



Detección de virus del papiloma humano en muestras de hisopados vaginales por autotoma

Luis Narváez,* Fernanda Loayza,* Marcelo Narváez,‡ Ximena Vega,‡ Paulina Vargas,* Klever Sáenz*,§

Palabras clave:
 Papiloma virus humano, autotoma, PCR.

Key words:
Papillomavirus infection, self-collected vaginal swabs, PCR.

* Net-Lab, S.A. Quito, Ecuador.

‡ Hospital Ginecobstétrico Isidro Ayora, Quito, Ecuador.

§ Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

Correspondencia:
 Dr. Luis Narváez
 Laboratorio Net-Lab, S.A.
 Calle A N31-145 y Av. Mariana de Jesús, Quito, Ecuador, EC170102.
 Telefax: 00593-2-2920911 (ext. 350)
 E-mail: luis.narvaez@netlab.com.ec

Recibido:
 01/12/2014
 Aceptado:
 08/01/2015

RESUMEN

Se evaluó una estrategia alternativa de tamizaje utilizando la autotoma de hisopado vaginal frente al cepillado cervical tomado por especialistas para el diagnóstico molecular de la infección por virus del papiloma humano (VPH). Se realizó un ensayo clínico no controlado en autotomas y cepillados cervicales de 90 mujeres que asistieron a consulta en el Hospital Ginecobstétrico Isidro Ayora (Quito, Ecuador). Cada paciente completó un formulario de información clínica, demográfica y de comportamiento sexual. Fueron capacitadas para la autotoma y, posteriormente, se obtuvieron muestras de cepillado cervical para detección de infección viral (Amplicor®-Roche Diagnostics). La edad promedio fue de 37.14 ± 8.07 años. La prevalencia general de infección por VPH fue de 24.44% ($IC_{95\%}$ 15.6-33.3%) en muestras de cepillado endocervical y de 27.78% ($IC_{95\%}$ 18.5-37.0%) en muestras de autotoma ($p > 0.05$). La sensibilidad en autotoma fue de 90.9%, con una especificidad de 93%, con razones de verosimilitud positiva de 12.8 y negativa de 0.1, con una concordancia total entre los resultados de 92% ($\kappa = 0.799$). Se concluye que el hisopado vaginal obtenido por autotoma es una alternativa válida para facilitar el acceso y adherencia de las pacientes a realizarse estudios de biología molecular como prueba primaria de búsqueda de infección por papilomavirus de alto riesgo.

ABSTRACT

An alternative screening strategy using self-collected vaginal swabs was evaluated and compared with conventional physician-collected cervical samples for molecular diagnosis of infection with human papillomavirus. An uncontrolled clinical trial was performed in self- and physician-collected samples from 90 women that were attending the Isidro Ayora Gynec-obstetric Hospital (Quito, Ecuador). Each patient completed a form of demographic, clinical and sexual behavior information. Then patients were trained for self-collection of a vaginal swab, and subsequently, physicians collected conventional cervical samples for detection of viral infection (Amplicor®-Roche Diagnostics). The mean age was 37.14 ± 8.07 years. The overall prevalence of viral infection in cervical samples was 24.44% ($CI_{95\%}$ 15.6-33.3%) and 27.78% ($CI_{95\%}$ 18.5-37.0%) in self-collected swabs ($p > 0.05$). Sensitivity of self-collected samples was 90.9%, with a specificity of 93%, the positive and negative likelihood ratio was 12.8 and 0.1 respectively, with a total agreement of 92% ($\kappa = 0.799$) between results. In conclusion, self-sampled vaginal swabs collected by patients are a valid alternative to facilitate the access and compliance of patients to perform studies of molecular biology as a primary test for the screening of high-risk papillomavirus infection.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento generado después de cinco décadas de investigación ha llevado a establecer que casi todos los casos de carcinoma de cuello uterino se asocian a una infección por papilomavirus humano (VPH).¹⁻⁴ Existe una clara evidencia de la relación de esta infección y el cáncer con algunos genotipos que, en ocasiones, provocan infección persistente, desencadenando lesiones inicialmente intraepiteliales y posteriormente, neoplasias invasivas y metastásicas.^{5,6}

