



Nuevas directrices en la detección oportuna del cáncer cervicouterino

RESUMEN

Los programas de detección oportuna del cáncer han logrado disminuir, con éxito, la incidencia y la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino. Desde hace más de una década se ha recomendado la prueba del virus del papiloma humano como parte de estos programas; sin embargo, actualmente no se recomienda la prueba de Papanicolaou a las mujeres menores de 21 años, ni a las que se efectuó histerectomía total por enfermedad benigna, no relacionada con lesiones precursoras de cáncer cervicouterino o problemas oncológicos. Esto debido a que la mayor parte de las anomalías observadas en adolescentes remiten espontáneamente, y las pruebas de tamizaje citológico para este grupo de edad provocan ansiedad innecesaria, pruebas adicionales y, por lo tanto, mayor costo. Además, existe poca evidencia que demuestre que la citología es útil en mujeres después de la histerectomía, pues no se ha comprobado que ésta mejore los resultados. Al igual que en mujeres mayores de 65 años que participan adecuadamente en programas de detección, que no es necesario continuarlos, y una vez suspendidos no se vuelven a iniciar por ninguna causa. Los programas de tamizaje sólo serán diferentes en poblaciones especiales con mayor riesgo, donde son necesarias pruebas o métodos alternativos más frecuentes.

Palabras clave: citología, Papanicolaou, cáncer cervicouterino, vacunas, tamizaje, prevención.

New guidelines in regard to cervical cancer screening

ABSTRACT

Cancer screening programs have been successful in reducing the incidence and mortality due to cervical cancer. For more than a decade, the human papillomavirus test has been recommended as part of these programs, however, Pap tests is not currently recommended for women <21 years of age or in those with total hysterectomy for benign disease, unrelated to cancer or precursor lesions of malignant diseases. This is because most of the anomalies observed in adolescents regress spontaneously, and cytological screening tests for this age group cause unnecessary anxiety, additional testing and, therefore, a higher cost. Moreover, there is little evidence that cytology is useful in women after hysterectomy, finding that outcomes are not improved. In women >65 years of age who participated adequately in screening programs, continuing with these screening programs is not needed. Screening programs will be different in special populations at greatest risk where tests are frequently needed or use of alternative methods.

Key words: Cytology, Papanicolaou, cervical cancer screening, vaccine, prevention.

Víctor Manuel Vargas-Hernández¹
Gustavo Acosta-Altamirano¹
Mario Adán Moreno-Eutimio²
Víctor Manuel Vargas-Aguilar¹

¹ Dirección de Investigación.

² Laboratorio de Inmunobiología, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México DF.

Recibido: 6 de junio 2013

Aceptado: 2 de septiembre 2013

Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández
Insurgentes Sur 605-1403
03810 México DF, México
Tel.: 55 74 66 47
vvargashernandez@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

El cáncer cervicouterino tiene gran impacto en la vida de todas las mujeres; cada año se reportan en el mundo 493,000 nuevos casos, de los que 274,000 mujeres morirán por esta causa.¹ El 83% de estas muertes tiene lugar en países en vías de desarrollo, pues los programas de detección oportuna de cáncer no aplican de manera eficaz y eficiente, lo que conlleva a que la principal causa de muerte de las mujeres sea el cáncer.^{2,3}

Esta falta de programas efectivos es la razón principal de la gran incidencia de cáncer cervicouterino en estos países, puesto que las mujeres sólo acuden o buscan asistencia médica cuando tienen síntomas evidentes; es decir, cuando el cáncer cervicouterino ya está avanzado y es difícil de tratar.¹⁻³ No obstante, a pesar de estos obstáculos, el cáncer cervicouterino puede prevenirse a bajo costo.

