

Nuevos paradigmas en el tamizaje del cáncer de cuello uterino: costo-efectividad del screening primario de la prueba del Virus de Papiloma Humano vs. citología cervicovaginal

(New paradigms in cervical cancer screening: cost-effectiveness of Human Papilloma Virus primary screening test vs. cervicovaginal cytology)

Iván Enrique Naranjo Logroño^{(1,2)*}, Anthony Alfonso Naranjo Coronel⁽²⁾,
Aydé Gabriela Quinteros Moyano⁽¹⁾, Denisse Paola Vallejo Barba⁽¹⁾, Gabriela Alexandra Supe Claudio⁽¹⁾

(1)Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2)COLPOMED Centro Hospital del Día, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Iván Enrique Naranjo Logroño, COLPOMED Centro Hospital del Día, Junín 26-18 y García Moreno, EC060153, Riobamba, Ecuador, e-mail: naranjomropolitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la incidencia de cáncer de cuello uterino constituye la patología más representativa en países de Sudamérica, en Ecuador se presentan 1 200 nuevos casos y mueren alrededor de 400 durante el año, para lo cual se plantea programas de detección temprana del cáncer cervicouterino. **Objetivo:** determinar la opción más correcta, efectiva y accesible entre la citología cervicovaginal o la prueba del virus del papiloma humano (HPV) a partir de un análisis de costos, aplicable a países en vías de desarrollo. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica narrativa de artículos científicos en bases de datos Cochrane Library, Medline, Scielo, Pubmed y revistas médicas como The New England Journal of Medicine e International Journal of Gynecological Cancer, para posteriormente elaborar una síntesis narrativa. **Resultados:** la citología cervicovaginal constituye el mejor método de elección costo efectivo en el screening primario del cáncer de cuello uterino en países en vías de desarrollo. **Conclusiones:** la prueba de HPV es un coadyuvante en la detección temprana de un potencial cáncer asociado a virus papiloma de alto riesgo oncogénico más sensible en comparación con el citología cervicocaviganal con un valor predictivo negativo mejor, pero de alto costo.

Palabras Clave: citología cervicovaginal, prueba de HPV, coste-efectividad, cáncer cervical

ABSTRACT

Introduction: the incidence of cervical cancer is the most representative pathology in countries of South America, 1 200 new cases occur in Ecuador and around 400 die during the year, for which programs for the early detection of cervical cancer are proposed. **Objective:** to determine the most correct, effective and accessible option between cervicovaginal cytology and the human papillomavirus (HPV) test, based on a cost analysis applicable to developing countries. **Methodology:** a narrative bibliographical review of scientific articles was carried out in the Cochrane Library, Medline, Scielo, Pubmed and medical journals The New England Journal of Medicine and the International Journal of Gynecological Cancer; to later elaborate a narrative synthesis. **Results:** information was obtained that shows that cervicovaginal cytology is the best cost-effective method of choice in the primary screening of cervical cancer in developing countries. **Conclusions:** The HPV test is a coadjuvant in the early detection of a potential cancer associated with papilloma virus of high oncogenic risk more sensitive in comparison with the cervicocaviganal cytology with a better negative predictive value, but of high cost.

Key words: cervicovaginal cytology, HPV test, cost-effectiveness, cervical cancer.

1. Introducción

Según la OMS en el mundo se presentan alrededor de 500 000 nuevos casos de cáncer del cuello de útero por año y se producen alrededor de 250 000 muertes por esta causa. En el Ecuador se presentan 1 200 nuevos casos y mueren alrededor de 400 durante el año, según los datos tomados del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) y de los diferentes registros de cáncer publicados por los núcleos de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA); estos resultados fueron confirmados en laboratorios clínicos hematológicos, citológicos y patológicos de Centros de Salud del país incluyendo los de tipo públicos y privados (1).

A nivel mundial, la incidencia del cáncer cérvicouterino (CCU) constituye la patología con mayor porcentaje en América Latina; teniendo entre los países con afectación superior a Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador y Perú. Nuestro país Ecuador se encuentra en el puesto número 12 de los 70, que publican continuamente datos en la plataforma "Cáncer Incidence in Five Continents". Ocupa actualmente el tercer lugar en incidencia después del cáncer de mama y de tiroides; mientras que en relación a la mortalidad por causa oncológica representa el segundo tipo, después del cáncer de estómago. Según estudios de los últimos años, la tasa de incidencia y mortalidad del CCU ha presentado un descenso en la mayor parte de los países desarrollados, pero va en aumento en los países en vías de desarrollo(2).

