



Cáncer de cérvix y su asociación con el virus del papiloma humano

Cervical cancer and its association with human papilloma virus



¹ **Dra. Alison Nicole Yanes Chacón**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0003-2760-0145>

² **Dra. Nazareth Pamela Villalobos Campos**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0005-1261-600X>

³ **Dr. Sergio Andrés Cubas González**

Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0002-6146-3669>

Recibido
28/03/2023

Corregido
06/06/2023

Aceptado
20/06/2023

RESUMEN

El cáncer de cérvix es el responsable del 7% de las muertes mundiales por algún tipo de cáncer en las mujeres. En la mayoría de los casos se disemina localmente y a través de los ganglios linfáticos. Los distintos genotipos de virus de papiloma humano (VPH) como el 16,18 son los de alto riesgo oncogénico, siendo responsables de las lesiones displásicas del cérvix.

El factor de riesgo más importante en la génesis del cáncer de cérvix es la infección persistente por el virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo, el cual es causa necesaria pero no suficiente para la producción del cáncer de cérvix. Para la prevención los dos factores más importantes son la vacunación contra VPH y pruebas de cribado mediante citología.

PALABRAS CLAVE: cérvix; papiloma; neoplasia; vacuna; papanicolaou.

ABSTRACT

Cervical cancer is responsible for 7% of global deaths from some type of cancer in women. In most cases it spreads locally and through the lymph nodes. The different HPV genotypes such as 16,18 are those with high oncogenic risk, being responsible for dysplastic lesions of the cervix. The most important risk factor in the genesis of cervical cancer is persistent high-risk human papillomavirus (HPV) infection, which is a necessary but not sufficient cause for the development of cervical cancer. For prevention, the two most important factors are HPV vaccination and cytology screening tests.

KEYWORDS: cervix; papilloma; neoplasm; vaccine; papanicolaou.

¹ Médica general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (ULatina). Código médico: [MED18274](#). Correo: ali.yanes2798@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED17906](#). Correo: naza291098@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello uterino debido a la persistencia de serotipos oncogénicos del virus del papiloma humano. Se manifiesta a través de lesiones precancerosas de lenta y progresiva evolución (1).

Es considerado un importante problema de salud pública que afecta principalmente a mujeres con vida sexual activa, y se considera el segundo cáncer más frecuente en la población femenina, con una mortalidad que ocurre en el 80% en los países de bajos ingresos (2). Según datos de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, en América Latina hubo 28 318 muertes por cáncer de cérvix en el 2018, con una tasa de 8.6 muertes por cada 100 000 habitantes (1).

En específico, es el responsable del 7% de las muertes mundiales por algún tipo de cáncer en mujeres, de acuerdo con datos del Globocan 2023. El cáncer de cérvix es una enfermedad que se puede prevenir en gran medida a través de la detección temprana con costos y riesgos muy bajos, siempre y cuando se realice el tamizaje oportuno en mujeres que no presentan síntomas y se brinde un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuados (3). Es esencial señalar que la calidad de vida, la educación y la accesibilidad a la atención médica juegan un papel importante en la detección temprana del cáncer de cérvix. Por lo tanto, debido a estos factores, esta patología sigue siendo una de las más comunes (3).

La infección por virus de papiloma humano (VPH) es más común en mujeres jóvenes menores de 25 años, coincidiendo con el inicio de su vida sexual, y disminuye significativamente en edades medias y mayores (1). El comportamiento sexual de

las adolescentes puede verse influenciado por diversos factores externos como los sociales, culturales y económicos, lo que puede conllevar a una vida sexual poco responsable (1). El entorno social ejerce una gran influencia en esta etapa de la vida, donde se establece la personalidad de la joven y la aceptación del individuo por el grupo en el que se desenvuelve (1).