La prevención del cáncer cervicouterino forma parte de las estrategias de salud pública para mejorar la salud de la mujer. Cuando no se detecta y se trata a tiempo, este tipo de cáncer es mortal. En países en desarrollo se reporta una tasa de mortalidad de 11.2 por cada 100,000 mujeres, que es tres veces mayor que en países desarrollados,⁴ con 40% de muertes, de las que de 80 a 90% ocurren en mujeres en edad reproductiva de 35 años de edad o mayores. Las lesiones intraepiteliales precancerosas progresan lentamente hasta que el cáncer cervicouterino se identifica en estadios avanzados, por esto la incidencia de esta enfermedad es baja en mujeres menores de 25 años de edad, y se incrementa alrededor de los 35 a 40 años de edad, llegando a su punto máximo a los 50 y 60 años.^{2,5}

Los programas de detección oportuna de cáncer han logrado disminuir con éxito la incidencia y la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino y, desde hace más de una década, se ha recomendado el uso conjunto de la prueba de ADN

del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo (VPH-ar) en estos programas.^{2,6-9}

Las pruebas de citología o de Papanicolaou de alta calidad, como tamizaje secundario en la detección del cáncer cervicouterino, han reducido notablemente la tasa de mortalidad de la variedad de células escamosas, que es el tipo más frecuente y constituye de 80 a 90% de todos los cánceres cervicales.¹⁰⁻¹² Esta reducción de la tasa de mortalidad es resultado de la detección de cáncer cervicouterino en etapas tempranas, cuando la tasa de supervivencia a cinco años es de 92%. Asimismo, la detección y tratamiento de lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino también disminuye la incidencia de este tipo de cáncer.^{13,14}

En la actualidad se considera que la infección persistente por VPH-ar es necesaria para el inicio del cáncer cervicouterino, al igual que las lesiones precancerosas, principalmente la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 3 (NIC-3), en donde se ha demostrado que 100% de estas lesiones son positivas a los VPH-ar¹⁵ y el genotipo de VPH-16 es el más cancerígeno, pues se identifica en 55 a 60% de todos los cánceres cervicales.¹⁵⁻¹⁷ Mientras que otro genotipo, el VPH-18 es el segundo genotipo más oncogénico, que se encuentra en 10 a 15% de los cánceres cervicales¹⁵⁻¹⁷ y otros 10 genotipos de VPH-ar causan de 25 a 35% de los cánceres cervicales restantes.

Los avances en la investigación de la relación del VPH-ar y el cáncer cervicouterino, los conocimientos de la epidemiología e historia natural de la infección persistente por VPH permiten mayor conocimiento de la carcinogénesis del cáncer cervicouterino. En relación con la infección por VPH-ar, su persistencia *versus* depuración y progresión de lesiones precancerosas a invasión^{2,9-19} permiten orientar las directrices de la detección y tratamiento de las lesiones precursoras y cáncer cervicouterino.²⁰



La infección del VPH genital se adquiere por vía sexual y contacto de la piel con piel infectada. Los picos de prevalencia de la infección por VPH se presentan, generalmente, a los dos años de iniciar la vida sexual,⁹ en donde 90% de las personas están infectadas. Sin embargo, las infecciones por VPH son transitorias, remiten y no se detectan en 1 ó 2 años.^{10,11} Sólo las mujeres con infecciones persistentes del VPH-ar están en mayor riesgo de tener lesiones precancerosas, sobre todo cuando la persistencia tiene más de 1 a 2 años se pronostica que será diagnosticada una NIC-3 o una lesión mayor en años posteriores.^{12,13} Si la NIC-3 se trata, la probabilidad de padecer cáncer cervicouterino es de 30% durante un periodo de 30 años y sólo 1% de las pacientes tratadas de NIC-3 se convertirá en cáncer cervicouterino.^{2,14}

Algunos de los objetivos fundamentales de los programas de detección oportuna de cáncer son la prevención y la disminución de la tasa de mortalidad y morbilidad. La prueba de citología o Papanicolau cervical ha tenido éxito en reducir la incidencia y la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino en países con programas de buena calidad de detección oportuna de cáncer.^{19,20}