Es por eso la importancia de enfocarnos en los métodos que podemos utilizar en nuestro medio, de acuerdo a la comparación de su grado de sensibilidad y en base a su costo efectividad, para de esta forma obtener un diagnóstico precoz mediante un tamizaje garantizado, sabiendo que el cáncer de cuello uterino se produce alrededor de 10 a 20 años luego del contagio con las cepas oncogénicas de virus papiloma humano de alto riesgo; la mayor parte de casos se evidencia en pacientes entre 40 y 60 años de edad, pero para llegar a etapas cancerosas este virus debe atravesar una serie de fases. Al inicio se evidencian neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC) grado I, II y III. Son las NIC II y NIC III que tienen una evolución progresiva hacia el

CCU y que deben ser observadas oportunamente por el personal de salud para realizar un diagnóstico precoz e impedir que esta lesión intraepitelial se convierta en un cáncer invasor (3,11).

Entre las opciones que se puede utilizar para el screening primario, está la citología cervicovaginal en la que se identifica lesiones precancerosas, alteraciones morfo histológicas, que confirmen el CCU; o como segunda opción la prueba molecular con identificación de subtipos oncogénicos del virus del papiloma humano (HPV) que demostrado una sensibilidad del 95% a diferencia de la citología cervicovaginal con un 70%, en la detección de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado. A partir de estos resultados se puede realizar seguimiento de las anomalías descubiertas mediante la colposcopia y biopsia cervical que confirmarían el diagnóstico (4). Se ha comprobado que la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino son provocados por determinados tipos del virus del papiloma humano (HPV), como son la cepa 16 y 18 que son los más habituales; encontrándose en un 25% de todas las lesiones NIC I y en el 70% de las lesiones pre malignas NIC II, III y lesiones intraepiteliales anogenitales de alto grado y cánceres cervicales (5).

La prevención se va venido desarrollando mediante investigaciones en base a las cepas causales, para lo cual se ha implementado el uso de las vacuna profilácticas contra los tipos virus del papiloma humano de bajo y alto riesgo 6, 11, 16 y 18 (5). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó la primera prueba de ADN para virus del papiloma humano en mujeres a partir de los 25 años, que se puede utilizar con la finalidad de evaluar la necesidad de pruebas adicionales para la detección del CCU. Este estudio también puede proveer información del riesgo de la paciente debido a una predisposición de padecer cáncer de cuello uterino en el futuro; con una muestra de células del cuello uterino se puede detectar el ADN de 14 tipos de HPV de alto riesgo específicamente al HPV 16 y el HPV 18 y al mismo tiempo detecta otros 12 tipos de HPV de alto riesgo (6). Más de 15 estudios realizados por la Agencia Internacional del cáncer evidenciaron que el uso de las pruebas de ADN del HPV como método principal de



Recomendaciones /Evidencia	Nivel / Grado
La prueba de ADN para el virus del papiloma humano (HPV) es una prueba de cribado primario, más sensible que la prueba de Papanicolaou y tiene un valor predictivo negativo mejor.	E 1b
Se fortalecerá el estudio de ADN para HPV por captura híbrida II, tamizaje para la población	R D ☒
Se recomienda el Papanicolaou en aquellas mujeres que resultasen positivas de la prueba de ADN para HPV por captura híbrida II	R D ☒
Se recomienda la prueba de ADN para HPV por captura híbrida II, 1 vez cada 3 años para las mujeres que han resultado negativas	E 2a R B
Se recomienda realizar la colposcopia a todas las mujeres con una prueba de ADN para HPV por captura híbrida II positiva y reporte de citología anormal, en establecimientos de segundo nivel de atención.	R D ☒

Tabla 1. Niveles de evidencia y recomendaciones de las pruebas de tamizaje del cáncer cervicouterino.(10)

Abreviaciones: R = Recomendación; E = Evidencia; = Buena práctica clínica; 1b = ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho; 2b = estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad; B: recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan los prejuicios; D = desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los prejuicios superan los beneficios.