Los estudios epidemiológicos describen ampliamente la alta frecuencia de las infecciones por papilomavirus en mujeres. Se puede

establecer que 8 de cada 10 mujeres tienen o tuvieron en un momento de su vida una infección por VPH.⁷ Estas infecciones empiezan con la actividad sexual y tienen mayor prevalencia entre los 20 y 25 años.⁸ La mayor parte de estas infecciones se resuelve sin intervención médica dentro de los dos años posteriores al contagio⁷ y sólo unos pocos casos persisten, desencadenando el riesgo de desarrollo de un carcinoma; los estudios también demuestran que existen genotipos denominados «de alto riesgo» (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), que son los que conllevan infecciones persistentes. En cambio, otros, denominados «de bajo riesgo» tienden a autolimitarse.⁹⁻¹¹

El carcinoma de cuello uterino es aún una de las neoplasias más frecuentes en los países en vías de desarrollo debido al pobre impacto de los programas de detección oportuna de cáncer (DOC). Múltiples variables afectan la calidad de este impacto; se describe, principalmente, la insuficiente infraestructura humana e instrumental y la baja adhesión a estos programas, a diferencia de los países del primer mundo, en donde los recursos mencionados han logrado con éxito reducciones significativas de la prevalencia de carcinoma.^{7-9,12-14} Dentro de los factores que conllevan a la pobre adherencia a los programas de DOC está el factor cultural y el nivel educativo de las personas objetivo, quienes, a pesar de acudir a unidades de salud, no se realizan una prueba de PAP.^{9,12,14}

Visualizando las perspectivas de cambio en los algoritmos de los programas de DOC, se prevé incorporar pruebas moleculares en el diagnóstico o tamizaje primario de las infecciones por papilomavirus, y dada la gran sensibilidad de los métodos de PCR, es necesario facilitar el acceso a programas masivos.¹⁵

El obtener una muestra tomada por la propia paciente en el domicilio o en el centro sanitario podría mejorar notablemente el número de casos diagnosticados precozmente.¹⁶ El presente es un estudio piloto para establecer la sensibilidad y especificidad de una muestra con autotoma de frente a una muestra tomada por un médico ginecólogo, con la finalidad de validar su uso en programas de tamizaje de infección por VPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico no controlado para valoración de pruebas diagnósticas en 90 mujeres que asistieron a consulta ginecológica en el Hospital Ginecobstétrico Isidro Ayora en Quito, Ecuador desde el mes de julio de 2009 a enero de 2010. Se incluyeron pacientes previo consentimiento informado (Helsinki II). Las participantes respondieron a un cuestionario de datos demográficos, clínicos, ginecobstétricos y de comportamiento sexual; además, fueron capacitadas en la autotoma de muestra de exudado vaginal utilizando un par de hisopos plásticos estériles de dacrón (REMEL, Inc.), que fueron colocados en un medio de transporte M4RT® del sistema MicroTest™ (REMEL, Inc.) para su conservación y traslado al laboratorio.

Una vez realizada la autotoma, las pacientes fueron evaluadas por un médico especialista, quien reportó los hallazgos clínicos observables, como la presencia de secreción, lesiones o tumoraciones, con posterior toma de muestra de cepillado cervical (CytoBrush®), la cual se colocó en medio de transporte y almacenamiento comercial (PreservCyt). Las muestras fueron transportadas

al laboratorio Net-Lab, SA, donde se conservaron entre 2 y 8 °C hasta su procesamiento, observando las recomendaciones de estabilidad del fabricante. Para la detección de infección por VPH de alto riesgo (VPH-AR), se realizó en ambos tipos de muestra una prueba de PCR, Amplicor HPV® (Roche Diagnostics).