Las pruebas con técnicas de biología molecular tienen gran utilidad clínica en la detección del ADN de los genotipos de VPH-ar. Estas pruebas de ADN de VPH-ar predicen mejor cuáles mujeres están en riesgo de iniciar una NIC-3 en 5 a 15 años, en comparación con el tamizaje basado en la citología.¹⁶⁻¹⁸ La incorporación de estas pruebas de ADN de VPH-ar como estrategia para la detección de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino, mejora el tratamiento e incrementa la duración entre los intervalos para la detección de estas afecciones, y disminuye el impacto psicosocial, comparado con la prueba de Papanicolau, porque cuando el resultado es anormal, se requieren visitas adicionales, procedimientos clínicos y terapéuticos de las lesiones que están destinadas a regresar espontáneamente.

Con independencia de los diferentes métodos de detección oportuna de cáncer, 50% del cáncer cervicouterino se diagnostica en pacientes que nunca se han realizado algún método de detección oportuna de cáncer, y 10% de éstos no han tenido un método de tamizaje en los últimos cinco años.^{21,22} Lo anterior sucede, principalmente, en mujeres de grupos marginados o regiones carentes de servicios médicos, con bajos recursos socio-económicos y diferencias raciales, donde las tasas anuales de incidencia de cáncer cervicouterino y la tasa de mortalidad son mayores que en la población en general. Aunque existan técnicas de biología molecular con programas de detección oportuna de cáncer, no habrá una repercusión sustancial en la tasa de mortalidad si sus alcances y beneficios no llegan a todos los sectores de la población.^{22,23}

El beneficio inmediato para la reducción en la incidencia y la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino radica en aumentar el acceso a los programas de detección oportuna de esta enfermedad, independientemente del método utilizado. Donde actualmente los programas son limitados, con la incorporación de la prueba de ADN de VPH-ar se tendrán mayores ventajas, debido a que en el tamizaje rutinario se proporcionará mayor seguridad a largo plazo, en comparación con solo la citología o Papanicolau. Cuando la prueba de ADN de VPH-ar es negativa, el intervalo para la toma de tamizaje se realizará con menor frecuencia.^{2,21,22}

Pruebas de detección oportuna de cáncer cervicouterino

El tamizaje secundario para la detección de lesiones precursoras o cáncer cervicouterino, basado en la citología o Papanicolau anual, ha cambiado, pues actualmente el manejo para prevención y detección oportuna se basa en la edad de la paciente y en las pruebas de ADN

del VPH-ar.^{2,21,22} La edad a la que se recomienda iniciar el tamizaje, basado en la citología o Papanicolau para la detección de lesiones precursoras o cáncer cervicouterino, es a los 21 años y no está recomendado antes de esta edad. Para las mujeres entre 21 y 29 años el tamizaje citológico de alta calidad o prueba de Papanicolau se realiza cada tres años y no se utiliza la prueba de ADN del VPH-ar para la detección de cáncer cervicouterino en este grupo de edad.

Los métodos de tamizaje preferidos para la detección oportuna de cáncer cervicouterino, en mujeres de 30 a 65 años de edad, son: la citología y la prueba de VPH-ar, que se realiza cada cinco años, pero también es aceptable la detección con Papanicolau cada tres años.^{2,21,22} El 100% de los cánceres cervicouterinos son de tipo escamoso y positivo a la prueba de VPH-ar; esta prueba tiene la ventaja de detectar tempranamente el adenocarcinoma cervical y sus lesiones precursoras, que son difíciles de detectar con la prueba de Papanicolau o citología, así como por hallazgos colposcópicos.²

Cuando la citología es anormal o positiva y la prueba del VPH-ar es negativa no es necesario efectuar otro estudio, pero el tamizaje de rutina será de acuerdo con la edad de la paciente. No obstante, si ambas pruebas son negativas (citología y VPH-ar) o si el resultado de la prueba de VPH-ar es positivo existen dos opciones:

1. Repetir la citología y la prueba de VPH-ar a los 12 meses, si alguna es positiva se envía a colposcopia, si ambas son negativas, se continúa realizando el tamizaje de rutina de acuerdo con la edad.