4.3.1. Costos Directos

Son aquellos conformados por los recursos sanitarios de la intervención y aquellos consumidos por el paciente y su entorno. Éstos costes se incluyen primero por carga de enfermedad para lo cual se emplea los datos de costes de cáncer de cuello uterino y segundo por los costes del cribado, en el cual entran las consultas de atención primaria, costes del material preciso y de la técnica de citología líquida realizada en los servicios de anatomía patológica. Además, se incluyen costes estimados de la gestión administrativa como cartas y trípticos.

4.3.2. Costos Indirectos

Aquellos que se presentan por las pérdidas potenciales de productividad del paciente, ocasionado por la presencia de la enfermedad, incluyendo costes derivados de morbilidad (11) (Tabla 2).

4.4. Análisis de posibles beneficios

Al revisar varios estudios se determina, que la prueba de ADN para el HPV no reemplaza a una citología vaginal, recalando que la citología es

Parámetro	Costo base	Rangos	
	Estimado	Bajo	Alto
Costos al Sistema de salud (USD)			
Costos directos (estado) de tratamiento cáncer local	1744.6	1744.6	1744.6
Costos indirectos (hogar) de tratamiento cáncer local	510.6	510.6	510.6
Costos citología cervical (USD)			
Costos directos	21.1	21.1	21.1
Caso indirectos	20.7	20.7	20.7
Costos detección de HPV-ADN (USD)			
Costos directos	45.0	45.0	45.0
Costos indirectos	20.7	20.7	20.7

Tabla 2. Parámetros de costos estimados y derivados de la morbilidad asociada a la enfermedad del CCU.

(12) Abreviaciones: HPV = Virus del Papiloma Humano; ADN = ácido desoxirribonucleico

la principal prueba de detección oportuna para el cáncer de cuello uterino, por lo que se sugiere realizar a toda mujer que haya iniciado su vida sexual al menos una vez al año y debido a que tiene un margen de error, éste se compensa con la realización periódica (12).

Al mencionar que las técnicas moleculares no sustituyen a la citología, debe recalarse que son estudios complementarios que aumentan la posibilidad de identificar oportunamente alteraciones que pudieran estar presentándose en el cérvix uterino y que quedan bajo la consideración del médico tratante para decidir si son o no necesarios.

Para los países en desarrollo, las pruebas de detección en tiempo real proporcionan un resultado inmediato, son preferibles a las que requieren instalaciones de laboratorio y necesidad de citas clínicas adicionales (13).

La identificación de anomalías citológicas mediante el examen microscópico y la información proporcionada sobre las pruebas de Papanicolaou y el tratamiento en mujeres con alteraciones citológicas de alto grado evita el desarrollo de cáncer, si bien es ampliamente reconocido, que se requiere una repetición de cribado citológico y vigilancia prolongada de

mujeres seropositivas, son difíciles de realizar en los países en desarrollo, debido a las restricciones técnicas y humanas.

Por lo que se han investigado métodos de prueba alternativos que podrían funcionar tan bien o incluso mejor que la "prueba de Papanicolaou", más asequibles, aplicables y aceptables en una amplia gama de países subdesarrollados y que pueden ser llevadas a cabo por los trabajadores de salud locales, después de unas pocas semanas de entrenamiento.

Las pruebas que nos ayudan a identificar esta patología no deben ser de alto costo, al contrario se necesita facilidad de manejo y ser precisas en la identificación del cáncer cervical. Desde hace mucho tiempo la prueba de HPV era calificada como muy costosa y dependía de que tan avanzada sea la infraestructura del laboratorio (14). La prueba de HPV junto con la citología cervical es de gran utilidad en el cribado general, para la detección de los genotipos más cancerígenos (HPV16 Y HPV18), para identificar a las personas en mayor o menor riesgo de cáncer (15). Varios estudios han demostrado que la detección de virus HPV de alto riesgo es mucho más sensible, pero menos específicos que la citología cervical (16).

