

Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer

Human papillomavirus (HPV) and cancer

Ana Isabel Toro-Montoya¹, Laura Joanna Tapia-Vela²

Resumen. Cada año, más de medio millón de mujeres en el mundo son diagnosticadas con cáncer cervical, usualmente asociado a la infección por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Aunque la mayoría de las infecciones por VPH se resuelven dentro de un término menor de 2 años, algunos tipos virales, en particular el VPH16, pueden persistir por décadas y originar diferentes tipos de cáncer, siendo el cervical el más común. La historia natural de la infección por VPH de alto riesgo y el periodo prolongado en que ocurre su progresión, permite la prevención de la enfermedad. La infección por VPH de alto riesgo que evoluciona a cáncer incluye varios procesos como la integración del genoma viral, la división celular incontrolada, y la participación de cambios celulares y epigenéticos. La prueba de citología convencional que se viene practicando para la tamización hace más de 50 años continúa teniendo vigencia, especialmente en países de ingresos bajos y medios, pero está siendo reemplazada por otros métodos como las pruebas moleculares que detectan directamente la presencia del virus, con mayor efectividad como prueba de tamización. En 2014, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia desarrolló una guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones premalignas de cuello uterino, en la cual se recomienda la prueba de ADN-VPH para la tamización inicial en las mujeres mayores de 30 años. Hasta el momento se han encontrado resultados positivos con la implementación de la prueba, no obstante, se requieren estudios adicionales que confirmen estos hallazgos, dada su importancia en el control de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección.

Palabras clave: infección por papillomavirus humano, VPH, cáncer de cuello uterino, diagnóstico, tamización, vacunación.

¹ Bacterióloga y Laboratorista Clínica. MSc en Virología. Directora Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia. E-mail: atoro@edimeco.com.

² Médica, Especialista en Patología. Jefe de Patología Anatómica, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflictos de interés: las autoras declaran que no tienen conflicto de interés.
Medicina & Laboratorio 2021;25:467-483. <https://doi.org/10.36384/01232576.431>.

Recibido el 25 de enero de 2021; aceptado el 22 marzo de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2021®.

Abstract. Each year, more than half a million women in the world are diagnosed with cervical cancer, usually associated with high-risk human papillomavirus (HPV) infection. Although most HPV infections resolve within 2 years, some viral types, particularly HPV16, can persist for decades and cause different types of cancer, being the cervical type the most common. The natural history of high-risk HPV infection and the prolonged period in which its progression occurs, allows for the prevention of the disease. High-risk HPV infection that progresses to cancer includes several processes such as viral genome integration, uncontrolled cell division, and the participation of cellular and epigenetic changes. The conventional Pap smear test that has been practiced as a screening method for more than 50 years continues to be used, especially in low- and middle-income countries, but it is being replaced by other methods such as molecular tests that directly detect the presence of the virus, with greater effectiveness as a screening test. In 2014, the Ministry of Health and Social Protection of Colombia developed a clinical practice guide for the detection and management of premalignant cervical lesions, in which the DNA-HPV test is recommended for initial screening in women over 30 years. So far, positive results have been found with the implementation of the test, however, additional studies are required to confirm these findings given its importance in controlling the morbidity and mortality associated with the infection.

Keywords: human papillomavirus, HPV, cervical cancer, diagnosis, screening, vaccination.

Introducción

Alrededor del 5% de los casos de cáncer en humanos se encuentran relacionados al virus del papiloma o papillomavirus humano (VPH) [1], el cual se encuentra presente en el 99,7% de los casos de cáncer cervical, que ocupa el cuarto lugar como el cáncer más común en mujeres en el mundo [2]. A pesar de que el 90% de las infecciones por VPH son controladas por el sistema inmune en menos de 2 años, aquellas causadas por los tipos de alto riesgo oncogénico pueden persistir y eventualmente evolucionar no solo a cáncer cervical, sino también a cáncer de vulva, vagina, pene y orofaringe [2-6]. Por otro lado, la infección por VPH, específicamente por los tipos de bajo riesgo, se asocia con otro tipo de lesiones benignas en piel y mucosas, entre ellas, las verrugas vulgares y los condilomas [1,7]. Aunque es un virus de transmisión sexual,

se ha demostrado que el contacto piel con piel también es una vía efectiva por ser un virus altamente transmisible, y más del 70% de los hombres y mujeres sexualmente activos se infectarán en la vida, con un pico de infección luego de iniciada la actividad sexual [2,8]; no obstante, la mayoría de las lesiones serán transitorias y se resolverán de manera espontánea [4].

Hasta el momento se han identificado alrededor de 200 tipos del VPH, 30 a 40 de ellos con capacidad para colonizar el tracto genital, y de estos, unos 15 asociados con riesgo de progresión hacia lesiones premalignas y carcinoma cervical, siendo el tipo 16 el más implicado [1-4,9,10]. Las tasas de incidencia de cáncer cervical y muerte asociada varían a nivel mundial [11], y aunque los programas de tamización y vacunación han conseguido disminuir estas tasas en los países desarrollados, para

los países como el nuestro las patologías asociadas a la infección por VPH continúan siendo un problema de salud pública por diversos factores como los socioeconómicos, además de unos programas de tamización y vacunación deficientes [3,12].

En esta revisión se describen las propiedades del VPH, al igual que la epidemiología, la patogénesis y su asociación con cáncer. También se discuten las pruebas de tamización y triaje, como parte de la prevención de la enfermedad asociada a la infección por este virus, al igual que las vacunas disponibles como alternativa primaria de control.

nu [2,4,13]. El virus tiene 55 nanómetros de diámetro y posee una cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros pentaméricos. Es un virus desnudo, lo que lo hace menos antigenico. Tiene cadena doble de ADN en forma circular con aproximadamente 8.000 pares de bases [3]. El genoma del VPH contiene dos clases de genes: tempranos y tardíos. Los genes tempranos E1, E2, y E4 codifican para proteínas que regulan la expresión viral, en tanto que los genes E5, E6 y E7 codifican para las oncoproteínas que participan en la transformación de la célula hospedera; por último, los genes tardíos L1 y L2 codifican para las proteínas estructurales de la cápside [1] (**figura 1**).

