



ARTÍCULO DE REVISIÓN

TEST de virus papiloma humano como método de screening primario para el diagnóstico de neoplasias de cérvix uterino

Dr. Iván Enrique Naranjo Logroño¹
Darwin Rea, Estudiante de la ESPOCH Medicina²
Jorge Rubio, Estudiante de la ESPOCH Medicina.²
Lisbeth Romero, Estudiante de la ESPOCH Medicina.²
Jessica Sañaicela, Estudiante de la ESPOCH Medicina.²
Jennyfer Vallejo, Estudiante de la ESPOCH Medicina.²
Jessenia Yucailla, Estudiante de la ESPOCH Medicina.²
Adrián Zabala, estudiante de la ESPOCH Medicina.²

1. Escuela de Medicina. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Médico Especialista.
2. Escuela de Medicina. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Estudiante.

Enviar correspondencia a: inaranjo@espoch.edu.ec

RESUMEN

La detección del cáncer cervicouterino mediante citología ha ido disminuyendo su incidencia en un 50%. Los métodos moleculares que detectan la presencia de HPV, consisten en la amplificación específica del DNA viral. La prueba de captura de Híbridos Hybrid Capture II (HC-II),(11), es un método semicuantitativo no radiactivo, basado en la hibridación del DNA de HPV con sondas de RNA, y en el que se usan anticuerpos monoclonales específicos que luego se revelan por quimioluminiscencia. A través de este método se detectaron cinco genotipos de bajo riesgo (6,11,42,43,44) y trece de alto riesgo (13,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68)

Objetivo: exponer test de HPV como método de cribado primario para diagnóstico temprano de genotipos de alto riesgo del HPV.

Métodos: se realizó una revisión sobre el Test de virus papiloma humano como método de screening primario para el diagnóstico de neoplasias de cérvix uterino en Internet. La búsqueda abarcó artículos publicados en los últimos 10 años. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed, Elsevier, Cochrane y SciELO con la utilización de varios descriptores tanto en inglés como en español. Se obtuvieron 27 artículos.

Palabras clave: Virus de papiloma humano, cáncer de cuello uterino, test de VPH.



ABSTRACT

The detection of cervical cancer by cytology has been decreasing its incidence in a 50%. The molecular methods that detect the presence of HPV, consist of the specific amplification of viral DNA. The capture of Hybrid Capture II Hybrid (HC-II), (11), is a semi-quantitative non-radioactive method, based on the hybridization of HPV DNA with RNA probes, and in which specific monoclonal antibodies are used, are revealed by chemiluminescence. Five low-risk (6,11,42,43,44) and thirteen high-risk genotypes were detected through this method (13,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56 , 58, 59 and 68)

Objective: to present HPV test as a primary screening method for early diagnosis of HPV high-risk genotypes.

Methods: a review was performed on the human papillomavirus test as a primary screening method for the diagnosis of uterine cervix neoplasms on the Internet. The search covered articles published in the last 10 years. Reference database databases such as MEDLINE, PubMed, Elsevier, Cochrane and SciELO were consulted using several descriptors in both English and Spanish. We obtained 27 articles.

Key words: Human papillomavirus, cervical cancer, HPV test.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual con el pasar de los años y el consiguiente avance de la medicina y su enfoque en la prevención, ha hecho que vayan cobrando un mayor interés, debido a que no solamente afectan el sistema inmunológico del organismo, sino que son capaces ya de generar cierto cambio celular; como es el caso del virus del papiloma humano (VPH), el cual está íntimamente relaciona con el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Es por esto que varias

investigaciones se han enfocado en la detección precoz del VPH, especialmente en las cepas 16 y 18 que explican el 70% de los casos y otros 10 tipos (45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) que explican el 25-35% de los casos restantes. Pero existen estudios que afirma que la sola realización de citología o colposcopia, para la detección de lesiones cancerosas no han tenido un mayor impacto en las tasas de mortalidad e incidencia de cáncer de cuello uterino y que las mismas detectan la lesión cervical en estadios muy



avanzados, razón por la cual se empiezan a realizar investigaciones mucho más a fondo, en la exploración de otras técnicas que permitan una pronta detección para la toma de medidas inmediatas en la prevención de aparición de cáncer cervical.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sobre el Test de Virus Papiloma Humano, para el diagnóstico temprano de neoplasias de cérvix uterino en Internet. La búsqueda abarcó artículos publicados en los últimos 5 años. Se evaluaron revistas de impacto, Bibliomedica, Latindex relacionadas con el tema (00 revistas). Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y SciELO con la utilización de varios descriptores tanto en inglés como en español. Se incluyeron artículos en idioma inglés, y español.