Para el análisis estadístico, se agruparon los datos de los resultados de la detección de infección por VPH de alto riesgo como «positivos» o «negativos», según fuera el caso.

Los resultados de citologías cervicales previas fueron reportados como positivos o negativos para lesión intraepitelial, considerando como positivos a todos aquéllos con reporte de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, así como aquéllos reportados como NIC I, NIC II y NIC III.

Los parámetros de conducta sexual como la edad de inicio de actividad sexual, el número de parejas sexuales y la posibilidad de que la pareja actual de las participantes tuviera otra compañera sexual también fueron dicotomizados como factores asociados o no al riesgo de infección por VPH. Para el análisis se utilizó SPSS vs. 15.0. Para el análisis de concordancia, se empleó test Kappa de Cohen. Para el análisis inferencial, se usó χ^2 y t de diferencia de proporciones, aceptando como válido un nivel de significación de 95% ($\alpha = 0.05$). La prevalencia de infección por VPH se expresa en porcentaje, acompañado de su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 90 mujeres, con una edad promedio de 37.14 ± 8.07 años (rango: 19-52 años) y una edad promedio al primer contacto sexual de 18.42 ± 3.69 años (rango: 13-29 años) (figura 1).

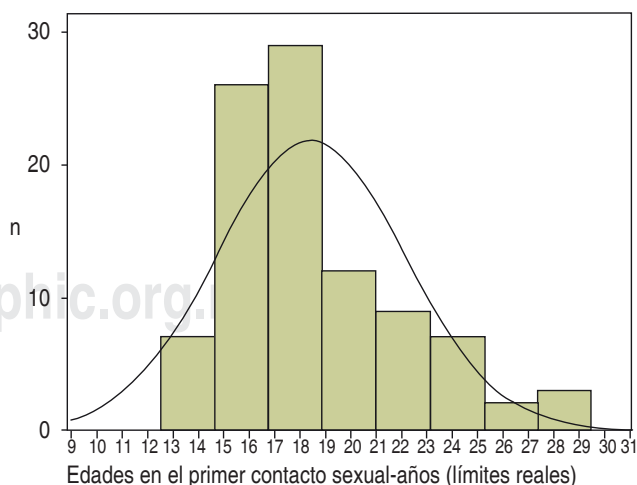
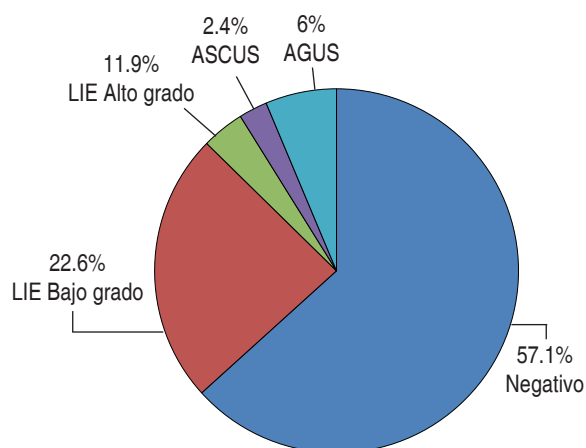


Figura 1. Distribución de edades del primer contacto sexual.

Cuadro I. Síntomas clínicos y hallazgos colposcópicos. Muestra general.

Síntomas clínicos	n (%)*
• Secreción vaginal	51 (53.7)
• Picazón	40 (42.1)
• Ardor	30 (31.6)
• Ardor al orinar	30 (31.6)
• Mal olor	26 (27.4)
Hallazgos colposcópicos	n (%)*
• Lesiones acetoblancas	41 (43.6)
• Laceraciones	11 (12.0)
• Condilomas	4 (4.4)
• Tumoraciones	4 (4.3)

* La sumatoria supera al 100% por cuanto las pacientes mostraron más de un síntoma concomitante.

