,6%	304
		10	3,3%	1,3%	5,3%	
		2	0,7%	NC	NC	
2 QUITO SANGOLQUI	VPH – Otros de alto riesgo	819	9,7%	9,1%	10,4%	8427
		169	2,0%	1,7%	2,3%	
		51	0,6%	0,4%	0,8%	
3 SANTO DOMINGO SAN LORENZO	VPH – Otros de alto riesgo	37	12,7%	8,9%	16,5%	291
		10	3,4%	1,3%	5,5%	
		2	0,7%	NC	NC	

4	EL PUYO	VPH - Otros de alto riesgo	42	14,2%	10,2%	18,2%	295
		VPH 16	9	3,1%	1,1%	0,5%	
		VPH 18	2	0,7%	NC	NC	
5	LATA CUNGA AMBATO	VPH - Otros de alto riesgo	59	8,5%	6,4%	10,6%	694
		VPH 16	14	2,0%	1,0%	3,1%	
		VPH 18	4	0,6%	0,0%	1,1%	
n= Número de casos, %= Porcentaje, LI= Límite Inferior, LS= Límite Superior							

Entre los casos positivos (n=1192) se reportó una frecuencia de 8.2% (IC95% 6.7-9.8) de casos con infección causada por múltiples genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (Tabla 6). La frecuencia de casos con infección múltiple no fue diferente entre grupos de edad ni entre regiones.

Tabla 6. Descripción de casos reportados con infección por múltiples genotipos de VPH-AR detectada por qPCR en el sistema COBAS® 4800 clasificados por región de procedencia de las muestras (Servicio de Patología - HCAM; abril 2012 - junio 2013).

REPORTE	n	%	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	
			LI	LS
Otros VPH AR + VPH 16	63	64,3	5,4	7,3
Otros VPH AR + VPH 18	22	22,4	14,2	30,7
VPH 18 + VPH 16	8	8,2	2,7	13,6
Otros VPH AR + VPH 16 + VPH 18	5	5,1	0,7	9,5
TOTAL	98			
n= Número de casos, %= Porcentaje, LI= Límite Inferior, LS= Límite Superior				

DISCUSIÓN

El VPH fue reconocido como principal factor asociado al desarrollo de cáncer en el cuello uterino, de ahí la necesidad de establecer programas de prevención que incluyan el tamizaje masivo en la población en riesgo como una herramienta de amplia cobertura, considerando la necesidad de establecer estrategias costo efectivas para la disminución de la prevalencia de cáncer cervical.(9). De acuerdo a múltiples estudios internacionales, las mujeres entre 30 y 65 años son el blanco de aplicación de los algoritmos de prevención de cáncer de cuello uterino utilizando la detección molecular de la infección de VPH de alto riesgo. El evento de capacitación inicial del Programa estableció esta necesidad y el compromiso de todos los participantes de cumplir con los lineamientos planteados en el algoritmo de evaluación y seguimiento de las mujeres que acuden a la consulta ginecológica de rutina.(27-28). Múltiples estrategias se han desarrollado para la identificación y seguimiento de la infección viral y su interpretación debe ser entendida como un indicador del riesgo de que la paciente pueda o no presentar lesiones en el epitelio cervical que predispongan al desarrollo de malignidad.

Entre las técnicas más reconocidas están la hibridación in situ y la qPCR siendo esta última una estrategia de mayor sensibilidad por la amplificación y consecuente incremento del número de moléculas blanco del virus que son detectadas.

La prevalencia de VPH de alto riesgo reportada fue de 11,9% (intervalo de confianza 95% 11,3 -12,5) en mujeres con una edad promedio de 43,7 ± 9,5 años, datos similares a los reportados en otros estudios de la región.(21-25)

Los reportes de VPH de otros genotipos de alto riesgo fueron los más frecuentes con una prevalencia de 10,1% (intervalo de confianza 95% 9,5-10,6). El 2,1% (intervalo de confianza 95% 1,8-2,4) de los casos positivos correspondieron a VPH-16, lo que demuestra la importancia del tamizaje dado que la persistencia de la infección causada por este genotipo por si solo está asociado con el desarrollo del 99% de los casos de cáncer cervical.(21-24).