Agente viral

El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae* y se ha clasificado en 5 géneros; alfa, que incluyen la mayoría de los virus de alto riesgo, beta, gamma, mu y

Los VPH se dividen en dos grupos con base a sus propiedades oncogénicas; los de alto riesgo, que incluyen los VPH 16 y 18, considerados los más virulentos y responsables del 70% de los casos de cáncer cervical invasor, y los

- LCR:** Origen de la replicación, sitios de unión a factores de transcripción y control de la expresión génica
- L1:** Proteína mayor de la cápside
- L2:** Proteína menor de la cápside
- E1:** Replicación y transcripción del ADN viral
- E2:** Replicación del ADN viral, apoptosis e inhibidor de la transcripción de E6/E7
- E4:** Replicación del ADN viral
- E5:** Proliferación celular, alteración de las rutas de señalización, reconocimiento inmune y apoptosis
- E6:** Degradación de p53, alteración de la regulación del ciclo celular, resistencia a la apoptosis, inestabilidad cromosómica e inmortalización celular
- E7:** Degradación de pRb, reentrada a la fase S del ciclo celular, sobreexpresión de p16, inestabilidad cromosómica

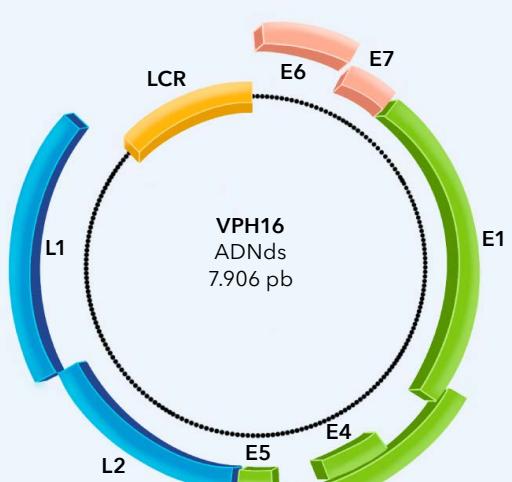


Figura 1. Estructura del genoma viral del VPH16.

de bajo riesgo, que ocasionan lesiones benignas como los condilomas acumulados y la papilomatosis respiratoria recurrente, entre otras [1,3,7] (**tabla 1**).

Historia natural de la infección

El ciclo de vida del VPH comienza con la infección a la capa basal del epitelio, a través de microabrasiones que alteran la barrera epitelial [14,15]. Para garantizar su persistencia, el VPH necesita infectar células basales con características de células madre que tengan la capacidad de proliferación, como ocurre en los epitelios de transición en la unión exo-endocervical y ano-rectal [1]. A medida que las células epiteliales se diferencian, el virus se replica para producir nuevos viriones que son liberados desde la superficie epitelial hacia el exterior. Los virus, principalmente los de alto riesgo, alteran el ciclo celular normal y promueven la división celular continua, con proliferación epitelial monoclonal de células indiferenciadas y acumulación de daño genético [2].

Los VPH de alto riesgo han desarrollado varios mecanismos para evadir la

respuesta inmune del hospedero, lo cual facilita la persistencia del virus y la progresión de la enfermedad. Entre los mecanismos se encuentran el hecho de tener un ciclo de vida intraepitelial y no lítico, evitando así inducir una respuesta inflamatoria; además, la mayoría de las proteínas no estructurales se expresan a niveles muy bajos, en comparación con otros virus, y las proteínas tardías, que ayudan a conformar la estructura del virión, solo se expresan en las capas superiores del epitelio estratificado [7,16]. En las etapas tempranas de la infección, el virus suprime la inflamación aguda y evade al sistema inmune con el fin de establecer su persistencia. Luego, en las etapas tardías de la infección, las células transformadas por el VPH inicián un proceso de inflamación crónica que promueve la progresión de las lesiones precursoras del cáncer [17].

La infección persistente en el epitelio anogenital por más de cinco años por uno de los tipos de alto riesgo, se asocia con el desarrollo de cáncer. Este intervalo de tiempo largo entre la infección inicial y el desarrollo de cáncer implica que además de la infección persistente por un VPH de alto riesgo,

Tabla 1. Clasificación de los papilomavirus (VPH) de acuerdo con el riesgo oncocogénico y las enfermedades asociadas [1]

VPH	Genotipos	Enfermedad asociada
Alto riesgo oncocogénico	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cáncer cervical, anal, vaginal, vulvar, orofaríngeo y lesiones precursoras asociadas
Bajo riesgo	6, 11	Verrugas genitales, papilomatosis respiratoria recurrente
Probablemente carcinogénico*	68	Cáncer cervical
Posiblemente carcinogénicos*	5, 8	Carcinoma de células escamosas de la piel en pacientes afectados por epidermodisplasia verruciforme
Posiblemente carcinogénicos*	26, 30, 34, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 85, 97	Incorta

*De acuerdo a la evaluación de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC).

puede haber factores ambientales y del hospedero que contribuyan con la progresión a la enfermedad maligna [7,8]. Aunque el virus infecta por igual a hombres y mujeres, el mayor impacto de la enfermedad lo reciben las mujeres por la susceptibilidad de las células cervicales al VPH [1].

En la **figura 2** se ilustra la historia natural de la infección del VPH y su asociación con cáncer cervical.

Epidemiología

La infección por VPH es la más común de todas las infecciones de transmisión sexual [2]. A nivel mundial, la prevalencia de la infección por VPH de alto riesgo es de 10,4% en mujeres con citología normal, pero puede alcanzar valores hasta de 36,5% en países en vía de desarrollo [12,19-24]. En Colombia se ha reportado una prevalencia de 15% en las mujeres en edades entre 15 y 64 años. Esta variación en la prevalencia de la infección en las diferentes regiones del mundo es el resultado, en gran parte, de la calidad de los programas de tamización, lo cual explica la correlación inversa entre las tasas de cáncer cervical y el estado económico del país; es así como en los países y regiones con más pobreza, el cáncer cervical puede ser el tipo de neoplasia más frecuente, como ocurre en países de África. Por el contrario, y llamativamente, otros tipos de cáncer asociados a VPH, como el cáncer anal, se reportan con mayor frecuencia en países desarrollados [4]. Se han registrado evidencias de múltiples factores de riesgo asociados con la infección persistente por VPH; entre otros, el mayor número de compañeros sexuales de un individuo o de su pareja, la actividad sexual a una edad temprana, la historia de otras enfermedades de transmisión sexual

[8,25], la coinfección con otros tipos de VPH de alto riesgo, los altos niveles hormonales, el estado inmune del hospedero, y los polimorfismos en el gen de la p53 (que participa en el control y eliminación de la infección) [2]. Por lo tanto, la infección por un virus de alto riesgo por sí sola, podría no ser suficiente para el desarrollo de cáncer cervical. La infección se presenta por lo general entre las edades de 18 y 30 años; sin embargo, el cáncer cervical es más común después de los 35 años de edad, debido a la progresión lenta de la enfermedad en la mayoría de los casos, y aproximadamente el 20% de las mujeres infectadas no van a tener nunca infección activa persistente ni ADN-VPH detectable [8].

