

# Prevención del Cáncer Cérvico-uterino

Guía para la utilización de la prueba de VPH

Instituto Nacional del Cáncer - Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-uterino





# Prevención del Cáncer Cérvico-uterino basada en el tamizaje

Guía para la utilización de la prueba de VPH  
como método de tamizaje primario en la Argentina

Instituto Nacional del Cáncer  
Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico Uterino

Diciembre de 2011

**PRESIDENTA DE LA NACIÓN**

DRA. CRISTINA FERNÁNDEZ DE KIRCHNER

**MINISTRO DE SALUD DE LA NACIÓN**

DR. JUAN LUIS MANZUR

**SECRETARIO DE PROMOCIÓN Y PROGRAMAS SANITARIOS**

DR. MÁXIMO ANDRÉS DIOSQUE

**SUBSECRETARIO DE SALUD COMUNITARIA**

DR. GUILLERMO GONZÁLEZ PRIETO

**DIRECTORA DE MEDICINA COMUNITARIA**

DRA. SILVIA BAEZ ROCHA

**PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN DE CÁNCER CÉRVICO-UTERINO****COORDINADORA EJECUTIVA**

DRA. ROSA LAUDI

**COORDINADORA CIENTÍFICA**

DRA. SILVINA ARROSSI

**DIRECTOR DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER**

DR. ROBERTO PRADIER

# TAMIZAJE BASADO EN LA PRUEBA DE VIRUS PAPILOMA HUMANO POR CAPTURA DE HÍBRIDOS (PRUEBA DE VPH-CH2)

5

## Introducción

El cáncer cérvico-uterino (CCU) es el segundo cáncer más diagnosticado entre las mujeres en los países en desarrollo. En la Argentina, se diagnostican alrededor de 4.000 casos nuevos, y mueren aproximadamente 1.800 mujeres a causa de esta enfermedad<sup>1</sup>.

Hoy en día existen nuevas tecnologías para prevenir el CCU, que incluyen pruebas de tamizaje basadas en la detección del ADN del virus papiloma humano (VPH) y las vacunas contra el VPH. El consenso internacional establece que la combinación de estas nuevas tecnologías de prevención representa un gran potencial para reducir las tasas de mortalidad por esta causa.

En la Argentina, se ha implementado a partir del año 2011 una estrategia integral para la prevención del CCU, que incluye distintas herramientas para alcanzar una efectiva reducción de la incidencia y mortalidad por esta causa: el fortalecimiento del tamizaje basado en la citología, y la incorporación de la vacuna contra el VPH al Calendario Nacional de Vacunación y de la prueba

de VPH por captura de híbridos (VPH-CH2) como método de tamizaje primario en mujeres a partir de los 30 años, en el marco del proyecto demostración para la introducción de la prueba de VPH como tamizaje primario en la Argentina<sup>1</sup>. En el año 2011 se ha iniciado el desarrollo de actividades para la puesta en marcha de este proyecto en la provincia de Jujuy y, en los años siguientes, se extenderá el tamizaje primario con prueba de VPH al resto de las provincias.

Este documento tiene por objetivo presentar los lineamientos científicos y técnicos de la prueba de VPH por captura de híbridos como método de tamizaje, y brindar a los profesionales de la salud involucrados en la prevención del CCU las herramientas básicas para su utilización.

Este material es un complemento del documento *Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres para la prevención del cáncer cérvico-uterino en el marco de la incorporación de la prueba de VPH como tamizaje primario en Argentina*, publicado por el Ministerio de Salud de la Nación<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Organización Mundial de la Salud- Organización Panamericana de la Salud (OMS-OPS), PATH, Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), Alianza para la prevención del Cáncer Cérvico-uterino (ACCP).

<sup>2</sup>Proyecto implementado por el Instituto Nacional del Cáncer (INC), en colaboración con el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-uterino del Ministerio de Salud de la Nación.