El factor de riesgo más importante en la génesis del cáncer de cérvix es la infección persistente por el VPH de alto riesgo. Es causa necesaria pero no suficiente para la producción del cáncer de cérvix (1). Requiere de cofactores tales como: inicio de relaciones sexuales a temprana edad, alto número de parejas sexuales, otras enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo, consumo de anticonceptivos orales por más de 5 años y alteraciones inmunológicas como VIH1.

La infección por el VPH es considerada la infección de transmisión sexual más frecuente. Existen más de 200 genotipos distintos de VPH, agrupándose en de bajo y alto riesgo oncogénico (5). Los de alto riesgo oncogénico (VPH 16 y 18) originan lesiones displásicas, consideradas el precursor directo de gran cantidad de neoplasias especialmente de cuello uterino (5).

El cáncer cervical es una enfermedad que afecta desproporcionadamente mujeres de color y de bajo nivel socioeconómico (6).

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo realizar una descripción general del cáncer de cérvix y su asociación con el virus del papiloma humano, así como analizar la incidencia y prevalencia de esta patología, identificar los factores de riesgo asociados, evaluar la efectividad de las estrategias de prevención incluyendo programas de vacunación contra el VPH, programas de detección temprana, estrategias de

promoción de la salud y educación sobre el cáncer de cérvix junto con la importancia de un enfoque multidisciplinario, todo esto con base en la evidencia científica.

MÉTODO

En este artículo se realizó una revisión sistemática a partir de la consulta de 19 artículos científicos comprendidos entre los años 2018 y 2023, que dan validez a lo planteado. Las principales fuentes de información y consulta fueron Elsevier y SciELO; a su vez, se utilizaron términos como “papiloma”, “vacunas”, “cérvix”, “neoplasia”, y “papanicolaou”. Los artículos elegidos en su mayoría fueron revisiones bibliográficas o casos clínicos, estos en su mayoría están indexados en revistas digitales con Digital Object Identifier System (DOI).

Se tomaron en cuenta únicamente artículos en los idiomas inglés y español. En cuanto a los criterios de exclusión, no se tomaron en cuenta artículos publicados en años anteriores al 2018.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cérvix es una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres (7). Durante los últimos 30 años, la proporción cada vez mayor de mujeres jóvenes afectadas por el cáncer de cérvix ha oscilado entre el 10% y 40% (7).

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2008 se produjeron 529 000 nuevos casos de cáncer de cérvix en todo el mundo (7). Por el contrario, el número de nuevos casos de cáncer de cérvix fue de 77 000 en los países desarrollados, y ocupó el décimo lugar entre las neoplasias malignas femeninas (7).

A nivel mundial, en el 2018, con un estimado de 570 000 casos y 311 000 muertes, el

cáncer de cérvix se ubica como el cuarto cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la cuarta causa principal de muerte por cáncer en las mujeres. Sin embargo, aproximadamente el 85% de las muertes por cáncer de cérvix en todo el mundo ocurren en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, y la tasa de mortalidad es 18 veces mayor en los países de ingresos más bajos.

FACTORES DE RIESGO

El VPH es la infección de transmisión sexual más común, y un gran porcentaje de la población sexualmente activa entra en contacto con el virus a lo largo de su vida. Al ser en la mayoría de los casos una enfermedad asintomática, muchos de los infectados lo desconocen y, por lo tanto, la pueden transmitir (9). Un 90% de las infecciones por VPH se elimina sin necesidad de tratamiento durante los primeros dos años, y solo aquellas que se cronifican pueden dar lugar a lesiones precancerosas (9).

Dentro de los factores de riesgo se encuentran: múltiples parejas sexuales, inicio de relaciones sexuales a edad temprana, parejas sexuales promiscuas, historia de enfermedades de transmisión sexual, inmunosupresión, multiparidad, primer embarazo a una edad temprana, tabaquismo y deficiencia de ácido fólico (1,9,10).