La mayor parte de las infecciones genitales por VPH son asintomáticas y transitorias. Cerca del 70% de las mujeres infectadas se vuelven negativas para el ADN del VPH en un año, y el 90% en dos años [26]. Muchas de las infecciones subclínicas por VPH y de las lesiones intraepiteliales de bajo grado tienen una alta frecuencia de regresión espontánea, y aunque este potencial es también observable en mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado [4,7], la respuesta inmune celular parece ser el principal mecanismo que controla la infección [1,8].

De acuerdo con las estadísticas en Colombia, en 2018 se diagnosticaron 3.853 casos nuevos de cáncer cervical, el cual ocupa el tercer puesto entre los tipos de cáncer más comunes en las mujeres, con un estimado de 1.775 muertes anuales por esta causa (**tabla 2**) [27].

Los datos para los casos de cáncer diferentes al cervical son más limitados debido a su menor frecuencia, pero se calcula una incidencia a nivel mundial para el cáncer anal de 1 por 100.000, la

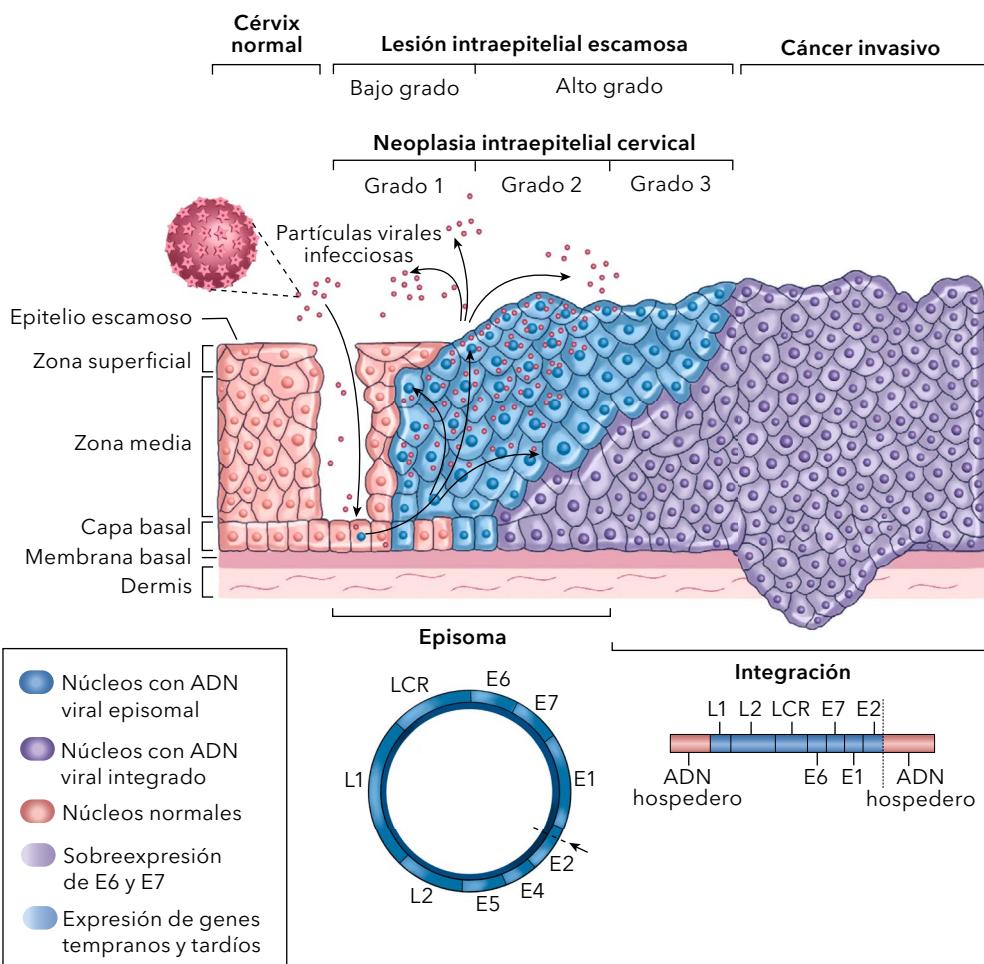


Figura 2. El virus del papiloma humano (VPH) accede a las células basales a través de microabrasiones en el epitelio cervical. Después de la infección se expresan los genes tempranos E1, E2, E4, E5, E6 y E7 y el ADN viral se replica a partir del ADN episomal. En las capas superiores del epitelio (las zonas media y superficial), el genoma viral se replica aún más y se expresan los genes tardíos L1 y L2, y E4. L1 y L2 encapsulan los genomas virales para formar partículas virales en el núcleo, las cuales son excretadas e inician una nueva infección. Las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado corresponden a la infección con replicación activa del virus. En el caso de las infecciones por VPH de alto riesgo, existe la posibilidad de desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado. La progresión posterior de estas lesiones de alto grado, sin tratamiento adecuado, hacia un cáncer invasor, se asocia con la integración del genoma del VPH de alto riesgo en los cromosomas del hospedero. Tomada y modificada [18].

cual se reporta en aumento en los países desarrollados, en particular en las poblaciones de hombres homosexuales, en las mujeres con historia previa de cáncer cervical o de vulva, y en los

individuos inmunosuprimidos como los infectados por VIH o con historia de trasplante de órganos. Por su parte, el cáncer de vulva está asociado en un 43% al VPH, pero es relativamente raro y repre-

Tabla 2. Cáncer asociado a VPH en Colombia**Cáncer cervical y otros tipos de cáncer relacionados con el VPH**

Número de casos anuales de cáncer cervical	3.853	
Número de muertes anuales por cáncer cervical	1.775	
Tasas brutas de incidencia por 100.000 por año:	Hombres	Mujeres
Cáncer cervical	-	15,3
Cáncer anal	0,2-0,9	0,6-2,2
Cáncer vulvar	-	0,6-1,0
Cáncer vaginal	-	0,3-0,7
Cáncer de pene	0,9-1,8	-
Cáncer orofaríngeo	1,5	0,4

Infección cervical por el VPH

Prevalencia (%) del VPH16 y/o VPH18 en mujeres con:

Citología normal	4,5
Lesiones cervicales de bajo grado (LEI-BG/NIC1)	76,2
Lesiones cervicales de alto grado (LEI-AG/NIC2/NIC3/CIS)	54,4
Cáncer cervical	62,1

LEI-BG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LEI-AG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; CIS: carcinoma *in situ*.

senta solo el 4% del total de los casos de cáncer ginecológicos, en tanto que el cáncer de vagina representa el 2% [27].