Desarrollo

El cáncer cérvicouterino es la segunda neoplasia maligna más frecuente que se presenta en las mujeres entre los 35 y 64 años, constituye un problema de salud pública, a escala mundial el cáncer cervicouterino se presenta 528.000 casos nuevos por año en donde más de 266.000 mujeres mueren por esta enfermedad. El Registro Nacional de Tumores Contra la Lucha del Cáncer (Solca) señala que 20 de

cada 100.000 mujeres padecen de esta enfermedad en el Ecuador. [1].

En los países desarrollados se ha implementado programas basados en la citología logrando disminuir significativamente la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino, mientras que en los países latinoamericanos que implementaron estos programas han tenido limitaciones para alcanzar el impacto deseado en la reducción de la incidencia y mortalidad. [2]

El alcance de nuevas técnicas de tamizaje, junto con la administración de vacunas previene la mayoría de lesiones relacionadas con VPH 16 y VPH 18 en mujeres no expuestas previamente al virus, representan una gran oportunidad para la prevención del cáncer cervical uterino. En los primeros años de vida sexual existe un aumento de incidencia de infección y aclaramiento viral, en donde más del 90% de las infecciones son transitorias e irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Por el contrario en mujeres mayores de 30 años presentan una menor prevalencia de infección VPH, pero mayor porcentaje de persistencia, lo que conlleva mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad razón por la cual el tamizaje con el test de VPH se lo realiza a partir de esta edad siendo un marcador muy sensible y precoz del riesgo de



cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años. [3]

Virus papiloma humano

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) son un grupo de virus de ADN de doble banda que pertenecen a la familia Papovaviridae, cápside proteica de simetría icosaédrica [4], no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm. Hacia el interior de la cápside se encuentra un DNA circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación. Existen 2 tipos de genomas que conforman este virus: los de codificación temprana (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7), los genes E6 y E7 son oncogénicos por su capacidad transformante [1], y los de codificación tardía L1 y L2 (estos servirán para la fabricación de vacunas). En el interior de la cápside se encuentra un DNA circular de doble cadena compuesto por casi 8000 pares de bases, de las cuales 4000 codifican la replicación viral, 3000 las proteínas estructurales y 1000 que no codifican pero tienen factores reguladores de la replicación. [5]

Tipos de VPH

Se ha establecido más de 100 tipos virales, pero se han identificado 15 principales responsables del cáncer de cuello uterino y se los denomina virus de alto riesgo por su potencial oncógeno. Se los han clasificado como cutáneos y mucosos. Los mucosos están asociados con lesiones benignas (tipo 6 y 11 principalmente), se encuentran en los condilomas y son de bajo riesgo, en cambio los virus de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), siendo los tipos 16, 18 los más frecuentes con 70%-80% de incidencia. [5]

Ciclo vital del VPH

Estos virus están ligados al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales del huésped los queratinocitos de la capa basal del epitelio escamoso estratificado. [6] Este inicia infectando a células poco diferenciadas de la membrana basal del epitelio donde inicia la transcripción de genes, el virus alcanza los estratos bajos del epitelio a través de micro-lesiones en el tejido, se une a una célula blanco por un receptor de membrana, entonces cuando la célula está infectada el DNA viral queda en forma circular fuera de los cromosomas de la célula huésped queda en vesículas endocíticas aquí se separa la proteína L1 del genomas. [6] La proteína L2 es la responsable del escape del genoma viral de la vesícula endocítica y se dirige al núcleo de la célula huésped. [6] La expresión y



replicación del virus ocurre de forma regulada por el grado de diferenciación del queratinocito infectado. [4] En los queratinocitos indiferenciados o medianamente diferenciados se da la expresión de los genes de la región temprana del genoma viral lo que conduce a la producción de las proteínas virales reguladoras E1, E2, E4, E5, E6 y E7. [6]

Los VPH no presentan una fase lítica, por lo tanto se valen de las características propias de las células que los albergan para propagar su progenie, la cual es liberada cuando las células terminales del estrato córneo sufren un proceso de descamación. [5]