**Figura 2.** Hallazgos de citologías cervicovaginales (Bethesda).**Cuadro II.** Prevalencia de VPH de alto riesgo desagregado de acuerdo con los reportes de citología cervical (Bethesda).

Citología cervicovaginal (Bethesda)	Prevalencia % (IC _{95%})
• Negativo (n = 48)	16.6 (6.1-27.1)
• LIE bajo grado (n = 19)	36.8 (Nc)
• LIE alto grado (n = 10)	50 (Nc)
• ASCUS (n = 2)	0
• AGUS (n = 5)	20 (Nc)
Nc = No calculable.	

En cuanto al número de parejas sexuales, la mediana para la muestra general fue de 2 (rango: 1-8).

Al momento de la toma, la sintomatología referida con mayor frecuencia fue la secreción vaginal (53.7%), en tanto que al examen físico y colposcópico, predominó la presencia de lesiones acetoblancas (43.6%) (*cuadro I*).

Del total de pacientes estudiadas, 93.3% (n = 84) se realizaron una citología cervicovaginal en los cuatro meses previos al estudio, siendo catalogadas como negativas en 57.1% (*figura 2*). Además, se refirió sospecha citológica de VPH en 8.3% de los casos (n = 7).

La prevalencia de VPH de alto riesgo en las muestras de citología cervicovaginal de toma clínica fue de 24.44% (IC_{95%} 15.6-33.3%), en tanto que la prevalencia en muestras de autotoma fue de 27.78% (IC_{95%} 18.5-37.0%) (p > 0.05).

Las prevalencias halladas de infección por VPH, desagregadas por el resultado reportado de la última citología cervicovaginal, se describen en el *cuadro II*.

Las prevalencias halladas de VPH-AR, desagregadas por algunos factores de riesgo estudiados, así como su nivel de correlación, se muestran en el *cuadro III*, observándose una prevalencia significativamente mayor en mujeres analfabetas.

El grado de concordancia (acuerdos positivos y negativos) encontrada para la detección de VPH de alto riesgo entre la toma clínica y la autotoma fue de 92% (κ = 0.799) (*cuadro IV*).

Sobre esta base, y considerando como la muestra de referencia el cepillado de toma clínica, se evaluó el desempeño de la muestra obtenida por autotoma para diagnóstico de VPH-AR, obteniéndose una sensibilidad de 90.9%, una especificidad de 92.6%, con valores predictivos positivo y negativo de 80 y 96.9%, respectivamente, resultando en una razón de verosimilitud positiva del 12.2 y una razón de verosimilitud negativa de 0.10. Los indicadores de desempeño de la muestra de autotoma, desagregados por grado de instrucción, se muestran en el *cuadro V*.

DISCUSIÓN

Las anomalías en las células cervicales han sido detectadas oportunamente gracias a la aplicación de la citología cervical, disminuyendo la tasa de mortalidad de carcinoma de cuello uterino, sobre todo en países desarrollados.^{12,13,17} En los países en vías de desarrollo, estos programas tienen una cobertura limitada por las barreras culturales y la falta de recursos, que impiden el acceso de las mujeres a realizarse el examen.^{14,18}

Cuadro III. Prevalencia de VPH de alto riesgo desagregado por factores de riesgo estudiados.

Factores de riesgo	Prevalencia (%)	IC _{95%}	p*	C contingencia
Nivel de instrucción				
• Analfabeta (n = 30)	40.0	22.4 - 57.5	< 0.05	0.248
• Alfabeto (n = 60)	16.7	7.2 - 26.0		
Parejas sexuales				
• Sólo una (n = 54)	25.0	24.3 - 25.7	> 0.05	0.011
• Más de una (n = 36)	24.1	13.4 - 36.5		
Otras parejas de su pareja actual				
• No (n = 67)	21.7	11.8 - 31.6	> 0.05	0.037
• Sí (n = 23)	25.4	7.6 - 43.2		
Edad de primer contacto sexual				
• Menor a 18 años (n = 58)	25.9	14.6 - 37.2	> 0.05	0.044
• Mayor a 18 años (n = 32)	21.9	7.5 - 36.2		

* t de diferencia de proporciones.