La citología de base líquida (CBL) ha sido desarrollada como un método alternativo en lugar de la convencional citología cervicovaginal y se ha demostrado que ofrece mayores beneficios sobre esta prueba particularmente en la reducción de muestras insatisfactorias y en pruebas adicionales. Las evidencias del estudio de bandas de ADN de los tipos de virus papiloma humano de alto riesgo (HPV-HR) y la citología como pruebas conjuntas, han ganado cada vez más aceptación para el cribado del cáncer cervical. En un estudio realizado se comprueba que la prueba de HPV-HR es superior a la citología en la detección precoz de epitelio cervical de alto grado. Al realizar las pruebas de HPV es difícil que omitan diagnósticos de cáncer cervicouterino por lo que en ocasiones conducen a realizar derivaciones innecesarias. Al obtener una prueba de Papanicolaou anormal esta debe ser referida para una mayor investigación, que incluye la repetición de la citología, prueba de HPV o colposcopia (17). Los programas de detección basadas en la prueba de Papanicolaou

han sido empleados para reducir la incidencia y mortalidad por la enfermedad. Recientemente se ha identificado que el cáncer cervical tiene una relación con infecciones persistentes con el virus de papiloma humano de alto riesgo. Actualmente se está realizando la evaluación de una prueba para la detección del ácido desoxirribonucleico ADN del HPV como método alternativo de cribado del cáncer cervical (18). Sin embargo, una prueba de HPV negativa es más alentador que una prueba de citología negativa, ya que esta tiene mayor probabilidad de dar como resultado falsos negativos, por lo que podría ocasionar retardo en la adquisición de un tratamiento adecuado y oportuno.

Se ha demostrado que mujeres con HPV positivas sometidas a tamizaje primario con muestras concordantes tenían más probabilidades de albergar infecciones de alto riesgo y menos probabilidades de albergar solo infecciones de bajo riesgo que las mujeres con discordancia de muestras (19). Sin embargo, en comparación con la citología, el estudio de captura de híbridos 2 (CH2) y la reacción de cadena de polimerasa o PCR, son sustancialmente más sensibles para NIC II prevalente o peor, pero significativamente menos específico, la combinación de CH2 y citología que tiene una sensibilidad más alta y una especificidad más baja. Sin embargo, la reducción de la incidencia o mortalidad del cáncer cervical invasivo entre los sujetos sometidos a pruebas de detección del HPV en comparación con las pruebas citológicas aún no han sido demostrados (20).

Las pruebas de ADN y la citología han adquirido cada vez más aceptación para el cribado del cáncer cervical. Se determina que el HPV es la causa del cáncer de cuello uterino y que el ADN del HPV se encuentra en prácticamente todos los cánceres del cuello uterino, podemos considerar entonces que esta prueba se encontró que es más sensible que la citología convencional (20). Existen nuevas técnicas basadas en pruebas de ADN del HPV que han ayudado a mejorar el pronóstico de vida y en la prevención de esta patología. Aunque los programas de detección de citología cervical previenen en un 80% el cáncer de cuello uterino, sigue siendo la causa más común de muerte en mujeres (21).

Las pruebas de HPV ya han sido definidas y su aplicación ha ganado amplia aceptación en ciertas áreas como la selección de frotis de Papanicolaou con células escamosas atípicas y un correcto seguimiento después del tratamiento, aunque la importancia que genera en el cribado de todas las personas sigue siendo examinada. (22). La prueba de detección ideal no requeriría de un examen pélvico, que consume tiempo y aumenta los costos al usar espéculos o disponer de una extensa infraestructura clínica que esté al alcance de todos. Para la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo no se requiere de muchos recursos, y es menos dependiente de un estricto complejo de infraestructura sanitaria. Por lo tanto, es probable que sea menos costoso y más fácil de implementar que cualquier otra prueba (23).

Una prueba de CH2 negativa prácticamente excluye la NIC de alto grado (NPV > 95%). Porque las características de rendimiento de la prueba CH2 dependen de la prevalencia de HPV, debido a esto el factor costo-beneficio sería el limitante para la aplicación de esta prueba como herramienta de cribado. Y debido a la falta de exámenes de detección de cáncer organizados, la incidencia y las tasas de mortalidad del cáncer cervical están aumentando rápidamente, por lo que se está analizando el rendimiento de la prueba de ADN del HPV (Captura Híbrida 2) como herramienta de detección potencial para el cáncer cervical (24,25).