2. Realizar la prueba de VPH-ar inmediata para genotipos de VPH-16 solo o VPH-16/18. Si son positivas se recomienda enviar a colposcopia. Si ambas pruebas son negativas de VPH-16 y/o VPH-16/18, se realizan la citología y la prueba de VPH-ar en 12 meses y el tratamiento se basará

en los resultados de acuerdo con lo descrito en la primera opción.^{2,18,21,22}

No se requiere ningún método de detección oportuna de cáncer cervicouterino para mujeres mayores de 65 años que han tenido un tamizaje adecuado negativo previo y sin antecedentes de NIC-2 o una lesión mayor en los últimos 20 años. Una vez suspendido el tamizaje no debe restablecerse. Se define como el tamizaje citológico adecuado, previo al reporte de tres resultados negativos consecutivos o dos resultados de citología, además de una prueba de VPH-ar negativa consecutiva en los 10 años de haberlo interrumpido, con una prueba de VPH-ar negativa reciente en los cinco años de control.^{21,22}

El tamizaje de rutina debe continuarse durante 20 años, después de una NIC-2/3 o adenocarcinoma *in situ*, incluso si durante el control clínico el seguimiento de 20 años se extiende después de los 65 años de edad o en mujeres de cualquier edad que no hayan tenido antecedentes de NIC-2 o lesiones mayores. Sin embargo, el tamizaje citológico rutinario ya no es necesario en mujeres con histerectomía total.^{2,21,22}

Se recomienda no cambiar el tamizaje rutinario en mujeres vacunadas contra VPH, la razón fundamental es que las dos vacunas aprobadas son altamente eficaces en la prevención de la infección por VPH-16 y VPH-18, (dos de los genotipos de VPH-ar que causan el 70% de todos los cánceres de cuello uterino). La vacunación resulta efectiva en la prevención de NIC-2 y 3 en mujeres sin exposición previa a estos genotipos de VPH-ar, VPH-16 y VPH-18.

En poblaciones de mujeres vacunadas es posible que no tenga tanta importancia iniciar el tamizaje en la edad recomendada, sino iniciarlo en edades mayores por el riesgo futuro de padecer cáncer cervicouterino. No obstante, alrededor de 30% de los cánceres cervicouterinos continuará desarrollándose porque la primera generación



de vacunas cubre sólo genotipos VPH-16 y 18, además, las recomendaciones para su aplicación incluyen la vacunación en mujeres hasta los 26 años de edad, por lo que muchas se vacunan después de adquirir la infección por VPH.

Lo anterior ha llevado a que la cobertura de vacunación contra el VPH aún no haya alcanzado niveles comparables en todos los países, pues es necesario que se garantice mayor cobertura en niñas, adolescentes y mujeres en edad reproductiva.

En países desarrollados se reporta que 32% de las niñas y mujeres en edad reproductiva han recibido tres dosis de la vacuna y la vacunación contra el VPH, que no necesariamente está dirigida a niñas o mujeres jóvenes antes del inicio de la vida sexual.^{2,21-23} Además de las diferencias geográficas y socioeconómicas necesarias para su cobertura, no existen datos que apoyen la modificación de los intervalos en los programas de tamizaje en el momento en que las mujeres han sido vacunadas.^{2,18,21,24-26}

Las nuevas directrices que deben implantarse en los programas de detección oportuna de cáncer para la prevención del cáncer cervicouterino son: iniciar la primera toma de citología a los 21 años, sin importar su vida sexual previa; realizar la citología cada tres años, a partir de los 21 años de edad hasta llegar a los 29 años. En este periodo no realizar ninguna prueba de ADN del VPH-ar, pero la citología y prueba de ADN del VPH-ar debe realizarse cada cinco años a partir de los 30 hasta los 65 años de edad; y la suspensión del tamizaje rutinario en mujeres con histerectomía total por causas benignas y las mayores de 65 años con antecedentes de tamizaje rutinario previo negativo.