La infección por VIH se asocia con un aumento de 5 veces en el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix, debido a un sistema inmune deteriorado (10). En una mujer con un sistema inmunocompetente, el desarrollo del cáncer de cérvix puede llevar de 15 a 20 años; sin embargo, en aquellas mujeres inmunosuprimidas, el tiempo de desarrollo de la enfermedad será

significativamente menor, entre 5 y 10 años (9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, en estadíos tempranos, el cáncer de cérvix no produce sintomatología, son frecuentemente encontrados en estadíos más avanzados (11). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: sangrado vaginal después de las relaciones sexuales, entre ciclos menstruales o después de la menopausia; descarga vaginal sanguinolenta y maloliente; y dolor pélvico o dolor durante las relaciones sexuales (11).

Algunos de los síntomas en enfermedad avanzada incluyen: dolor pélvico o lumbar, disuria o tenesmo rectal, sangrado tras la menopausia, dispareunia y síntomas constitucionales (11).

PREVENCIÓN

Vacunación

Uno de los principales métodos de prevención son las vacunas contra el virus del papiloma humano, ya que han demostrado resultados al disminuir la infección contra el VPH, la aparición de verrugas y lesiones precancerosas (13). Los programas de cribado son una estrategia de prevención efectiva y eficiente para prevenir el desarrollo del tumor; el papanicolaou, en combinación con el tratamiento en las primeras fases de la enfermedad, ha disminuido hasta en un 70% el porcentaje de las muertes (9).

La introducción de vacunas dirigidas a los genotipos de VPH causantes de cáncer más comunes ha avanzado en la prevención primaria del cáncer de cérvix (12). A medida que aumenta la cobertura de vacunación y

más personas vacunadas alcanzan la edad para iniciar la detección del cáncer de cérvix, se espera que la prevalencia del VPH continúe disminuyendo (12).

Estas vacunas son realizadas a partir de la cubierta o cápsula del virus, constituidas por proteínas, entre ellas L19. Son elaboradas a partir de ADN recombinante, que se unen entre sí de manera muy similar a la que está el VPH en la naturaleza, pero sin material genético viral. Son capaces de producir anticuerpos protectores exclusivamente contra los subtipos de VPH incluidos en la vacuna. Tienen un buen perfil de seguridad y habitualmente son bien toleradas (9).

La vacuna tetravalente, Gardasil, fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en el 2006 (13). La vacuna bivalente, Cervarix, fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el 2007 y por la FDA en el 2009 (13).

Cervarix protege contra las cepas oncogénicas más comunes (16 y 18), los cuales son los responsables del 70% de los cánceres cervicales. Gardasil, además de proteger contra las cepas 16 y 18, también protege contra las cepas 6 y 11, las cuales son responsables del 90% de verrugas genitales (13).

En el 2014, la FDA autorizó una vacuna nonavalente, Gardasil 9, la cual ofrece protección contra las cepas del VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 y 58 (13). Los 5 tipos adicionales cubiertos por Gardasil 9 podrían cubrir los tipos de VPH relacionados con otro 20% de los casos de cáncer de cuello uterino, por lo que Gardasil 9 tiene el potencial de proteger contra aproximadamente el 90% de los cánceres de cuello uterino (13).

Hay muchos efectos potenciales que influyen en la cobertura y eficacia de la vacunación, como la edad de la vacuna, las

regiones geográficas y la educación (12). El momento ideal para la mejor protección contra el VPH es antes de la exposición al virus (13).

Los estudios demostraron que la vacunación antes del primer contacto sexual podría proteger a más del 90% de las infecciones y lesiones precancerosas relacionadas con el VPH, mientras que la vacunación después de la exposición al VPH solo protege entre el 50 y 60% de las infecciones (13).