Cuando se estudian las lesiones histológicas y los marcadores moleculares, en un mismo tipo de lesión histológica puede mostrar diferentes marcadores, y en dentro de una misma biopsia pueden haber diferentes expresiones. Estas anomalías tempranas en el ciclo viral pueden desencadenar el desarrollo de lesiones NIC o del CCU. Es decir, los marcadores celulares pueden constituir técnicas adecuadas para mejor predecir el futuro de las lesiones. [6]

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus que puede generar cambios en las células del cuello uterino. La prueba del VPH ayuda a identificar el virus y no los cambios en las células existiendo una sensibilidad del 99%. Las pruebas que permiten identificar la

infección en ADN por VPH, para alguno de los 13 tipos virales de 15 considerados hasta ahora de alto riesgo, se realizan mediante ensayos de PCR (Polymerase Chain Reaction) y prueba de captura de híbridos (Hybrid Capture, HC). Se ha considerado importante tipificar las infecciones en los genotipos virales, especialmente 16 y 18, responsables de casi el 70% de los cánceres de cuello uterino. [7]

¿Qué es el Test de HPV?

El test de VPH comprende una tecnología de biología molecular que tiene por objetivo permitir detectar el ADN de los diferentes tipos de VPH que son considerados de alto riesgo oncogénico en las células del cuello del útero. Se trata de un test con alta sensibilidad (95%); que tiene un alto valor predictivo negativo lo que permite espaciar el intervalo del tamizaje; y que favorece la identificación de lesiones al mejorar la sensibilidad del PAP. En la actualidad existe una variedad de evidencia científica que otorga datos sobre los beneficios de incorporar el Test de VPH como método de tamizaje primario, en combinación con el Papanicolaou.

En América Latina desde el año 2011 el Instituto Nacional del Cáncer (INC) junto al Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC) en Argentina, está desarrollando acciones para incorporar este método de tamizaje. De esta manera



Argentina se convirtió en un país pionero en la Región en la implementación de esta nueva tecnología que busca lograr un impacto mayor en la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad por esta enfermedad. [8]

Forma en que se realiza el examen

La prueba de ADN para el VPH es muy semejante a la citología vaginal e incluso puede hacerse durante la misma. El médico coloca un espejo en la vagina abriéndola lo suficiente para tener acceso al cuello uterino se utiliza un cepillo especialmente diseñado, y un pequeño tubo colector que contiene un medio líquido para su conservación y transporte se toma la muestra del cuello uterino suavemente. [9]

Las células se envían a un laboratorio para su análisis bajo el microscopio. Este examinador confirmará si las células contienen ADN de los tipos de VPH oncogénicos.

Preparación para el examen

Por lo menos 24 horas antes de realizar el examen la paciente debe evitar:

- Duchas vaginales
- Tener relaciones sexuales
- Tomar un baño
- Usar tampones
- Usar óvulos

Debe vaciar la vejiga justo antes del examen.
Debe informar al médico si está tomando

algún medicamento o si sospecha de un embarazo. No debe estar menstruando ya que si lo está la prueba se debe aplazar. [10]

Razones por las que se realiza el examen

Los tipos de VPH de alto riesgo pueden llevar a cáncer de cuello uterino o a cáncer anal. La prueba de ADN para el VPH se realiza para determinar si la mujer está infectada con uno de los virus oncogénicos. La prueba de ADN para el VPH no reemplaza a una citología vaginal. La citología es la principal prueba de detección para el cáncer de cuello uterino. Los resultados de la prueba para VPH le ayudan al médico a decidir si es necesario realizar pruebas o tratamientos adicionales. [10]

En quienes se aplica la prueba

La prueba de ADN de VPH se recomienda para las edades de 30-35 años, donde puede aumentar la tasa de detección de lesiones NIC 2 y, con la clasificación adecuada, disminuyendo significativamente la indicación de colposcopia, tiene más efectividad en la prevención de los cánceres invasivos que la prueba de Papanicolaou. En la práctica actual 50-60% de las mujeres con pruebas ADN de VPH-positivas no hay anomalías citológicas. Para estas mujeres se recomienda la prueba de Papanicolaou triage y volver a probar a los 12 meses. [11]