DISCUSIÓN

Para que los programas de prevención de cáncer cervicouterino sean efectivos es necesario incluir

un conjunto de servicios de educación sexual, detección y tratamiento de las lesiones precancerosas, y entrar en contacto con la mayoría de las mujeres en riesgo de contraer la enfermedad.^{7,25}

Es necesario informar a las mujeres para estimular que se realicen la prueba y que acudan a los servicios de detección para su seguimiento y tratamiento, a fin de asegurar que exista el tratamiento correcto de las lesiones precancerosas detectadas. La evolución o historia natural del cáncer cervicouterino sirve de guía importante para decidir cuándo iniciar las pruebas de detección, con qué frecuencia hacerlas y cuándo recomendar tratamiento o evaluaciones posteriores.

El grado de integración de la prevención del cáncer, con otros servicios de salud, depende de la capacidad y de los recursos disponibles. Los programas de detección de cáncer cervical necesitan abordar los obstáculos culturales, psicosociales y clínicos que influyan en las mujeres para el uso o no de los servicios de programas de detección oportuna de cáncer.^{2,26,27}

Es posible ejecutar programas organizados de prevención de cáncer cervicouterino en contextos de bajos recursos, que reduzcan la carga de la enfermedad. El enfoque preventivo de detección y tratamiento con una o dos visitas clínicas es seguro y eficaz en contextos de bajos recursos. La inspección visual y las pruebas del VPH-ar son alternativas y prometedoras a la citología y al costo pero, sobre todo, efectivas para salvar las vidas de mujeres. La criocirugía y electrocirugía o escisión con asa electroquirúrgica son métodos seguros de tratamiento de mujeres con lesiones precancerosas. En los países en desarrollo pueden realizarse pruebas clínicas para obtener datos de la repercusión de los diferentes métodos de prevención del cáncer cervical.²⁴⁻²⁷

Los intervalos del tamizaje rutinario requieren cambios en el pensamiento de las pacientes,

los médicos y las organizaciones de salud; es importante saber que si se apoya este tratamiento las razones de su incumplimiento serán parte de la aceptación. En el tratamiento de las lesiones precursoras y el cáncer cervicouterino, los programas de tamizaje, en la población general, son diferentes a los de poblaciones especiales con mayor riesgo. Esta población incluye mujeres con antecedentes de cáncer cervicouterino, mujeres expuestas in útero al dietilestilbestrol o con alteraciones inmunológicas, como las infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, donde son necesarias pruebas o métodos alternativos más frecuentes.^{2,21,22,27}

Los criterios actuales son necesarios para la prevención de NIC o cáncer cervicouterino, pero también resulta imperante disminuir los recursos de detección oportuna de cáncer y utilizarlos para otros programas de salud pública que favorezcan a la mayoría de las mujeres y donde estos se usen en otros programas de salud, encaminados a la difusión y enseñanza del autoexamen mamario, con el propósito que mejoraran principalmente la, calidad de vida de las mujeres. También, sensibilizar acerca de la necesidad de realizar cambios en los estilos de vida que incluyan la adopción de una dieta y nutrición sanas, fomentar el ejercicio, evitar comportamientos de riesgo, la planificación familiar, manejo de la transición a la menopausia, prevención de osteoporosis, detección del cáncer colorrectal y la evaluación de la función del piso pélvico, que mejorarán la referencia para mamografía y, sobre todo, la calidad de vida de las mujeres.^{2,22-26}

CONCLUSIONES

Los cambios en los métodos de detección rutinaria y oportuna del cáncer, de lesiones precursoras y de cáncer cervicouterino, tienen grandes beneficios para la mayoría de las mujeres y para los propios programas de salud pública. Estas recomendaciones reflejan las evidencias

reportadas de la prevención, disminución de la tasa de mortalidad y morbilidad del cáncer cervicouterino, mediante pruebas de tamizaje disponibles que reducen los daños potenciales asociados con los resultados falsos positivos o negativos de las pruebas de detección oportuna de cáncer, y el sobretratamiento, en donde se utilizarán los recursos para otros programas de detección oportuna de cáncer y mejorar la calidad de vida de las mujeres.