## Acerca del VPH y el CCU

Se ha comprobado que la causa necesaria del CCU es la infección persistente por algunos tipos del Virus Papiloma Humano (VPH)<sup>3</sup>. Existe una asociación demostrada de más del 99% entre el VPH y el cáncer de cuello de útero<sup>4</sup>. Los VPH son un conjunto de virus de alta prevalencia entre los seres humanos. Hasta la actualidad, se han identificado alrededor de 100 tipos de VPH, de los cuales 40 afectan al tracto anogenital femenino y masculino y se transmiten principalmente por vía sexual. Se estima que más del 80% de hombres y mujeres estarán afectados por el virus en algún momento de sus vidas<sup>5,6</sup>.

Según su potencial oncogénico, los VPH se dividen en 2 grupos:

- Los tipos de VPH considerados “de bajo riesgo oncogénico”, que generalmente se asocian a los condilomas y a las lesiones de bajo grado, y
- Los VPH considerados “de alto riesgo oncogénico”. Estos tipos de VPH son alrededor de 15, y están asociados a una variedad de lesiones premalignas y malignas (carcinoma invasor) en la zona ano-genital (pene, ano, cuello uterino, vulva).

Tabla 1: Tipo de VPH según riesgo oncogénico

Grupo	Tipo de VPH
16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59	Grupo de alto riesgo
26-53-66-68-73-82	Probable grupo de alto riesgo
6-11-40-42-43-44-54-61-70-72-81	Grupo de bajo riesgo

Fuente: Muñoz et al. 2006.

**IMPORTANTE:** En la mayoría de los casos, las infecciones por VPH de alto riesgo oncogénico son transitorias, y remiten solas sin producir ninguna displasia (alteración en las células cervicales).

La manifestación más común del VPH son las verrugas genitales. Los cánceres que los VPH de alto riesgo oncogénico pueden producir en los varones son muy poco frecuentes (pene, boca, ano).

En la mujer, la infección por VPH puede producir alteraciones en las células cervicales (displasia). Es bastante frecuente que el VPH provoque displasias de bajo grado o lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL) tras meses de ocurrida la infección.

La mayoría de las lesiones de bajo grado remiten espontáneamente. Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (H-SIL) son menos comunes y pueden surgir tanto por una progresión de las lesiones de bajo grado, o directamente de la infección persistente por VPH. La

mayoría de estas lesiones de alto grado remiten por sí solas, y algunas progresan a carcinoma invasor.

Es importante señalar que en la mayoría de los casos, sobre todo en las mujeres más jóvenes, las infecciones por VPH de alto riesgo oncogénico son transitorias, y remiten solas sin producir ninguna displasia (alteración en las células cervicales)<sup>7, 8</sup>. Se estima que sólo el 5% de las mujeres infectadas con alguno de estos tipos de VPH contraen infecciones persistentes, las cuales pueden generar las lesiones de alto grado y los carcinomas<sup>8</sup>.