En cuanto a los casos de cáncer orofaríngeo, los resultados de los estudios son difíciles de interpretar debido a que la prevalencia es aún más baja y al hecho de que el virus rara vez se detecta en ausencia de cáncer; sin embargo, se ha observado que es más frecuente en los hombres y en los pacientes fumadores [4].

En los hombres la prevalencia de la infección no declina con la edad [4]. El VPH se detecta entre el 45% al 80% de los pacientes con cáncer de pene, usualmente el VPH16, con una baja incidencia de 22.000 casos anuales a nivel mundial, afectando en su gran mayoría a los hombres con edades entre 50 y 70 años [4,5,28-30].

Se conoce que hay cofactores que aumentan el riesgo de progresión hasta el estadio de cáncer cervical invasor, entre

ellos, el cigarrillo, la multiparidad, el uso prolongado de anticonceptivos y la coinfeción con VIH [1,4,8,18]. También se ha tratado de implicar la coinfeción con *Chlamydia trachomatis* y virus herpes simplex tipo 2, al igual que factores genéticos e inmunológicos en el hospedero [7,27].

Papilomavirus y cáncer

Los VPH 16 y 18 se encuentran asociados con el 70% de todos los casos de cáncer cervical en el mundo. El cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar de frecuencia a nivel mundial en las mujeres y continúa siendo un problema de salud pública a pesar de los programas de tamización y vacunación [18]. Son numerosos los estudios que han confirmado que la presencia de un VPH de alto riesgo es el principal factor de riesgo para la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y cáncer [3], y la posibilidad de progresión depende en gran parte del tipo de VPH infectante [31]. Las lesiones intraepiteliales de bajo

grado, que son un reflejo del estado de la infección y alcanzan remisión espontánea sin tratamiento hasta en un 70% a 80%, no implican progresión de la enfermedad. Las lesiones antes conocidas como NIC2 y NIC3, y actualmente llamadas lesiones intraepiteliales de alto grado, son consideradas lesiones premalignas o precancerosas. En particular, la NIC2 se estima que tiene una tasa de regresión del 15% al 23% en el primer año y hasta del 55% entre 4 y 6 años, y solo el 2,7% progresan a NIC3 al séptimo año. Por su parte, la NIC3 asociada a infección por el VPH16 tiene un riesgo acumulado de 21,5% para la progresión a cáncer invasor al séptimo año [3,31].

El cáncer cervical principalmente se desarrolla en la zona de transformación, la cual corresponde a la región entre el epitelio escamoso del exocervix y el epitelio columnar del endocervix, y dado que esta zona se encuentra más expuesta durante la pubertad y el primer embarazo por la característica anatómica conocida como ectropión, hay una mayor susceptibilidad a la infección durante esta etapa, la cual disminuye después de la menopausia por los cambios hormonales [2]. El adenocarcinoma de cérvix, un tipo histológico de cáncer diferente del más habitual carcinoma de células escamosas, se desarrolla en el epitelio columnar del canal endocervical; su precursor inmediato es el adenocarcinoma *in situ*. Su progresión a cáncer cervical se estima en unos 20 años aproximadamente [3].

Hasta el momento los tipos virales de VPH de alto riesgo que se asocian con mayor frecuencia con el desarrollo de cáncer son el 16 y el 18 (**tabla 3**) [27]; no obstante, la infección por el VPH16, el genotipo de mayor riesgo [8], se encuentra relacionada con el 60% de los casos de cáncer cervical a nivel mundial, al igual que de los otros tipos de cáncer asociados al VPH, como se observa en la **figura 3** [1,4]. Como resultado, en muchas guías la detección del VPH16 en mujeres mayores de 30 años es indicación directa de realización de colposcopia y biopsia [32].

En la cabeza y el cuello, el tejido más susceptible a la carcinogénesis por VPH es el epitelio delgado de las criptas profundas del paladar y las amígdalas. La infección por VPH se encuentra asociada al 70% de los casos de cáncer orofaríngeo [33]. A pesar de la gran cantidad de linfocitos en las amígdalas, el virus tiene la capacidad de evadir su eliminación durante la progresión de la enfermedad [4]. Nuevamente es el VPH16 el que se asocia con mayor frecuencia con el cáncer orofaríngeo, y los hombres son más afectados que las mujeres [33].

Patogénesis

La infección por VPH que progresó a cáncer incluye varios procesos como la integración del genoma viral, la división celular incontrolada, y

Tabla 3. Prevalencia del VPH16 y VPH18 por citología en Colombia (2019)

	Evaluados (n)	Prevalencia % (IC95%)
Citología normal	2.138	4,5 (3,7-5,5)
Lesiones de bajo grado	126	76,2 (68,0-82,8)
Lesiones de alto grado	309	54,4 (48,8-59,8)
Cáncer cervical	425	62,1 (57,4-66,6)

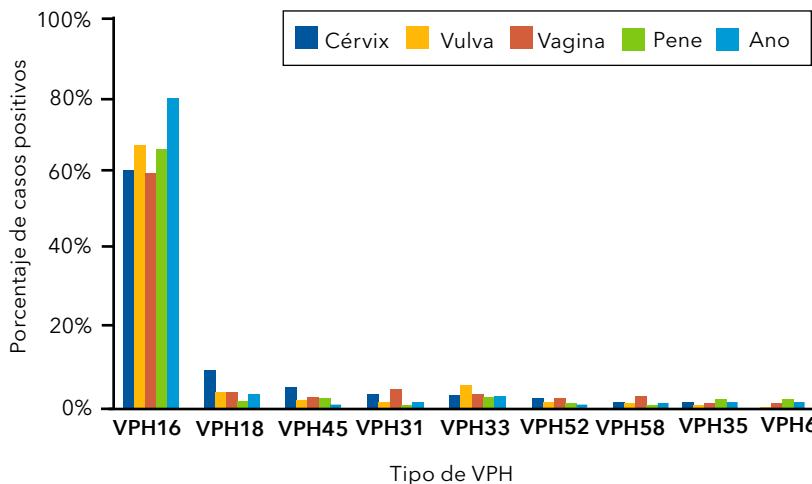


Figura 3. Tipos de VPH más comunes detectados en cáncer invasivo anogenital [1].