Se ha estimado que, si con los programas de vacunación se alcanzaran tasas del 70% en todo el mundo, la incidencia podría disminuir en 344 520 casos al año, y así se evitarían 178 182 muertes relacionadas con el cáncer de cérvix (9). Un ejemplo de país es Australia, donde la tasa de vacunación es superior al 70% y se ha podido demostrar la reducción de la displasia de alto grado de hasta un 38% (9). Incluso en Estados Unidos, donde la tasa de vacunación es más baja, también se ha visto una reducción en la incidencia de la displasia cervical de alto grado (9). Debido a que la displasia de alto grado es un precursor necesario de varios tipos de cáncer de cérvix, la disminución de la incidencia de la displasia se traducirá en una menor incidencia de cáncer cervical en la próxima década (9).

Las reacciones adversas descritas de las vacunas con mayor frecuencia son leves en el lugar de la inyección (dolor, eritema e inflamación), cefalea y en menor proporción fiebre (9).

MÉTODOS DE TAMIZAJE

La infección por VPH puede detectarse mediante diferentes técnicas de PCR, citología y colposcopia (5). La alta incidencia de la neoplasia cervical y la existencia de una lesión precursora claramente establecida llevó hace más de cuatro décadas a la implantación de programas de

cribado que han permitido una importante reducción de la incidencia de esta patología (5).

La detección para el cáncer de cérvix debe comenzar a partir de los 21 años de edad, entre los 21-29 años se recomienda la citología cada 3 años (12). En la actualidad, existen tres opciones recomendadas en personas entre los 30-65 años: citología cervical cada 3 años, test de VPH o co-test cada 5 años (citología y test de VPH) (12). Las tres estrategias de detección son efectivas y cada una proporciona un equilibrio razonable de beneficios (12). Después de los 65 años, si ha habido resultados negativos en los *screening* anteriores, no se recomiendan futuros *screening* (12).

Estas recomendaciones aplican para individuos que no han tenido signos o síntomas de cáncer de cérvix, independientemente de su historia sexual o su vacunación contra el VPH12. Estas recomendaciones no aplican para individuos con alto riesgo de desarrollo de cáncer cervical, como aquellos que han recibido un diagnóstico de lesión precancerosa de alto riesgo (12).

Los datos de ensayos clínicos, estudios de cohorte demuestran que, entre los pacientes de riesgo promedio de 25 a 65 años, las pruebas primarias de VPH de alto riesgo y las pruebas conjuntas detectan más casos de neoplasia intraepitelial de alto grado que la citología sola (12). La citología mediante la técnica de Papanicolaou tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de lesiones de alto grado, pero compensa con una alta especificidad. Sin embargo, al combinarla con la detección molecular del virus de papiloma humano, se logra una sensibilidad de hasta el 96% (9).

En países con bajos y medios ingresos, incluyendo Costa Rica, más del 70% de las

muerdes por cáncer ocurren, pero se pueden prevenir y tratar si se cuenta con suficientes recursos (3). La falta de acceso a servicios médicos y a educación es un factor que contribuye a la detección tardía del cáncer de cérvix, y esto se conoce como determinantes sociales de la salud (3).

PRESERVATIVO

El uso de preservativos reduce el riesgo en alrededor de un 60%; sin embargo, no protege zonas genitales del contacto de piel (9). En general, la evidencia apoya el uso de preservativos para disminuir el riesgo de transmisión sexual (1); no obstante, con su uso constante y correcto, la transmisión todavía puede ocurrir (1). Es importante destacar que la prevención primaria se debe realizar a través de la promoción de la salud, vacunación contra el VPH y la detección oportuna del cáncer cervical (1).

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer cérvix depende de varios factores, incluido el estadio del cáncer, la edad de la paciente, el estado de salud general, así como la intención reproductiva a futuro. El tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de estas. Por otro lado, a lo largo de los últimos años se han realizado avances significativos en el desarrollo de tratamientos y terapias antivirales dirigidos tanto al VPH como al cáncer de cérvix. A continuación, se explicarán en detalle las diferentes modalidades de tratamiento utilizadas destacando los avances más recientes en el campo (14).

Cirugía en lesiones premalignas

Se pueden utilizar tres tipos de procedimientos para tratar los precánceres

del cuello uterino, la criocirugía, la ablación con láser, o la cirugía por escisión (conización).