Cuadro IV. Concordancia para la detección de VPH. Toma clínica versus autotoma. Amplicor PCR-Roche®.

Autotoma	Toma clínica n (%)		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	20 (80)	5 (20)	25
Negativo	2 (3.1)	63 (96.9)	65

 $\chi^2 = 57.8$ (p < 0.05) – $\kappa = 0.799$

La población de estudio fueron mujeres referidas de una consulta previa realizada en promedio cuatro meses antes de la colposcopia, asumiendo que esta muestra tendría mayor probabilidad de encontrar casos de infección

por VPH. La prevalencia de infección por VPH de alto riesgo encontrada en este grupo fue de 24.44% (IC_{95%} 15.6-33.3%), lo que afirma lo esperado, por cuanto en estudios en población general, la prevalencia encontrada fue de 14.60% usando la misma herramienta diagnóstica.¹⁴

Se encontró 16.6% de prevalencia para VPH-AR en las mujeres con citología cervicovaginal normal, dato mayor al publicado por otros autores; esto, probablemente, se debe al tipo de población usada, por cuanto se trató de mujeres ya referidas a estudio colposcópico.^{14,19}

Analizando la concordancia entre la detección de VPH en muestras cervicales tomadas por los especialistas y muestras de hisopados vaginal tomadas por las pacientes, ésta fue de 92%, dato similar al 94% reportado en otras series; esta elevada concordancia contradice lo dicho por algunas investigaciones que mencionan que las autotomas no siempre son una buena representación de la

Cuadro V. Indicadores de desempeño de muestra de autotoma por grado de instrucción. Toma clínica versus autotoma. Amplicor PCR-Roche®.

Instrucción	Indicadores					
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RVP	RVN
Alfabeto (n = 60)	90	92	69.2	97.9	11.2	0.11
Analfabeto (n = 30)	91.7	94.4	91.7	94.4	16.4	0.08
Total (n = 90)	90.9	92.6	80.0	96.9	12.2	0.10

VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, RVP = razón de verosimilitud positiva, RVN = razón de verosimilitud negativa.

infección cervical.¹⁶ Si bien varias publicaciones refieren una menor sensibilidad de la autotoma, acompañada de una mayor cantidad de falsos positivos –asociada probablemente a la presencia de genotipos de VPH de bajo riesgo causantes de infección vaginal–, la sensibilidad encontrada (=91%) confirma la posibilidad de emplear esta metodología como prueba de tamizaje, con una tasa de falsos positivos encontrada de 7.3%; este hallazgo es superior al observado en otras publicaciones donde la sensibilidad oscila entre el 71.3 y 86.2%, lo que podría deberse a la metodología de diagnóstico molecular usada, así como a la calidad de toma asociada a la capacitación de las pacientes.^{12,13,20}

La alta concordancia y sensibilidad halladas para la autotoma permitiría ampliar la cobertura de los programas de detección oportuna de cáncer en la población más vulnerable y a la cual se tiene menos acceso, tal como lo muestran experiencias en otros países, en donde las coberturas se han incrementado hasta en 18%.¹⁶ La clave para su implementación es la capacitación adecuada de las pacientes. Las instrucciones de la toma de muestra fueron entendibles y claras para 98% de las pacientes en este estudio. El no lograr una adecuada sensibilización de la población a través de la capacitación puede conducir a tomas inadecuadas y, por ende, a subdiagnóstico, como lo evidencian otros autores.²⁰