la participación de cambios celulares y epigenéticos [14]. Luego de la infección inicial por un virus de alto riesgo, como por ejemplo el VPH16, su genoma se conserva en forma de episoma, lo cual tiene como manifestación las lesiones intraepiteliales de bajo grado iniciales (**figura 2**). Los VPH de alto riesgo inducen la transformación de las células como resultado del aumento en la expresión de las proteínas virales E6 y E7, lo cual conduce a la integración del genoma viral al celular [34]. Con la integración del ADN viral, el ADN celular sufre una serie de mutaciones que inducen la proliferación celular y la inhibición de mecanismos celulares apoptóticos [3]. La proteína viral E6 se une a la p53 del hospedero, una proteína supresora de tumores, induciendo su degradación y, por lo tanto, aumentando la proliferación celular [15]. Por otro lado, la proteína viral E7 se une a la proteína del retinoblastoma (pRb), otra proteína supresora de tumores, causando su inactivación y degradación, y además estimula la actividad de la telomerasa [3,20,34]. Se ha des-

crito que tanto E6 como E7 tienen la capacidad de formar complejos con cientos de proteínas de la célula hospedera [4,35,36]. La integración del virus también conduce a la inactivación de la expresión de E2, la cual es el principal inhibidor de E6 y E7, y causa además el bloqueo de genes del hospedero. A pesar de que el proceso oncogénico se inicia con la activación de E6 y E7, se deben acumular otra serie de factores en los genes del hospedero que conduzcan al fenotipo del cáncer invasor [1,4].

El virus se integra al genoma de células con características de célula madre, lo cual le permite establecer una infección persistente que puede eventualmente progresar hacia una lesión intraepitelial de alto grado o un carcinoma [3,14]. Hasta el momento es imposible predecir con certeza cuáles lesiones premalignas van a evolucionar a un cáncer, por lo tanto, la mayoría de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado son tratadas, aunque algunos grupos no están de acuerdo con esto, ya que solo una minoría de

ellas se transformarán en un cáncer invasor [4,8].

La respuesta inmune celular parece ser la responsable de que las infecciones sean autolimitadas; sin embargo, el virus tiene la capacidad de evadir el sistema inmune, lo cual es favorecido por la infección de carácter intraepitelial, sin viremia ni citólisis, que evita la liberación de citoquinas proinflamatorias que activan células presentadoras de antígenos, para que se pueda iniciar una respuesta inmune efectiva [4].

La búsqueda de anticuerpos contra el VPH en personas expuestas de manera natural ha mostrado que solo el 20% de las mujeres no vacunadas mayores de 20 años tienen anticuerpos contra el VPH16, y que estos anticuerpos no protegen de manera efectiva contra la enfermedad cervical, como sí se observa luego de la vacunación [1,37]. En algunas situaciones, aunque el virus aparentemente desaparece, puede persistir y pasar desapercibido por el sistema inmune por muchos años, activándose ante situaciones como la menopausia, la infección por VIH o un trasplante de órganos [1,4].

Tamización

La asociación entre la infección por los VPH de alto riesgo y el cáncer cervical invasor estimuló el desarrollo de programas de tamización, con el fin de predecir el desarrollo de lesiones premalignas o cáncer cervical, por medio de la detección de la infección persistente en las poblaciones de mayor riesgo [11,38]. Un programa efectivo e ideal de vigilancia epidemiológica consta de varios pasos; la tamización con detección y genotipificación de los VPH de alto riesgo, el triaje de las

mujeres positivas en la tamización con realización de citología cervicouterina para determinar la conducta a seguir, la colposcopia y biopsia en aquellas que se detecta un VPH de alto riesgo y alguna alteración en la citología, y el tratamiento oportuno en las mujeres con lesiones premalignas y alto riesgo de desarrollar cáncer cervical invasor. A pesar de que estos programas son considerados el escenario ideal, actualmente se utilizan otras vías para la tamización de cáncer cervical: la citología cervicouterina, que evalúa por microscopía la morfología de las células cervicales, y continúa siendo el método más ampliamente utilizado; la detección del ADN o ARN viral de los tipos de VPH de alto riesgo; y, la combinación de las dos anteriores [4,38-40].

La tamización únicamente mediante citología tiene una menor sensibilidad que las pruebas moleculares que detectan los VPH de alto riesgo [31]; además, varios estudios clínicos han demostrado que las pruebas moleculares detectan más tempranamente las personas con lesiones premalignas durante el seguimiento, y no se requiere hacerlas con la misma frecuencia que la tamización realizada únicamente con citología cervicouterina [41,42]. La efectividad del uso combinado de ambas pruebas aún está siendo evaluada [4,43].

Debido a que las vacunas son relativamente recientes y dejan por fuera la gran mayoría de mujeres previamente expuestas al virus, además de la dificultad de unos esquemas de vacunación óptimos, en particular en países en desarrollo, la tamización es un aspecto fundamental en la prevención del cáncer cervical, y en combinación con un tratamiento temprano de las lesiones premalignas, han logrado

disminuir los casos de cáncer cervical invasor en un 80% en países desarrollados [2]. Por su parte, la tamización para el cáncer anal podría ser una opción para las poblaciones de alto riesgo, en tanto que para el cáncer vaginal, de vulva y oral aún no se justifica, ya que las poblaciones de riesgo no se encuentran bien identificadas, y los casos son raros [4].