- **Criocirugía:** es un tipo de ablación en la que una sonda de metal muy fría se coloca directamente en el cuello uterino, destruyendo las células anormales mediante congelación. Se utiliza para tratar la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (14).
- **Ablación con láser:** consiste en dirigir un rayo láser a través de la vagina para vaporizar (quemar) células anormales. Se utiliza para tratar la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) (14).
- **Conización:** otra forma de tratar la NIC: se realiza la extirpación de una porción del tejido cervical afectado. Esta técnica se utiliza tanto para diagnóstico como para tratamiento (14).

Cirugía en el cáncer cérvix

Los procedimientos para tratar el cáncer de cuello uterino invasivo son: histerectomía (simple o radical) y cervicectomía (14).

Histerectomía simple: técnica empleada para la extirpación del útero, pero no las estructuras próximas al útero, en esta técnica no se extirpan la vagina ni los ganglios linfáticos de la pelvis. Los ovarios generalmente se dejan en su lugar a menos que haya otra razón para extirparlos. Se utiliza para ciertos tipos de NIC grave o tipos de cáncer de cuello uterino en etapas muy iniciales (14). Existen diferentes maneras de hacer una histerectomía:

- **Histerectomía abdominal:** el útero se extirpa a través de una pequeña incisión quirúrgica que se hace en la parte frontal del abdomen (14).
- **Histerectomía vaginal:** el útero se extirpa a través de la vagina.

- **Histerectomía laparoscópica:** el útero se extirpa mediante laparoscopia.

Histerectomía radical: técnica en la que se realiza extirpación del útero junto con las estructuras anexas, el cuello uterino, así como la parte superior de la vagina. Los ovarios no se extirpan a no ser que haya otra razón médica que lo requiera (14).

Cervicectomía: en este procedimiento se extirpan el cuello uterino y la parte superior de la vagina, pero no el cuerpo del útero (14).

Radioterapia

- **Radioterapia externa:** se utiliza radiación de alta energía dirigida al área afectada para destruir las células cancerosas.
- **Braquiterapia:** se colocan fuentes de radiación directamente en el cuello uterino o en la vagina para tratar el cáncer de forma localizada (14,15).

Quimioterapia

Se utilizan medicamentos para destruir las células cancerosas en todo el cuerpo. Puede administrarse en combinación con radioterapia (quimiorradioterapia) o como tratamiento sistémico antes o después de la cirugía (14,15).

Terapias antivirales

- **Terapia de transferencia adoptiva de células T:** un enfoque interesante es la terapia de transferencia celular adoptiva, como el uso de células asesinas inducidas por citoquinas o la transferencia de células T. Los dos enfoques principales de esta terapia incluyen el uso de linfocitos infiltrantes de tumores y la terapia de células T con

receptores de células T modificados genéticamente, para los cuales se utilizan células T autólogas o alogénicas específicas del tumor, estas son reinfundidas para el tratamiento. Estas células crecen en un laboratorio con la ayuda de interleucinas antes de ser reinfundidas. Esta terapia se utiliza con una única infusión de células T, y se combina con ciclofosfamida y fludarabina además de una sola dosis de aldesleukina (16).

- **Terapia antiangiogénica:** la actividad patógena del VPH depende de la presencia de las proteínas E6 y E7: E6 promueve la degradación de p53, mientras que E7 inactiva la proteína. La degradación de p53 podría ser el responsable de la activación de la angiogénesis a través de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La angiogénesis tiene una función crítica en el crecimiento y supervivencia de las células tumorales, mientras que el VEGF juega un papel importante en el control, crecimiento tumoral y en el desarrollo de metástasis. Se ha demostrado que niveles altos de VEGF se han asociado con estadios avanzados de cáncer cervical. Para ello, se ha utilizado el bevacizumab que es un anticuerpo de inmunoglobulina G1 dirigido contra VEGF, este ha presentado un gran avance ya que muestra un beneficio en la supervivencia (17).
- **Terapia con inhibidores de la transcriptasa inversa:** algunos estudios han investigado el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa, como el tenofovir, en el tratamiento de lesiones cervicales asociadas al VPH. Estos medicamentos han demostrado efectos favorables en la regresión de las lesiones cervicales y la supresión viral (18).