Al analizar la prevalencia de infección por VPH desagregada por varios factores de riesgo, la prevalencia entre los casos de citología cervical reportados como LIE de alto grado y bajo grado, 23.8 y 33.3%, respectivamente, no mostraron diferencias significativas entre sí, siendo inferiores a los reportados en otros estudios donde las prevalencias superaron al 90%; esta diferencia se puede explicar en la interpretación diagnóstica de las citologías, que en este trabajo fueron estandarizadas a la escala de Bethesda, así como por la carga de subjetividad que tiene el análisis de la morfología celular, los potenciales defectos de coloración e, incluso, la calidad en la toma de muestra.^{12-14,18,21}

Respecto al número de parejas sexuales, se ha definido claramente en la literatura la asociación de riesgo existente entre el número de parejas sexuales y la probabilidad de infección por VPH; pese a esto, no se encontraron diferencias significativas al comparar la prevalencia de infección entre quienes refirieron una pareja sexual y aquellas que declararon múltiples parejas sexuales, probablemente debido a que el estudio se realizó en una población preseleccionada para colposcopia, a diferencia de los estudios epidemiológicos poblacionales, que trabajan sobre poblaciones generales;^{19,22} igualmente, no se pudieron establecer diferencias signi-

ficativas en la prevalencias de infección al desagregar a la población por edad de primer contacto sexual, lo que puede deberse nuevamente a un efecto de la muestra, puesto que la edad promedio de primer contacto sexual hallada fue de 18.42, que está por encima de la edad promedio de inicio de actividad sexual referida para la región, que está entre los 15-16 años.^{8,22,23}

Se destaca en este estudio la mayor prevalencia de infección por VPH encontrada en mujeres sin instrucción o que cursaron únicamente la primaria, hallazgo que resulta contradictorio, puesto que varias publicaciones señalan que no existe una asociación de riesgo entre la carencia de educación y la prevalencia de VPH. Sin embargo, debe considerarse siempre la posibilidad de que la instrucción puede jugar un rol incrementando la probabilidad de prácticas sexuales no seguras asociadas a la transmisión de VPH.²⁴

En definitiva, la detección de VPH de alto riesgo y la evaluación citológica de cérvix son estrategias primarias de evaluación de riesgo de desarrollo posterior de cáncer cervical. Esta combinación establece, en la mayoría de los casos, una fuerte asociación entre la presencia de lesión intraepitelial de alto o bajo grado y la infección por VPH, sobre todo en países con infraestructura y recurso humano entrenado. Sin embargo, la poca adherencia de las pacientes a realizarse un examen citológico y el costo de los análisis moleculares de detección de VPH son factores que impiden un control preventivo adecuado.

Facilitar la toma de muestra en las pacientes para el análisis molecular podría ser una estrategia útil que facilite la aceptación de las pacientes a realizarse la prueba. Los hisopados vaginales tomados por las pacientes demostraron en 92% resultados concordantes con los de muestras de cepillado cervical. La mayoría de las incongruencias (5/7) correspondieron a resultados positivos en las muestras de hisopados, que pueden explicarse en una probable infección por VPH de bajo riesgo en el canal vaginal. Estos resultados demuestran que la detección de VPH-AR mediante la técnica de PCR utilizada en muestras de hisopados vaginales es clínicamente útil para el diagnóstico de la presencia de la infección.

Los inconvenientes del análisis citológico plantean el requerimiento de estrategias alternativas de tamizaje de primera línea que incluyan la posibilidad de realizar pruebas moleculares para detectar la infección por VPH, considerando la asociación que existe entre la infección y el desarrollo de cáncer. La autotoma es, por tanto, una alternativa que evita la utilización de espejos vaginales y la visita al especialista y se

considera como una opción aplicable de tamizaje en áreas geográficas remotas donde el acceso a una buena infraestructura de centros de atención primaria es limitado.