Koliopoulos G, en su estudio realizado con 315 061 mujeres negativas por la prueba del HPV, la incidencia acumulada de cáncer a cinco años fue de 3.8 por 100 000 mujeres por año, un poco más alto que para los 306 969 que fueron negativos por Pruebas de HPV y Papanicolaou (3.2 por 100 000), y la mitad del riesgo de cáncer de los 319 177 que fueron negativos por prueba de Papanicolaou (7.5 por 100 000) (26). Concluye que las pruebas realizadas de detección el HPV con citología dieron lugar a una identificación más temprana de padecer cáncer especialmente adenocarcinoma y las pruebas para el HPV sin citología complementaria podrían ser suficientemente sensible para el diagnóstico primario de cáncer cervical (27).

Wei Jiang, concluyeron que entre 327 casos de cáncer de cuello uterino positivos para el HPV, los más comunes fueron HPV 16 (70.3%), 18 (7.0%), 58 (5.7%), 33 (4.1%) y 53 y 59 (1.9%) y demás de todos los casos estudiados indica que del 10% al 12% tuvieron resultados de prueba de HPV negativos recientes, lo que indica una limitación en la identificación primaria de HPV (28, 29).

En otros trabajos se sugiere que en comparación con la localización primaria de HPV y la detección de HPV más citología no muestra mejores efectos en el rendimiento para identificar el cáncer cervicouterino y la rentabilidad no es adecuada. En comparación con la detección primaria de HPV-HR. Las pruebas conjuntas mostraron tasas de referencia de colposcopia significativamente más altas de 16.5% y 23.6% respectivamente (30).

5. Conclusiones

La citología cervicovaginal hace que sea el estudio de elección para el screening de cáncer de cuello uterino permitiendo identificar el cáncer cervical en edad temprana, lo que ayudaría a obtener un tratamiento eficaz. Sin embargo, la prueba de HPV constituye a la vez una herramienta base cuando el resultado de la citología resulta alterado o en el seguimiento del paciente.

Esta revisión nos ayuda a tener una mejor perspectiva del examen a usar en el screening primario de cáncer de cuello uterino, determinar el costo-efectividad de las pruebas, así como ofrecernos las mejores posibilidades de estudio, para una detección precoz.

Agradecimientos

Agradecemos a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y a la Facultad de Salud Pública por el respaldo institucional al proceso educativo y de formación profesional en la carrera de Medicina.

Declaración de conflicto de interés

El grupo de autores declaran, no tener conflicto alguno de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución donde laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. Cueva, P.; Yépez, J. Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010. [Internet]. Quito; 2014. [Consultado 14 Jul de 2018]. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-QU-2006-2010.pdf>
2. Solca Quito. Cáncer de cuello uterino 2017. [Internet]. Quito: El Comercio; 2017 [Consultado 14 Jul 2018]. Disponible en: https://issuu.com/solcaquito/docs/dia_mundial_del_cancer_de_cuello_ut
3. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. [Internet]. USA; 2007 [Consultado 14 Jul 2018]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2004/
4. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2012; 17(3): 367-384.
5. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(1): 21-24.
6. Gage JC, Sadorra M, LaMere BJ, Kail R, Aldrich C, Kinney W, et al. Comparison of the cobas Human Papillomavirus (HPV) Test with the Hybrid Capture 2 and Linear Array HPV DNA Tests. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(1): 61-65.
7. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(1): 21-24.
8. Costa S, Venturoli S, Origoni M, Preti M, Mariani L, Cristoforoni P, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma [Internet]. Reino Unido; 2015 [Citado 14 Jul 2018]. Disponible en: <https://ecancer.org/journal/9/full/528-performance-of-hpv-dna-testing-in-the-follow-up-after-treatment-of-high-grade-cervical-lesions-adenocarcinoma-in-situ-ais-and-microinvasive-carcinoma.php>
9. OMS. Population Fact Sheets. [Internet]. Francia; 2018 [Consultado 14 Jul 2018]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx?country=218%20Karolinska%20Institutet.%20\(2014\).%20Health%20Economic%20Aspects%20of%20cervical%20cancer%20screening.%20Stockholm:%20Ellinor%20C3%96stenson](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx?country=218%20Karolinska%20Institutet.%20(2014).%20Health%20Economic%20Aspects%20of%20cervical%20cancer%20screening.%20Stockholm:%20Ellinor%20C3%96stenson).
10. MSP. Estrategia Nacional Para La Atención Integral Del Cáncer En El Ecuador. [Internet]. Quito; 2017 [citado 15 Jul 2018]. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf
11. Ramos-Barrón Má, Vázquez-Rodríguez JA, García-Garrido AB. Análisis coste-beneficio de un programa poblacional de diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino diseñado para Cantabria. *SEMERGEN - Med Fam.* 2014; 40(6): 296-304.
12. Lucio R, Villacrés N, Henríquez R. El sistema de salud de Ecuador. *SPMéx.* 2010; 53(2): 177-187.
13. Qiao Y, Sellors JW, Eder PS, Bao Y, Lim JM, Zhao F, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol.* 2008; 9(10): 929-936.