La misma consideración debe manifestarse en los casos en los que la infección por VPH-16 es concomitante con otros VPH de alto riesgo (n=63/98; 64,2% (intervalo de confianza 95% 54,2 – 74,2)), sin dejar de lado que VPH-18 es también un factor fuertemente asociado a los cambios citológicos malignos en el epitelio cervical.(2,16,17,24)

El grupo etéreo marcó claras diferencias en la prevalencia general de la infección por VPH de alto riesgo, siendo más alta en las mujeres menores a 30 años. Estos datos son similares a los reportados por otros estudios en el país y la región.(5-8,29). Es importante destacar, que las diferencias en prevalencia de infección por otros genotipos virales de alto riesgo oncogénico se mantuvieron al comparar los grupos de edad, lo que no se evidencia con la prevalencia de infección por VPH 16 y VPH 18. Esta característica podría explicarse en la mayor probabilidad de exposición a la infección que tienen las mujeres menores a 30 años, lo que da lugar al incremento de genotipos virales circulantes, pero que no persisten en el tiempo y que pueden ser eliminados por múltiples factores de la paciente y del ambiente.(29). Sin embargo cabe recalcar que VPH16 y VPH18 son genotipos caracterizados por la gran capacidad de causar infecciones persistentes y cuya consecuencia es el desarrollo de malignidad en el cuello uterino.(4,7).

El análisis de datos demostró también una relación entre la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo y la región de procedencia de las muestras analizadas, lo que establecería la necesidad de una evaluación más profunda de los factores que probablemente influyan en el incremento de la infección y el riesgo de padecer de cáncer de cuello de útero de la población.

Considerando que este programa cubre únicamente a las mujeres afiliadas al IESS, los datos reportados pueden ser un reflejo del comportamiento real de la infección en la población general, para lo cual se debería tomar en cuenta características demográficas y antropológicas como son el nivel socio-económico, estabilidad y ocupación laboral, nivel de instrucción, etc. La relación de la frecuencia de infección y la distribución geográfica se mantuvo al analizar la infección causada por otros genotipos de VPH de alto riesgo, mientras que para la infección causada por VPH16 y VPH18 no hay una relación aparente con la región de procedencia de las muestras.

Las pacientes con resultados positivos, fueron enviadas a la consulta ginecológica para su posterior valoración. La detección molecular de VPH de alto riesgo contempló el seguimiento con análisis citológico en aquellas muestras con reportes positivos, los mismos que fueron remitidos a la consulta del médico ginecólogo para su valoración y seguimiento, disminuyendo el número de consultas requeridas para el seguimiento de las pacientes con alta probabilidad de desarrollar una neoplasia.

CONCLUSIONES

- Se detectó una prevalencia de infección VPH de alto riesgo del 11,9% (intervalo de confianza 95% 11,3 -12,5) en mujeres con una edad promedio de 43,7 ± 9,5 años.
- Se estableció una mayor frecuencia de infección de otros genotipos virales de alto riesgo oncogénico diferentes de VPH 16 y VPH 18; correspondiente al 10,1% (intervalo de confianza 95% 9,5-10,6).
- Los resultados demostraron que la infección es más frecuente en las mujeres menores a 30 años y en aquellas pacientes cuyo origen fue la región de Cayambe, El Ángel y San Gabriel.
- Este estudio abre un importante camino para el programa de detección masivo de cáncer de cérvix en el país y es un aporte significativo de la Seguridad Social en la prevención del cáncer. Por otro lado, se demostró la factibilidad de la implementación del programa con la utilización de instrumentos automatizados que garantizan reportes de resultados fiables con alta sensibilidad y especificidad.

- La disponibilidad tecnológica y operativa con la que cuenta el Hospital Carlos Andrade Marín en el Servicio de Patología, fue otro de los factores que se consideraron como ventaja en la implementación del Programa dado que se garantizó la fidelidad de los resultados en base a técnicas automatizadas sensibles y específicas.

AGRADECIMIENTO

A la Licenciada Daniela Rivadeneira Calvache, por la colaboración en la elaboración de este documento y del proceso en general.

A la Doctora Elba Salazar por el apoyo en el desarrollo del proyecto y en la implementación del área de Patología Molecular del Hospital Carlos Andrade Marín.

Al profesional Doctor Galo Sánchez colaborador de la Dirección Médica del Seguro Individual y Familiar.