En 2014, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia desarrolló una guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones premalignas de cuello uterino [44]. En ella se recomienda la prueba de ADN-VPH como la prueba de tamización inicial en mujeres mayores de 30 años, la cual debe realizarse con un intervalo de 5 años si sale negativa, y si resulta positiva, se recomienda complementar con la citología cervicouterina como prueba de triaje, teniendo presente que la citología en base líquida permite que en una sola muestra se realice la prueba de ADN-VPH para tamización y el triaje, reduciendo así la cantidad de visitas. Se recomienda que las mujeres positivas al triaje, definido por hallazgos en citología como atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US) o lesiones mayores, se deben referir a colposcopia y biopsia, en tanto que las pacientes negativas al triaje deben hacerse una nueva prueba de ADN-VPH en 18 meses para evaluar la persistencia de la infección (**figura 4**). Se recomienda, de igual manera, realizar la tamización con citología cervicouterina en las pacientes con edades entre los 25 y 30 años cada 3 años, y pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI), seguidas de tratamiento inmediato ante resultados positivos, en escenarios donde no haya acceso a mejores tecnologías [44]. Hasta el momento, se han encontrado resultados

positivos con la implementación de estas nuevas pautas [45].

Diagnóstico

A pesar de la alta sensibilidad de una prueba positiva de ADN-VPH de alto riesgo, se debe tener presente que puede indicar la presencia de depósitos de partículas del virus en vez de una infección real, por lo tanto, el uso combinado con el estudio citológico y/o histológico es de gran utilidad, aunque puede mostrar mayores tasas de falsos positivos [43,46]. De igual forma, no es posible diferenciar entre el aclaramiento completo del VPH y un estado de latencia donde el virus está integrado al genoma del hospedero; además, la reaparición del virus en las pruebas moleculares puede significar una nueva infección o una reactivación de un virus latente no detectado previamente. Sin embargo, los estudios clínicos y observacionales han mostrado que la mayoría de las neoplasias son precedidas por una detección persistente del ADN-VPH de alto riesgo [4].

La colposcopia con el uso de ácido acético es la práctica de rutina en mujeres con citología cervicouterina anormal y prueba de detección de VPH de alto riesgo positiva, pero el diagnóstico definitivo lo da el análisis histológico de la biopsia, al igual que determina cuáles mujeres deben ser tratadas. Realizar la biopsia únicamente en aquellos casos en los cuales la colposcopia muestre lesiones, deja sin diagnóstico a más de un tercio de las mujeres con lesión intraepitelial de alto grado [47-49]; de manera alterna, el riesgo de cáncer en las mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo grado en la citología y con colposcopia normal, es muy bajo [49-51]. Por lo tanto, las pautas para realizar una biopsia deben ser ajustadas al

Prueba de ADN-VPH

Citología de triaje

Manejo y seguimiento

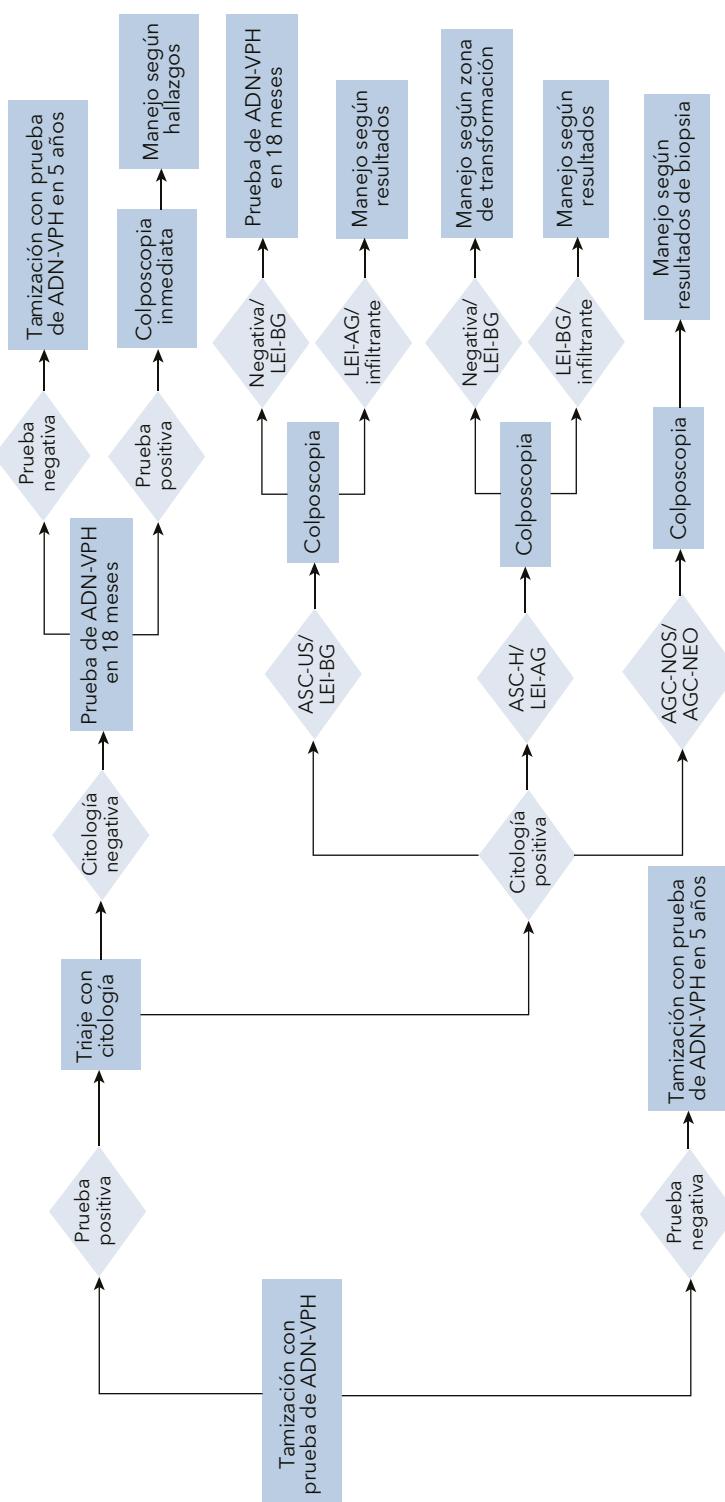


Figura 3. Algoritmo para la tamización, triaje, manejo y seguimiento para cáncer cervical en mujeres entre 30 y 65 años con prueba de ADN-VPH [44]. ASC-US: atipia de células escamosas de significado indeterminado; ASC-H: atipia de células escamosas, sin excluir una lesión intraepitelial de alto grado; LEI-BG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LEI-AG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; AGC-NOS: atipia de células glandulares no especificada; AGC-NEO: atipia de células glandulares que sugiere neoplasia.

riesgo previo dado por la detección de una lesión premaligna.