Figura 1: Historia natural del cáncer cérvico-uterino

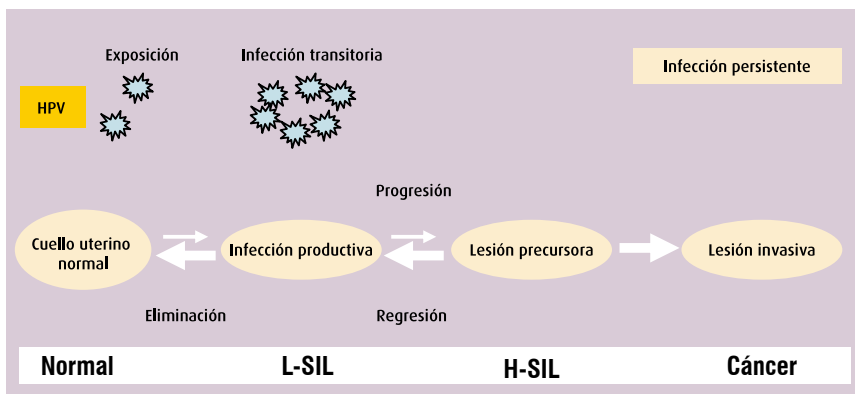







Tabla 1: Tipo de VPH según riesgo oncogénico

	<b>1. Desnaturalización:</b> Separación de las cadenas del ADN
	<b>2. Hibridación:</b> la sonda de ARN reconoce la secuencia del ADN viral blanco y se une en forma específica, formándose híbridos ARN-ADN
	<b>3. Captura de híbridos:</b> los híbridos ARN-ADN formados son capturados por anticuerpos específicos, adheridos a la pared de la placa.
	<b>4. Detección de híbridos formados:</b> los híbridos ARN-ADN capturados son detectados con múltiples anticuerpos conjugados a la fosfatasa alcalina, lo que genera una señal luminosa. Este sistema permite amplificar la señal resultante al menos 3.000 veces.
	<b>5. Revelado y lectura:</b> la emisión de luz se lee en un equipo (luminómetro) y el resultado se interpreta como positivo o negativo de acuerdo a un valor de corte establecido.

Fuente: Información brindada por Qiagen y adaptada por la Dra. MA. Picconi.

## Fundamentos científico-técnicos de la prueba de VPH-CH2

La prevención del CCU se ha basado en el tamizaje mediante la citología convencional (prueba del Pap). En los últimos años, la comprobación de la relación causal entre el VPH y el CCU <sup>4,9</sup> ha permitido el desarrollo de nuevas tecnologías de biología molecular para el tamizaje basadas en el VPH que permiten detectar la presencia de

ADN de VPH de alto riesgo oncogénico en las células del cuello del útero. La prueba de VPH por captura híbrida (prueba de VPH-CH2) es una tecnología de biología molecular que detecta la presencia de DNA de los 13 tipos de VPH considerados de alto riesgo oncogénico en las células del cuello del útero, a través de un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos en microplaca que detecta los híbridos formados mediante una reacción que emite luz, con la señal amplificada.

La prueba de VPH-CH2 contiene una mezcla de sondas correspondientes a 13 tipos de VPH de “alto riesgo”: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68. Su detección es de utilidad para el tamizaje del CCU y aspectos del manejo clínico de las lesiones. Es una tecnología precisa, de elevada reproducibilidad, y con una alta sensibilidad, de alrededor del 90%<sup>10,11</sup>.

Existe amplia evidencia científica sobre la alta eficacia de la prueba de VPH-CH2 como método primario para la detección de lesiones de alto grado y cáncer<sup>12,13</sup>.

Es por el momento la única en el mundo para el cual su efectividad para reducir la

incidencia y mortalidad por CCU ha sido demostrada científicamente. En efecto, el único estudio publicado hasta el momento que se propuso medir el impacto de tres diferentes métodos de tamizaje en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCU fue realizado en India<sup>14</sup>. En dicho estudio las tasas de incidencia y mortalidad fueron significativamente mayores en las mujeres tamizadas con citología (Pap) o inspección visual con ácido acético (IVA) que en las mujeres tamizadas con la prueba de VPH-HC2. El tamizaje mediante la prueba de VPH contribuyó a alcanzar una reducción de casi el 50% en la tasa de mortalidad.

Tabla II: Proyectos de Investigación en Latinoamérica sobre evaluación de la inclusión de nuevas tecnologías al tamizaje del cáncer cérvico-uterino

Proyecto	Autor y año de publicación	País	Cantidad de población incluida en la muestra	Sensibilidad de la prueba de VPH
Proyecto Guanacaste	Shifman et al., 2000	Costa Rica	8.500	88.4 (Cin3+)
Proyecto TATI	Almonte et al., 2007	Perú	5.435	89.4 (Cin3+)
IMSS	Salmeron et al., 2003	México (Morelos)	7.868	93.1 (Cin 2+)
IMSS	Lazcano-Ponce et al., 2010	México	51.168	93.3

\*Fuente: Herrero et al., 2008

CIN= neoplasia intraepitelial cervical

Un meta-análisis publicado en 2008 presentó la revisión de 31 estudios llevados a cabo entre los años 1995 y 2007 en diferentes países del mundo que han evaluado la sensibilidad de la prueba de VPH-CH2 utilizado como método de tamizaje primario<sup>13</sup>. También existen estudios en Latinoamérica que dan cuenta de esta ventaja de esta prueba de tamizaje. Un estudio publicado en 2008 analiza diversos estudios de investigación sobre nuevas tecnologías para la prevención del CCU<sup>14</sup>. La siguiente tabla resume los proyectos más importantes llevados a cabo en América Latina, destacando la sensibilidad obtenida para la prueba VPH en cada caso.