REFERENCIAS

1. Goldhaber-Fiebert JD, Goldie SJ. Estimating the cost of cervical cancer screening in five developing countries. *Cost Eff Resour Alloc* 2006;4:13.
2. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, 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. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-172.
3. Karjane N, Chelmow D. New cervical cancer screening guidelines, again. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40(2):211-223.
4. Bishop A, Wells E, Sherris J, Tsu V, Crook B. Cervical cancer: Evolving prevention strategies for developing countries. *Reproductive Health Matters* 1995;3(6):60-71.
5. Lazcano-Ponce EC, Moss S, Alonso de Ruiz P, Salmeron-Castro J, Hernandez-Avila M. Cervical Cancer Screening in Developing Countries: Why Is it Ineffective? The Case of Mexico. *ArchMed Res* 1999;30(3):240-250.
6. Vargas-Hernández VM, Acosta-Altamirano G. Rendimiento de la citología cervicouterina en la era de la biología molecular. *Rev EnferTract Genit Inf* 2011;5(1):11-14.
7. Vargas-Hernández VM, Vargas-Carriche C, Cruz-Martinez J. Métodos de detección de cáncer cervico uterino. En Vargas-Hernández VM, editor. *Cáncer en la Mujer*, Edit. Alfil, México, 2011. p. 537-545.
8. Gustafsson L, Pontén J, Bergström R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997;71(2):159-165.
9. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997;8(5):755-763.
10. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S11-S25.
11. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.



12. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaus-termeier JE, Lloveras B, et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer; a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1048-1056.
13. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-527.
14. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003;348(6):489-490.
15. Castle PE, Fetterman B, Cox JT, Shaber R, Poitras N, Lorey T, et al. The Age-Specific Relationships of Abnormal Cytology and Human Papillomavirus DNA Results to the Risk of Cervical Precancer and Cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):76-84.
16. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1383-1392.
17. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Baseline Cytology, Human Papillomavirus Testing, and Risk for Cervical Neoplasia: A 10-Year Cohort Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):46-52.
18. Wright TC Jr. Cervical Cancer Screening in the 21st Century. Is it Time to Retire the PAP smear? *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(2):313-323.
19. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, et al. A Long-term Prospective Study of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Risk of Cervical Neoplasia Among 20,000 Women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(7):1398-1409.
20. Vargas-Hernández VM, Acosta-Altamirano G. Prevención primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir* 2012;80(3):291-279.
21. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007;45(2-3):93-106.
22. Scarinci IC, Garcia FAR, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, et al. Cervical cancer prevention. New tools and old barriers. *Cancer* 2010;116(11):2531-2542.
23. Gutiérrez-Delgado C, Báez-Mendoza C, González-Pier E, de la Rosa AP, Witlen R. Generalized cost-effectiveness of preventive interventions against cervical cancer in Mexican women: results of a Markov model from the public sector perspective. *Salud Publica Mex* 2008;50(2):107-118.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state vaccination coverage among adolescents aged 13 through 17 years—United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(34):671-677.
25. Kably-Ambe A, Ruiz-Moreno JA, Ponce EL, Vargas-Hernández VM, Aguado-Pérez RA, Alonso de Ruiz P, et al. Consensus for the prevention of cervical cancer in Mexico. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(12):785-787.
26. Darus CJ, Mueller JJ. Development and impact of Human Papillomavirus Vaccines. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(1):10-16.
27. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2000;58(RR-4):1-207.