- **Terapia con inhibidores de punto de control inmunitarios o inmunomoduladores:** se ha visto eficacia en el fármaco pembrolizumab el cual fue aprobado por la FDA en el 2018, que actúa directamente en la proteína PD-1, la cual es una proteína que se encuentra en las células T del sistema inmune. Al bloquear la PD-1, este medicamento refuerza la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Esto puede disminuir el tamaño del tumor o desacelerar el crecimiento (16,18).
- **Terapia con anticuerpos dirigidos:** en este grupo se encuentran los anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía VEGF/VEGF-R, la cual se encarga de inhibir el crecimiento de los vasos sanguíneos tumorales. Este ha sido aprobado para pacientes con cáncer de cérvix avanzado junto con el fármaco tisotumab, el cual es un conjugado dirigido al factor tisular. La terapia con anticuerpos dirigidos son proteínas producidas por el sistema inmune que se pueden modificar para activar marcadores específicos en las células cancerosas, esto con el fin de alterar la actividad cancerosa y su crecimiento descontrolado. Otros de ellos son la vía HER2 y TROP2 (19).

CONCLUSIONES

El cáncer de cérvix es una neoplasia de alto impacto en las mujeres, con un aumento en la incidencia en grupos socioeconómicos bajos debido a un menor cumplimiento en las pruebas de cribado, y su aparición está estrechamente relacionada con la infección persistente del virus del papiloma humano (VPH) de cepas de alto riesgo.

La NIC es una lesión premaligna que puede detectarse mediante diferentes técnicas de

citología y colposcopia, y su prevención se realiza a través de programas de cribado y tratamiento temprano idealmente en las primeras fases. Las vacunas son un método de prevención muy efectivo, ya que disminuyen la infección, las verrugas y las lesiones precancerosas. Estas se realizan a partir de la cápsula del virus, sin material genético viral, lo que les permite producir anticuerpos protectores contra los subtipos de VPH incluidos en la vacuna.

La mejor protección se logra antes del primer contacto sexual, donde la vacunación podría proteger a más del 90% de las infecciones y lesiones precancerosas. Es importante destacar que la prevención primaria se debe realizar a través de la promoción de la salud, vacunación y detección oportuna del cáncer de cérvix. La disminución de la incidencia de la displasia se traducirá en una menor incidencia de cáncer cervical en el futuro.

Es importante destacar que, a pesar de varios enfoques prometedores, la inmunoterapia aún se encuentra en el comienzo de la exploración clínica para el cáncer de cérvix, y de momento no sustituye a los tratamientos convencionales, sino que se utiliza como un enfoque complementario. La combinación de esta con otras modalidades de tratamiento puede mejorar los resultados y aumentar las tasas de respuesta en pacientes con cáncer de cérvix.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés ni beneficios económicos al realizar este artículo.

REFERENCIAS

1. Bravo Polanco E, Águila Rodríguez N, Guerra Villarpanda D, Blanco Vázquez Y, Rodríguez González O, Oliva Santana M. Cáncer