También es importante destacar que la prueba del VPH ofrece una mayor tranquilidad frente



a NIC 3 y por lo tanto podría ser utilizado como pantalla para descartar la enfermedad en mujeres sanas, mientras que Papanicolaou es útil como prueba diagnóstica secundaria a identificar a las mujeres VPH positivas en riesgo inmediato de NIC 3+. También hay evidencia de otros estudios que sugieren que la prueba del VPH podría ayudar a identificar a las mujeres en riesgo de AIS y el adenocarcinoma invasivo, que son mal detectados por cribado basado en la citología sola. En la última década incluyen la iniciación de la detección a la edad de 21 años y el cese de detección en mujeres de bajo riesgo a la edad de 65 años. [12,13]. Pero a pesar de existir evidencias de ello se recomienda que la prueba del VPH se debe realizar sólo en las mujeres de edad de 30 años o más, porque las mujeres menores de 30 años tienen una alta prevalencia de la infección transitoria y una baja prevalencia de lesiones de alto grado subyacentes. Por lo tanto, las pruebas de ADN del VPH en mujeres menores de 30 años de edad puede conducir a una evaluación que no sean necesarios. [14]

Incluso con pruebas cuidadosamente validadas, la utilidad clínica de la prueba de HR-VPH en mujeres con ASC-US está limitada por el hecho de que, en promedio, el 43% será HR-HPV +, mientras que la prevalencia de NIC 2 o peor. Esto sugiere que puede haber beneficio clínico en estratificar

más a las mujeres HR-HPV + con ASC-US para reducir la colposcopia innecesaria o el seguimiento posterior, arriba. Debido a que HPV-16 y HPV-18 están asociados con aproximadamente el 70% de todos los carcinomas cervicales invasivos, el genotipo 13 para HPV-16 / HPV-18 podría identificar a las mujeres con mayor riesgo de NIC 2 o peor y proporcionar una estratificación clínicamente útil de riesgo de enfermedad cervical. [15]

Para las mujeres de 30 años o más en la práctica clínica habitual, una sola prueba de VPH negativa fue suficiente para proporcionar un fuerte reaseguro contra el cáncer de cuello de útero en cinco años, lo que demuestra la seguridad de los intervalos de detección de 3 años para las mujeres VPH-negativo / PAP-negativo y lo que sugiere que cinco -Año intervalos también pueden ser seguros. las pruebas de VPH concurrente resultó en la identificación temprana de las mujeres con alto riesgo de cáncer de cuello uterino, especialmente el adenocarcinoma. La prueba del VPH sin adyuvante citología puede ser suficientemente sensible para la detección del cáncer cervical primario. [16]

Interpretación del resultado

Es importante conocer que un HPV TEST tiene una sensibilidad del 99%, es decir, que no existen falsos negativos cuando la toma de material se realiza correctamente. Las variables que nos arroja una prueba de HPV



nos permite discernir dos opciones de resultados para este test, resultados normales y resultados anormales. Se denomina a un resultado como normal cuando no existe en la paciente infección por un virus HPV de alto riesgo, es decir, no se ha encontrado la presencia del virus a nivel de las células cervicales. Un resultado anormal significa la presencia de HPV en las células cervicales, por lo que nos encontramos frente a una paciente que es portadora de un tipo de HPV de alto riesgo. Los tipos de VPH de alto riesgo pueden causar cáncer del cuello uterino y cáncer de la garganta, la lengua, el ano o la vagina. Algunos Test del HPV pueden indicar la infección por tipos específicos de HPV, en particular HPV 16 o 18. Los tipos HPV 16 y 18 son responsables del 70% de todos los cánceres cervicales. Vale recalcar que tener HPV no significa necesariamente la existencia de cáncer de cuello uterino o desarrollo inminente de cáncer de cuello uterino. Dependiendo de los resultados del examen el medico puede recomendar:

- Pruebas de rutina, según las directrices. Dependiendo de su edad y las pruebas recibidas, esto puede ser cada 3 años o cada 5 años.
- Pruebas de seguimiento con una prueba de Papanicolau y una prueba de VPH en un año.
- Colposcopia [17]

Resultados negativos de un Test De Hpv es un predilector de bajo riesgo de Ca. De cuello uterino.