14. Arbyn M, Fisher A, Martin-Hirsch PP, Zhao F-H, Qiao Y. Low cost versus other screening tests to detect cervical cancer or precancer in developing countries. [Internet]. Cochrane; 2012 [Citado 15 Jul 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010186>
15. Mahmud SM, Sangwa-Lugoma G, Nasr SH, Kayembe PK, Tozin RR, Drouin P, et al. Comparison of human papillomavirus testing and cytology for cervical cancer screening in a primary health care setting in the Democratic Republic of the Congo. *Gynecol Oncol.* 2012(2); 124: 286-291.
16. Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al. Primary Cervical Cancer Screening and Triage Using an mRNA Human Papillomavirus Assay and Visual Inspection. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23(3): 513-518.
17. Siriaunkgul S, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Suprasert P, Kasatpibal N, et al. Population-based Cervical Cancer Screening Using High-risk HPV DNA Test and Liquid-based Cytology in Northern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(16): 6837-6842.
18. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch PP, Kyrgiou M, Prendiville WJ, Paraskevaidis E. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. [Internet]. Cochrane; 2010 [Citado 15 Jul 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008587>
19. Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E. Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Clin Microbiol.* 2016; 54(11): 2669-2675.
20. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch PP, Kyrgiou M, Prendiville WJ, Paraskevaidis E. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. [Internet]. Cochrane; 2010 [Citado 15 Jul 2018] Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008587>
21. Belinson JL, Hu S, Niyazi M, Pretorius RG, Wang H, Wen C, et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus in endocervical, upper and lower vaginal, perineal and vaginal self-collected specimens: Implications for vaginal self-collection. *Int J Cancer.* 2009; 127(5): 1151-1157.
22. Belinson JL, Du H, Yang B, Wu R, Belinson SE, Qu X, et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *Int J Cancer.* 2012; 130(8): 1855-1860.
23. Syrjänen S, Shabalova IP, Petrovichev N, Kozachenko VP, Zakharova T, Pajanidi J, et al. Human papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risks for cervical cancer in the countries of the former soviet union. *J Low Genit Tract Dis.* 2002; 6(2): 97-110.
24. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, 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; 12(7): 663-672.
25. Jiang W, Marshall Austin R, Li L, Yang K, Zhao C. Extended Human Papillomavirus Genotype Distribution and Cervical Cytology Results in a Large Cohort of Chinese Women With Invasive Cervical Cancers and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Am J Clin Pathol.* 2018; 150(1): 43-50.
26. Zhao XL, Remila R, Hu SY, Zhang L, Xu XQ, Chen F, et al. Comparison of screening performance between primary high-risk HPV screening and high-risk HPV screening plus liquid-based cytology cotesting in diagnosis of cervical precancerous or cancerous lesions. *Am J Clin Pathol.* 2018; 52(5): 469-474.

27. Gaffikin L, Wittet S, Sherris J, et al. Expanding paradigms for cervical cancer screening. The impact of the Alliance for Cervical Cancer Prevention. ROH editor. [Internet]. PATH; 2013 [Citado 3 Ene 2019] Disponible en: http://www.rho.org/files/ACCP_impact_paper_2013.pdf
28. Ronco G, Giorgi P. New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks. BMD Women's Health. [Internet]. Estados Unidos; 2018 [citado 17 Ene 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627833/>
29. Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, et al. HPV testing for cervical cancer screening: Time for a new paradigm. Med Journal of India. 2014; 27(4):212-213
30. Ehsanul M. Cervical Cancer Awareness and Preventive Behaviour among Female University Students in South Africa. Asian Pacific J Cancer Prev. 2010; 11 (10): 127-13.