- Cérvico Uterino: Prevención y tratamiento - SLD.CU. Cáncer cérvico uterino: prevención y tratamiento [Internet]. 2020 [citado el 23 de febrero 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000400685
- Narváz Ocampo LJ, Collazos Cerón AC, Daza Ocampo KT, Torres Camargo YA, Ijái Piamba JE, Gómez Sandoval DM, et al. Conocimientos sobre prevención y factores de riesgo para cáncer de cuello uterino en un centro de educación técnica. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2019 [citado el 23 de febrero 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000300005
 - Rivera-Chavarría A, Calderón-Céspedes A. Cáncer de Cérvix en Costa Rica, barreras según las dimensiones de la Asistencia Sanitaria: Una Revisión Sistemática Cualitativa. Población y Salud en Mesoamérica [Internet]. 2022 [citado el 23 de febrero 2023]. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S165902012022000200353&script=sci_arttext
 - Reyna-Villasmil E, Mayner-Tresol G, Pérez-Ortiz V. Metástasis cerebral de carcinoma de cuello uterino. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2017 [citado el 23 de febrero 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000100017
 - Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones Genitales por el virus del Papiloma Humano. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. 2019 [citado el 24 de febrero 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-genitales-por-el-virus-S0213005X19301223>
 - Podwika SE, Duska LR. Top advances of the year: Cervical cancer. American Cancer Society Journals [Internet]. 2023 [citado el 24 de febrero 2023]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/>
 - Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese journal of cancer research [Internet]. 2020 [citado el 24 de febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797226/>
 - Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An update on human papilloma virus vaccines: History, types, protection, and efficacy. Frontiers [Internet]. 2022 [citado el 24 de febrero 2023]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.805695/full>
 - Sánchez Lorenzo LSL. Cáncer de Cérvix. SEOM - Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2020 [citado el 01 de marzo, 2023]. Disponible en: <https://seom.org/174-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%BAblico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-cervix>
 - Boardman CH. Cervical cancer. Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. 2022 [citado el 24 de febrero 2023]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/253513-overview>
 - Clinic M. Cervical cancer. Mayo Clinic. Mayo Foundation for Medical Education and Research [Internet]. 2022 [citado el 24 de febrero 2023]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cervical-cancer/symptoms-causes/syc-20352501#:~:text=Early%2Dstage%20cervical%20cancer%20generally,and%20have%20a%20foul%20odor>
 - American College of Obstetricians and Gynecologists. Updated cervical cancer screening guidelines. ACOG [Internet]. 2021 [citado el 01 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/04/updated-cervical-cancer-screening-guidelines>
 - Cheng L, Wang Y, Du J. Human papillomavirus vaccines: An updated review. Vaccines. U.S. National Library of Medicine [Internet]. 2020 [citado el 01 de marzo 2023].

- Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565290/>
14. American Cancer Society. Tratamiento del Cáncer de Cuello Uterino. American Cancer Society [Internet]. [citado el 01 de marzo, 2023]. Disponible en:
<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8936.00.pdf>
 15. Malca-Tocas MM, Ugarte-Gil C, Matos-Miranda CP, Becerra-Chauca N, Ceballos-Pacheco C, Broncano-Huwasquiche O, et al. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Cáncer de Cuello uterino estadios tempranos. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo [Internet]. 2021 [citado el 01 de marzo, 2023]. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2227-47312021000500017&script=sci_arttext
 16. Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M, Garcia M, Siepmann T, Hasenburg A, et al. Efficacy and safety of immunotherapy for cervical cancer-A systematic review of clinical trials. U.S. National Library of Medicine [Internet]. 2022 [citado el 01 de marzo 2023]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8773848/>
 17. Enriquez I, Galicia T, Coronel JA, Espinoza R, Calderillo G, Cortés P, et al. Standard Treatment with Bevacizumab as Targeted Therapy in Cervical Cancer. Revista de Investigación Clínica [Internet]. 2021 [citado el 01 de marzo 2023]. Disponible en:
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762020000400213
 18. Inmunoterapia para el Cáncer de Cuello Uterino. American Cancer Society [Internet]. [citado el 01 de marzo 2023]. Disponible en:
<https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-cuello-uterino/tratamiento/inmunoterapia.html>
 19. Cancer Research Institute. Cáncer de cuello uterino. Cancer Research Institute [Internet]. 2022 [citado el 01 de marzo 2023]. Disponible en:
<https://www.cancerresearch.org/es/cancer-types/cervical-cancer>