En 2014 son publicados en *Journal of the National Cancer Institute* los hallazgos encontrados en un estudio acerca del test de HPV, dicho estudio realizado por los investigadores de Los Institutos Nacionales de la Salud (NHI) revela que los resultados negativos de una prueba de HPV son con gran aceptación indicadores de bajo riesgo de que una mujer padezca cáncer de cuello uterino. La investigación se desarrolla en un grupo de mujeres de entre 30 y 64 años de edad que se sometían a pruebas conjuntas, lo que significa que se realizaban una prueba de Papanicolaou y un test de HPV simultáneos, esto desde 2003. En 2011 en un millón de mujeres que se realizaron el examen de detección para HPV los investigadores deciden calcular el riesgo para cáncer de cuello uterino en resultados negativos de solamente HPV TEST, Resultados negativos solamente de la prueba de Pap y resultados negativos de las pruebas conjuntas. Los investigadores hallaron que el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino en los tres años siguientes a la obtención de un resultado negativo en la prueba del VPH fue casi la mitad del observado después de un resultado negativo de la prueba de Pap, lo cual determina un riesgo bajo. El riesgo de cáncer



de cuello uterino en los tres años posteriores a un resultado negativo de la prueba del VPH fue similar al riesgo de padecer cáncer cinco años después un resultado negativo de una prueba conjunta. Los investigadores estimaron que la cifra de mujeres que padecerían cáncer de cuello uterino después de recibir un resultado negativo en las pruebas sería la siguiente:

Resultado negativo de la prueba de Pap: 20 por cada 100 000 mujeres durante tres años.

Resultado negativo de la prueba del VPH: 11 por cada 100 000 mujeres durante tres años.

Resultado negativo de la prueba conjunta: 14 por cada 100 000 mujeres durante cinco años.
[18]

Test de HPV versus Prueba de Papanicolaou

Una de las pruebas más utilizadas para la detección de cáncer cervical es la prueba de Papanicolaou, la cual ha probado ser una herramienta valiosa en la prevención del cáncer de cuello uterino, siendo poseedora de una alta especificidad (tabla1) es decir, si una citología sale anormal la posibilidad que sea un falso positivo es muy baja; por lo que ha sido muy exitosa en los países donde la mayoría de la población femenina tiene acceso a la educación, tecnológica, en donde existen los recursos adecuados para garantizar la calidad y el seguimiento de las mujeres en riesgo, llevando a la disminución de la

mortalidad por cáncer de cuello uterino muy al contrario de los países de medianos y bajos recursos, en donde la prueba no la logrado los resultados esperados y las tasas de mortalidad continúan en ascenso. Por lo que a medida que se han llevado a cabo varias investigaciones, varias mujeres con un historial de resultados de Papanicolaou normales todavía desarrollan cáncer cervical, es ahí donde se encuentran algunos de los puntos débiles de la prueba, la sensibilidad variable, la dificultad en el reconocimiento de la zona de transformación del cuello uterino, así como la adecuada fijación del material recogido sobre la lámina, llevando a la necesidad frecuente de repetición de la prueba, la interpretación subjetiva y sujeto a errores diagnóstico. [19-22]

Por lo que se ha venido comparado la sensibilidad (tabla1) y la especificidad del test de VPH con la prueba de Papanicolaou en mujeres con riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. Presentando las pruebas de detección de ADN de HPV, una alta sensibilidad y múltiples ventajas con respecto a las pruebas de Papanicolaou, como la toma de la muestra mucho más sencilla ya que la infección por HPV no solo se encuentra en el cérvix sino también en la vagina, además la muestra no necesita ser fijada y añadiendo también que el análisis de la muestra de manera semiautomática o automática, mediante el uso de un robot de biología



molecular de manera estandarizada. La prueba es eficaz mujeres de 30 a 34 años de edad, y cuando se realiza cada 5 años ofrecen mayor protección que el Papanicolaou realizado con intervalos de 1-3 años. Las anomalías en las células glandulares y el adenocarcinoma de cérvix son mucho menos comunes que las anomalías en las células escamosas y el carcinoma de células escamosas y existe cierta evidencia de que la prueba de Papanicolaou no es tan buena para detectar el adenocarcinoma y las anomalías de células glandulares como lo es para detectar anomalías en células escamosas y cánceres. [23,24]