Vacunación

La historia natural de la infección por el VPH y el periodo prolongado en que ocurre la progresión, permite la prevención de la enfermedad. Para prevenir el desarrollo de cáncer cervical asociado a la infección persistente por VPH de alto riesgo, se cuenta con dos estrategias: la vacunación como alternativa primaria, y las pruebas de detección temprana de lesiones premalignas como alternativas secundarias, estas últimas ya mencionadas.

Idealmente, la prevención mediante la vacunación es la forma más efectiva a largo plazo para evitar la morbilidad y mortalidad por enfermedades relacionadas con la infección por el VPH [52]. Las vacunas hasta el momento aprobadas son Cervarix®, Gardasil® y Gardasil9®. Cervarix® protege contra los VPH16 y VPH18, Gardasil® contra los VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18, y Gardasil9® contra VPH6, VPH11, VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH45, VPH52 y VPH58. Estas vacunas están compuestas por partículas similares al virus (VLP, del inglés, *Virus-Like Particles*), que conservan la geometría del virus pero carecen de ADN, y por lo tanto no son infecciosas [4]. Los esquemas de vacunación son usualmente dirigidos a las niñas entre 9 y 13 años de edad, pero los niños están también empezando a ser vacunados en algunos países. De acuerdo con la OMS, se recomiendan dos dosis con un intervalo no menor de 6 meses [53]. En Colombia se implementó el esquema de vacunación en 2012 con 3 dosis a los 0, 6 y 60 meses, de acuerdo con las recomendaciones del Comité Nacional de Prácticas de Inmunización en Colombia (CNPI) [54-56], pero en abril de 2018 el Ministerio de Salud y Protección Social decidió modificar el esquema a solo dos dosis a los 0 y 6 meses, para todas las niñas con edades entre 9 y 18 años [12].

Conclusiones

La alta incidencia de la infección por VPH de alto riesgo y la mortalidad asociada al cáncer cervicouterino, resaltan la importancia de los programas de prevención mediante la tamización y la vacunación, los cuales además del tratamiento oportuno de las lesiones precancerosas, son fundamentales para reducir el impacto de la enfermedad causada por el VPH, aunque aún continúan siendo un reto, particularmente en países como el nuestro. Los programas de tamización que incorporan la detección del virus mediante las pruebas moleculares, están demostrando ser más efectivos que los que únicamente incluyen la citología cervicouterina.

A medida que la prueba de ADN-VPH continúa estableciéndose como parte de los programas de tamización, el genotipo y la duración de la infección podrán estimar el riesgo de manera más efectiva que la citología. Igualmente, se están validando kits que evalúan las proteínas virales que puedan servir de apoyo para las otras pruebas de tamización.

A pesar de que el cáncer cervical se asocia con una morbilidad y mortalidad considerable en todo el mundo, aproximadamente el 90% de las muertes atribuibles a cáncer cervical ocurren en los países con ingresos bajos y medios, lo cual demuestra la necesidad de fortalecer los programas de tamización y prevención.

Hasta el momento se han encontrado resultados positivos con la implemen-

tación de las nuevas pautas establecidas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en las cuales la prueba de ADN-VPH se ratifica como la prueba de tamización ideal en la infección por VPH de alto riesgo. No obstante, se requieren estudios adicionales que confirmen estos hallazgos, dada su importancia en el control de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección.

Referencias

- de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA.** The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:2-13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>.
- Okunade KS.** Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 2020;40:602-608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>.
- Chan CK, Aimagambetova G, Ukybasssova T, Kongrtay K, Azizan A.** Human papillomavirus infection and cervical cancer: Epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives. *J Oncol* 2019;2019:3257939. <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>.
- Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al.** Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>.
- Cai T, Di Vico T, Durante J, Tognarelli A, Bartoletti R.** Human papilloma virus and genitourinary cancers: a narrative review. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70:579-587. <https://doi.org/10.23736/s0393-2249.18.03141-7>.
- Gilbert DC, Wakeham K, Langley RE, Vale CL.** Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy, a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2019;120:256-268. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0273-9>.
- Toro-Montoya AI, Piedrahita-Ochoa C, Gallego-Noreña G.** Tamización y prevención del cáncer cervical causado por papilomavirus. *Med Lab* 2010;16:511-546.
- Moscicki A-B, Schiffman M, Franceschi S.** Chapter 9 - The natural history of human papillomavirus infection in relation to cervical cancer. In: Jenkins D, Bosch FX, eds. *Human Papillomavirus*: Academic Press; 2020. p. 149-160. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814457-2.00009-X>.
- Piña-Napal JC, Crespo-Campos G, Fando-Calzado R, Casanova-Corona G, Curbelo-Toledo M, Guerra-Rodríguez MM.** Identificación molecular de genotipos papilomavirus humanos en pacientes con cáncer de cuello uterino. *AMC* 2016;20:288-298.
- Pérez-Pérez N, Tedesco S, González F, Jordi JML, Rey G.** Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino en la población del Hospital de Clínicas. *Montevideo-Uruguay. Anfamed* 2020;7:e202.
- World Health Organization (WHO).** Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Fact sheets. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Acceso 15 de febrero de 2020. Disponible en [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- Vorsters A, Bosch FX, Bonanni P, Franco EL, Baay M, Simas C, et al.** Prevention and control of HPV infection and HPV-related cancers in Colombia- a meeting report. *BMC Proc* 2020;14:8. <https://doi.org/10.1186/s12919-020-00192-2>.
- Bzhalava D, Eklund C, Dillner J.** International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015;476:341-344. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>.
- Woodman CB, Collins SI, Young LS.** The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;7:11-22. <https://doi.org/10.1038/nrc2050>.
- Albert E, Laimins L.** Regulation of the human papillomavirus life cycle by DNA damage repair pathways and epigenetic factors. *Viruses* 2020;12:744. <https://doi.org/10.3390/v12070744>.
- Bordignon V, Di Domenico EG, Trento E, D'Agosto G, Cavallo I, Pontone M, et al.** How human papillomavirus replication and immune evasion strategies take advantage of the host DNA damage repair machinery. *Viruses* 2017;9:390. <https://doi.org/10.3390/v9120390>.