REFERENCIAS

- Castellasagué X, Lloengas S, Bosh F. Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cuello de útero. Nuevas opciones preventivas. En: Carreras R, Xercavins J, Checa M. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero. España, Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1991. pp. 1-26.
- Tabora N, Bakkers J, Quint W, Massuger L, Matute J, Melchers W et al. Human papillomavirus infection in Honduran women with normal cytology. *Cancer Causes Control*. 2009; 20: 1663-1670.
- Wong AK, Chan RC, Nichols WS, Bose S. Human papillomavirus (VPH) in atypical squamous cervical cytology: the invaders VPH test as a new screening assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008; 46 (3): 869-875.
- Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007; 177 (5): 469-479.
- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98 (5): 303-315.
- Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17 (11): 3033-3042.
- Jain N, Irwin K, Montano D, Kasprzyk D, Carlin L, Freeman C et al. Family physicians' knowledge of genital human papillomavirus (VPH) infection and VPH-related conditions, United States. *Fam Med*. 2006; 38 (7): 483-489.
- Dunne E, Unger E, Sternberg M. Prevalence of VPH infection among females in the United States. *JAMA*. 2007; 297 (8): 813-819.
- García-Sierra N, Marto E, Castellá E, Llatjo's M, Tarrats A, Bascuñana E et al. Evaluation of array-based method for human papillomavirus detection and genotyping in comparison with conventional methods used in cervical cancer screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009; 47 (7): 2165-2169.
- Ortiz M, Torres M, Muñoz L, Fernández-García E, Canals J, Cabornero A et al. Oncogenic human papillomavirus (VPH) type distribution and VPH type 16 E6 variants in two Spanish population groups with different levels of VPH infection risk. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44 (4): 1428-1434.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla PP, Del Mistro A et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (3): 249-257.
- Agurto I, Sandoval J, De la Rosa M, Guardado ME. Improving cervical cancer prevention in a developing country. *International Journal for Quality in Health Care*. 2006; 18 (2): 81-86.
- Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Löhrincz A, Hernández M et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos VPH study. *Salud Pública Méx*. 2003; 45 (suppl. 3): S388-S398.
- Brown CR, Leon ML, Muñoz K, Fagioni A, Amador LG, Frain B et al. Human papillomavirus infection and its association with cervical dysplasia in Ecuadorian women attending a private cancer screening clinic. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009; 42: 629-636.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Efficacy of VPH DNA testing with cytology triage and/or repeat VPH DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101 (2): 88-99.
- Pavani S, Proma P, Haripriya V, Gayatri R, Vidyadhar D, Vijayaraghavan K et al. Suitability of self-collected vaginal samples for cervical cancer screening in periurban villages in Andhra Pradesh, India. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (5): 1373-1378.
- Wright T, Thomas-Cox J, Stewart-Massad S. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002; 287 (16): 2120-2129.
- Safaeian M, Solomon D. Cervical cancer prevention-cervical screening: science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007; 34 (4): 739-ix.
- Molano M, Posso H, Weiderpass E, Van den Brule AJC, Ronderos M, Franceschi S et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *British Journal of Cancer*. 2002; 87: 324-333.
- Bhatla N, Dar L, Patro AR, Kumar P, Kriplani A, Gulati A et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiol*. 2009; 33: 446-450.
- Moy LM, Zhao FH, Li LY, Ma JF, Zhang QM, Chen F et al. Human papillomavirus testing and cervical cytology in primary screening for cervical cancer among women in rural China: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *Int J Cancer*. 2010; 127 (3): 646-656.
- Rivera ZR, Aguilera TJ, Larraín HA. Epidemiología del virus papiloma humano (HPV). *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002; 67 (6): 501-506.
- Shutt-Ainne J, Maddelano M. Salud sexual y desarrollo de adolescentes en las Américas. Implicaciones en programas y políticas. Washington: Ed. OPS, Asdi, NORAD; 2003.
- Franceschi S, Plummer M, Clifford G, Sanjose S, Bosch X, Herrero R et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *British Journal of Cancer*. 2009; 101: 865-870.

www.medigraphic.org.mx