A todos los médicos colaboradores de los Centros de Atención Ambulatoria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barreto C, Martins D, de Lima Filho J, Magalhães V. Detection of Human Papillomavirus in biopsies of patients with cervical cancer, and its association with prognosis. *Arch Gynecol Obstet*, 2013; 288(3):643-8
- Tolga G, Dilek U, Murat U, et al. Coexisting anal human Papillomavirus infection in heterosexual women with cervical HPV infection. *Arch Gynecol Obstet*, 2013; 288(3):667-672
- Shuyu L, Wei L, Yukuan F, et al. The feasibilities of Tru Screen for primary cervical cancer screening: a self –controlled study. *Arch Gynecol Obstet*, 2013; 288(1):113-118
- Mohammadreza, H, Tahereh, G, Alireza, R, et al. Prevalence and type distribution of high risk human papillomavirus in patients with cervical cancer: a population-based study. *Inf Agents Cancer*, 2013; 8:20
- Duggan C, Coronado G, Martinez J, et al. Cervical cancer screening and adherence to follow-up among Hispanic women study protocol: a randomized controlled trial to increase the uptake of cervical cancer screening in Hispanic women. *BCM Cancer*, 2012; 12:170
- Marques de Almeida F, de Oliveira JC, Martins E, et al. Monitoring the profile of cervical cancer in a developing city. *BMC Public Health*, 2013; 13:563
- Chocontá-Piraquive L, Alvis-Guzman N, De la Hoz-Restrepo F. How protective is cervical cancer screening against cervical cancer mortality in developing countries? The Colombian case. *Health Services Research*, 2010; 10:270
- Shih-Yung S, Jing-Yang H, Chien-Chang H, Yung-Po L. Evidence for cervical cancer mortality with screening program in Taiwan, 1981–2010: age-period-cohort model. *BCM Public Health*, 2013; 13:13
- Julinawati S, Cawley D, Domegan C, Brenner M, Rowan J. A review of the perceived barriers within the health belief model on pap smear screening as a cervical cancer prevention measure. *Journal of Asian scientific research*, 2013; 3(6):677-692
- Khaliq SA, Shyum SB, Fatima A. Human Papillomavirus (HPV) induced cancers and prevention by immunization. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012;4:763-72
- Gravitt Patti E. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*, 2011; 121(12):4593-9
- Li Z, Austin RM, Guo M, Zhao C. Screening test results associated with cancer diagnoses in 287 women with cervical squamous cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2012; 136(12):1533-40
- McKeever A. Cervical cancer risk among college-age women: a review of the literature. *J Gynecol Oncol Nursing*, 2010
- Giambi C, Donati S, Carozzi F, et al. A cross-sectional study to estimate high-risk human papillomavirus prevalence and type distribution in Italian women aged 18-26 years. *BMC Inf Dis*, 2013; 13:74-77
- Abreu A, Souza R, Gimenes F, Consolaro M, Abreu A, et al. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology J*, 2012; 9:262
- Stoler M, Wright TJr, Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol*, 2011; 135(3):468-75
- Cox J, Castle P, Behrens C, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 208(3):184e1-184e11
- Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103:1-16
- Preisler S, Rebolj M, Untermann A, et al. Prevalence of human papillomavirus in 5 072 consecutive cervical Sure Path samples evaluated with the Roche cobas HPV real-time PCR assay. *PLoS One*, 2013; 8(3):e59765
- Gage J, Schiffman M, Solomon D, et al. Risk of Precancer Determined by HPV Genotype Combinations in Women with Minor Cytologic Abnormalities. *Cancer Epid Biomark*, 2013; 22(6):1095-101
- Lindemann M, Dominguez M, De Antonio J, et al. Analytical comparison of the cobas HPV Test with Hybrid Capture 2 for the detection of high-risk HPV genotypes. *J Mol Diagn*, 2012; 14(1):65-70
- Ferreccio C, Barriga M, Lagos M, et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. *Int J Cancer*, 2013; 132(4):916-23
- Ogilvie G, van Niekerk D, Krajden M, et al. A randomized controlled trial of human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial desing and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer*, 2010; 10:111
- Sherri N, Sheinfeld G, Beth A, Pekins R. The human papillomavirus (HPV) vaccine and cervical cancer: Uptake and next steps. *Advances Ther*, 2011; 28(8):615-639
- Smith J, Brewer N, Saslow D, et al. Recommendations for a national agenda to substantially reduce cervicalcancer. *Cancer causes & control*, 2013; 24(8):1583-93
- Brown C, Leon M, Muñoz K, et al. Human Papillomavirus infection and its association with cervical dysplasia in Ecuadorian women attending a private cancer screening clinic. *Braz Jf Med Biol Res*, 2009; 42(7):629-36
- Stewart L, Einstein M, Huh W, et al. 2012 update consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. *ASCCP Guidelines Update*, 2013
- Saslow D, Solomon D, Lawson H, et al. American cancer society, American Society for colposcopy and Cervical pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*, 2012; 137(4):516-42
- Loayza M, Vargas P, Narváez L. Genotipificación de HPV en población no seleccionada. Quito- Ecuador. NETLAB S.A., 2010