17. **Smola S.** Immunopathogenesis of HPV-Associated Cancers and Prospects for Immunotherapy. *Viruses* 2017;9:254. <https://doi.org/10.3390/v9090254>.
18. **Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L.** Cervical cancer. *Lancet* 2019;393:169-182. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32470-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32470-x).
19. **de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al.** Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-459. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70158-5).
20. **Sichero L, Picconi MA, Villa LL.** The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Braz J Med Biol Res* 2020;53:e9560. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20199560>.
21. **Moya-Salazar JJ, Rojas-Zumaran V.** Tendencias en la investigación del virus de papiloma humano en Latinoamérica frente a los países de altos ingresos. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2017;68:202-217. <https://doi.org/10.18597/rcog.2679>.
22. **Sequera M, Matamoros A, León M.** Genotipos de VPH y cambios citológicos cervico-uterino en pacientes de una consulta ginecológica privada del Estado Carabobo, Venezuela. Marzo-octubre de 2017. *Rev Med Risaralda* 2020;26:28-37. <https://doi.org/10.22517/25395203.20781>.
23. **Bobadilla ML, Villagra V, Zorrilla ME, Pablo P, Olmedo G, Roscher G, et al.** Detección molecular del papilomavirus humano de alto riesgo en el seguimiento de mujeres tratadas por lesión escamosa intraepitelial. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2016;14:64-69.
24. **Ochoa-Carrillo FJ, Guarneros de Regil DB, Velasco-Jiménez MT.** Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su preventión. *GAMO* 2015;14:157-163. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.08.002>.
25. **Petca A, Borislavscu A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC.** Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med* 2020;20:186. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9316>.
26. **Gravitt PE, Winer RL.** Natural history of HPV infection across the lifespan: Role of viral latency. *Viruses* 2017;9:267. <https://doi.org/10.3390/v9100267>.
27. **Bruni LAG, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, et al.** Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Barcelona, España: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2019. Acceso 21 de febrero de 2021. Disponible en <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
28. **Engelsgjerd JS, LaGrange CA.** Penile Cancer. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Acceso 14 de febrero de 2021. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499930>.
29. **Aranda-Flores CE.** Infección por virus del papiloma humano: historia natural del cáncer de pene. *GAMO* 2016;15:323-326. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.12.011>.
30. **Iorga L, Dragos-Marcu R, Cristina-Diaconu C, Alexandra-Stanescu A, Pantea-Stoian A, Dorel-Mischianu D, et al.** Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med* 2020;20:91-96. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8181>.
31. **Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Rainne-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al.** A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine* 2020;22:100293. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100293>.
32. **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;62:147-172. <https://doi.org/10.3322/caac.21139>.
33. **Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR.** Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>.
34. **Fudulu A, Albulescu A, Anton G.** Human papillomaviruses' proteins with clinical utility. *J Immunoassay Immunochem* 2019;40:81-90. <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1553790>.
35. **White EA, Kramer RE, Tan MJ, Hayes SD, Harper JW, Howley PM.** Comprehensive analysis

- of host cellular interactions with human papillomavirus E6 proteins identifies new E6 binding partners and reflects viral diversity. *J Virol* 2012;86:13174-13186. <https://doi.org/10.1128/jvi.02172-12>.
- 36. Neveu G, Cassonnet P, Vidalain PO, Rollo C, Mendoza J, Jones L, et al.** Comparative analysis of virus-host interactomes with a mammalian high-throughput protein complementation assay based on *Gaussia princeps* luciferase. *Methods* 2012;58:349-359. <https://doi.org/10.1016/jymeth.2012.07.029>.
- 37. Pattyn J, Van Keer S, Tjalma W, Matheeuw V, Van Damme P, Vorsters A.** Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. *Papillomavirus Res* 2019;8:100185. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100185>.
- 38. Bhatla N, Singhal S.** Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;65:98-108. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>.
- 39. Guido R.** Cervical Cancer Screening. *Clin Obstet Gynecol* 2018;61:40-51. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000336>.
- 40. Lagheden C, Eklund C, Lamin H, Kleppe SN, Lei J, Elfström KM, et al.** Nationwide comprehensive human papillomavirus (HPV) genotyping of invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2018;118:1377-1381. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0053-6>.
- 41. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al.** Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-532. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62218-7).
- 42. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al.** Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F88-99. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095>.
- 43. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al.** Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama* 2018;320:674-686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>.
- 44. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología-ESE.** Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía No. 44. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014 Acceso 03 de febrero de 2021. Disponible en <https://www.cancer.gov.co/Gu%C3%ADas-y-Protocolos/Gu%C3%ADaDas-de-Practica-clinica/LPC-Guia-profesionales.pdf>.
- 45. Arbeláez-Vásquez A, Carreño C, Coñazos-Ramírez L, Castillo A.** Implementación de la nueva guía práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino en mujeres de la ciudad de Cali, Colombia. *Infectio* 2020;24:20-26.
- 46. PDQ Screening and Prevention Editorial Board.** Cervical cancer screening (PDQ®): Health professional version. PDQ cancer information summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2020 Acceso 17 de febrero de 2021. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65734/?report=classic>.
- 47. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al.** Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108:264-272. <https://doi.org/10.1097/01.Aog.0000220505.18525.85>.
- 48. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:430-434. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.02.065>.
- 49. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C, et al.** Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol* 2015;33:83-89. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.9948>.
- 50. Kelly R, Walker P, Kitchener H, Moss S.** Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities. *BJOG* 2012;119:20-25. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02970.x>.
- 51. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M.** The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:137-144. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31819308d4>.

- 52. Nogueira-Rodrigues A.** HPV vaccination in Latin America: Global challenges and feasible solutions. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019;39:e45-e52. https://doi.org/10.1200/edbk_249695.
- 53. Strategic Advisory Group of Experts on immunization.** Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014: Conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec 2014;89:221-236.
- 54. Gómez-Muñoz JM, Gómez-Rincón JC, Alí-Munive A, Cano-Gutiérrez CA, Coral-Alvarezo PX, Coronell-Rodríguez W, et al.** Guías para la inmunización del adolescente y adulto en Colombia. Documento de actualización, 2016. Infectio 2016;20:192-210. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2016.08.001>.
- 55. Ministerio de Salud y Protección Social.** Vacunación contra el Virus Papiloma humano - VPH en Colombia, para la prevención del cáncer de cuello uterino y verrugas genitales. 2012. Acceso 11 de febrero de 2021. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/1-vacunacion-contra-virus-papiloma%20humano-verrugas-genitales.pdf>.
- 56. Instituto Nacional de Cancerología-ESE.** Evidencia sobre la seguridad de la vacuna contra el cáncer de cuello uterino. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Cancerología-ESE; 2018. Acceso 06 de febrero de 2021. Disponible en <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Evidencia%20sobre%20la>.