DISCUSIÓN

Debido a todo esto varias literaturas recomienda la combinación de la prueba del ADN del VPH con la prueba de Papanicolaou obteniendo una sensibilidad de 96% y una especificidad del 81% sumado a un valor predictivo negativo de 99%, cuando se combina ambas pruebas como exploración primaria de las mujeres especialmente en aquellas mayores a 30 años. Por lo que este enfoque combinado proporciona a las mujeres que son negativas para ambas pruebas ADN del HPV y prueba de Papanicolaou que pueden ser doblemente aseguradas que ellas están libres de la enfermedad. Al agregar la prueba de VPH a la prueba de Papanicolaou se puede mejorar también la detección de

anomalías de las células glandulares, incluso el adenocarcinoma de cérvix. [25,26]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización panamericana de la salud. Control integral del cáncer cervicouterino Guía de prácticas esenciales. World Health Organization, [Artículo en internet]. 2014. [Citado 2016 dic 13]. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799_spa.pdf?ua=1
2. Ministerio de la Nación. Prevención del cáncer cervicouterino recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el Test De VPH. Instituto Nacional de Cáncer. [Citado 2016 dic 13]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000017cnt-manual_recomendaciones_tamizaje_2015_baja.pdf
3. Cadman L, Ashdown-Barr L, Waller J, Szarewski A. Attitudes towards cytology and human papillomavirus self-sample collection for cervical screening among Hindu women in London, UK: a mixed methods study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2014; 0:1–10.



4. Picconi. M. Detección de Virus Papiloma Humano en la prevención del cáncer cervico - uterino. Buenos Aires- Argentina. vol.73 no.6 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. [Artículo en internet]. 2013. [Citado 2016 dic 13]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v73n6/v73n6a17.pdf>
5. Sanabria. J. Virus del Papiloma Humano. artículo de revisión. [Artículo en internet]. 2013. [Citado 2016 dic 13]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/virusdelpapilomahumanos/anabria.pdf>
6. Ríos J, Ríos M. El virus del papiloma humano y su relación con el cáncer cutáneo no melanoma. *Rev méd cient.* 2010;23(2):33-44. [Artículo en internet]. 2010. [Citado 2016 dic 13]. Disponible en: http://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/viewFile/287/pdf_12
7. Rincón Martínez, Lina María; García Peralta, Diana Marcela. Las pruebas de AdN para el Virus Papiloma Humano VPH. Instituto nacional de cancerología. [Artículo en internet]. 2012 enero. [Citado 2016 Nov 28]; 3. Disponible en http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/354cd559443a595ea80d9dd1b968974e_Hechos%20y%20Acciones%20VIA%20VILL.pdf
8. Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. Committee Opinion No. 463. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2010;116:469-472.
9. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;156:880-91.
10. Wang ZX, Peiper SC. HPV detection techniques. In: Bibbo M, Wilbur DC, eds. *Comprehensive Cytopathology.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:chap 38.
11. Burrioni E , Sani C , Bisanzi S , Ocello C . Screening cervicovaginale con test HPV-DNA primario nella ASL 2 savonese: uno studio di popolazione. 2016 RASSEGNE E ARTICOLI. [Artículo en internet]. [Citado 2016 dic 23]. Disponible en: http://www.epiprev.it/materiali/2016/EP3-4/EP3-4_171_art3.pdf
12. Castillo. P., Andrew. G., Scott. D., Wentzensen. N., Gage. J., Buckland. J.(2012). Clinical Human Papillomavirus Detection Forecasts Cervical Cancer Risk in Women Over 18 Years of Follow-Up. *Journal of Clinical oncology.* .



- [Artículo en internet]. 2012
septiembre [Citado 2016 dic 14]; 3.
Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732003/>
13. F. Bretaña Lees , Britt K. Erickson , Warner K. Eh. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. 2016. american journal of obstetrics and gynecology. [Artículo en internet]. [Citado 2016 dic 23].
Disponible en:
[http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(15\)01452-0/ppt](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(15)01452-0/ppt)
14. Shaniqua L McGraw, Jeanne M Ferrante. Update on prevention and screening of cervical cancer. 2014. World Journal of Clinical oncology. [Artículo en internet]. [Citado 2016 dic 23]. Disponible en:
<http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i4/744.htm>
15. Stoler. M., Wright. T., Sharma. A., et al.(2011). High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: Results from the ATHENA HPV study. American Journal of Clinical Pathology. [Artículo en internet]. [Citado 2016 dic 14]; 3. Disponible en:
<http://ajcp.oxfordjournals.org/content/135/3/468.long>
16. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol . 2011. the lancet oncology. [Artículo en internet]. [Citado 2016 dic 14]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272857/>
17. Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. Committee Opinion No. 463. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2010;116:469-472. [revista en Internet]. 2010. [citado 2016 Nov 25]. Disponible en:
http://printer-friendly.adam.com/content.aspx?productId=118&pid=5&gid=007534&c_custi
18. 2. Julia C. Gage, Mark Schiffman, Hormuzd A. Katki, Philip E. Castle, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative HPV test. Journal of the National Cancer Institute. [revista en Internet]. 2014. [citado 2016 Nov 25]. Disponible en:
<http://jnci.oxfordjournals.org/content/106/8/dju153.full>
19. Kitchener HC1, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J;



- ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technology Assessment* [revista en Internet]. 2009. [citado 2016 Nov 19]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891902>
20. Odalis Astudillo, Carlos Flores, María Rosa Espinoza. Diagnóstico molecular del Virus Del Papiloma Humano. *Panorama Médico. Assessment* [revista en Internet]. 2014. [citado 2016 Nov 19]. Disponible en: <http://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/reducacue/5549/3/DIAGNOSTICO%20MOLECULAR%20DEL%20VIRUS%20DE%20PAPILOMA%20HUMANO.pdf>
21. Murillo Raul. La prevención del cáncer más allá de las pruebas de tamizaje. *Revista Colombiana De Cancerología*. [revista en Internet]. 2003. [citado 2016 Nov 19]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v7n2/v7n2a04.pdf>
22. Rengaswamy Sankaranarayanan. Atul Madhukar Budukh. Rajamanickam Rajkumar. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *World Health Organization*. [revista en Internet]. . 2001. [citado 2016 Nov 19]. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862001001000009
23. Rengaswamy Sankaranarayanan, Bhagwan M. Nene, Surendra S. Shastri, Kasturi Jayant, Richard Muwonge, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *The New England Journal of Medicine*. [revista en Internet]. 2009. [citado 2016 Nov 19]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0808516>
24. Víctor Manuel Vargas-Hernández, José María Tovar-Rodríguez, Víctor Manuel Vargas-Aguilar. Detección primaria del cáncer cervicouterino. Elsevier. [revista en Internet]. 2015. [citado 2016 Nov 19]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2014.09.001>
25. Silvano Costa, Simona Venturoli, Massimo Origoni, Mario Preti, et al. Rendimiento de la prueba del ADN del VPH en el seguimiento post-tratamiento de lesiones cervicales de alto grado, adenocarcinoma in situ (AIS) y carcinoma microinvasivo. *The Italian HPV Study Group*.

- [revista en Internet]. [citado 2016 Nov 19].
26. Eduardo L. Franco. E. Chapter 13: Primary Screening of Cervical Cancer With Human Papillomavirus Tests. Journal of the National Cancer Institute Monographs. [revista en Internet]. 2003. [citado 2016 Nov 19]. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.564.5050&rep=rep1&type=pdf>
27. Instituto Nacional De Cancerología. Las pruebas de ADN para el Virus Papiloma Humano –VPH-Los nuevos retos en la tamización para cáncer de cuello uterino. Instituto Nacional De Cancerología, [revista en Internet]. 2012. [citado 2016 Nov 19]. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/354cd559443a595ea80d9dd1b968974e_Hechos%20y%20Acciones%20VIA%20VILI.pdf

ANEXOS

TABLA 1: sensibilidad y especificidad de la prueba de Papanicolaou (citología cervical) y las pruebas de HPV

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Citología	30-87%	98.6%
Pruebas de HPV	87-98%	86.95%

Fuente: [27]

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos en la detección de NIC-2+ y NIC-3 en mujeres de 30 a 65 años.

	Prueba para detectar NIC -2+ ⁴			
	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Papanicolaou o citología	55,9	96,3	12%	99,7
P16	84,7	96,2	15,3	99,9
Prueba de PVH-ar	93,3	96,2	96,2	99,9
Prueba para detectar NIC-3+				
	Sensibilidad	Especificidad		
Papanicolaou o citología	59,0	96,1		
P16	87,2	95,9		
Prueba de VPH-ar	96,2	92,7		

Fuente: [28]