La prueba de VPH-CH2 presenta una relativa menor especificidad, de alrededor del 93 %<sup>15</sup>. Esto hace necesaria la aplicación de una segunda prueba de tamizaje (*triage*), para identificar del grupo de mujeres que resulten VPH positivas, aquellas con lesiones precancerosas o cáncer, que deberán ser luego confirmadas histológicamente. La citología como prueba de *triage* ha sido implementada por países que ya han introducido la prueba de VPH-CH2 como tamizaje primario, como por ejemplo el caso de México<sup>16</sup>. La introducción del

esquema combinado de la prueba de VPH seguida de citología en aquellas mujeres con VPH positivo, reducirá la proporción de citologías negativas y, por ende, se incrementará el valor predictivo positivo de una citología anormal<sup>17</sup>.

### **Recomendaciones de edad y frecuencia para la prueba de VPH-CH2**

El rango de edad elegido para la aplicación del tamizaje por VPH-CH2 es entre 30 y 64 años. La prevalencia de infección por VPH para la población general es entre 5%-20%, detectable a través de la prueba de VPH, y el pico de la prevalencia se ubica en el grupo de mujeres menores de 30 años<sup>18</sup>. El estudio poblacional que se llevó a cabo en Argentina sobre prevalencia de ADN del VPH en el marco de un Proyecto Multicéntrico de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC-OMS) confirmó estos porcentajes para la Argentina<sup>19</sup>. En la mayoría de los casos, alrededor del 90% son infecciones transitorias y de regresión espontánea, debido en gran medida a una adecuada respuesta inmune del

hospedador<sup>20</sup>. Debido a la alta frecuencia de infecciones transitorias en mujeres menores de 30 años, la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba de VPH-CH2 en este grupo de edad son sustancialmente menores<sup>15</sup>.

Por lo tanto, su indicación llevaría a un sobre-diagnóstico y al consiguiente sobre-tratamiento de lesiones transitorias, lo cual puede repercutir negativamente en la mujer, generando miedo, enojo, culpa y ansiedad, entre otros problemas psicológicos<sup>21, 22, 23, 24</sup>. También hay que tener en cuenta que los tratamientos escisionales pueden conllevar a potenciales complicaciones perinatales<sup>25</sup>.

La recomendación de la IARC-OMS es no tamizar con prueba de VPH a las mujeres menores de 30 años<sup>7</sup>. En Argentina, la frecuencia recomendada es de una prueba de VPH cada 3 años en caso de resultado negativo.

La posibilidad de espaciar el intervalo de tamizaje está dada por el alto valor predictivo negativo de la prueba, que permite confiar en que un resultado negativo significa con un alto margen de seguridad que la mujer no tiene VPH.





## Toma de las muestras para la prueba de VPH-CH2

Para la toma de la muestra se utiliza un cepillo especialmente diseñado, y un pequeño tubo colector que contiene un medio líquido.

La toma de la muestra es similar a la del Pap: la mujer se recuesta en una camilla, y un profesional de la salud extrae con el cepillo una muestra de células del cuello del útero. Esa muestra se coloca en el tubo, y es enviada al laboratorio de VPH donde es analizada por un procesador automático que establece la presencia o ausencia de ADN de 13 tipos de VPH de alto riesgo oncogénico.

**IMPORTANTE:** Se realizará una toma doble. Previamente a la toma de la muestra para la prueba de VPH, el profesional realizará un extendido citológico para Papanicolaou mediante la toma de muestra endocervical. El Pap será leído en el laboratorio de citología sólo en el caso que la prueba de VPH resulte positiva.

Figura 3: Instrucciones para la recolección de la muestras cervical con las determinaciones de VPH-CH2

	<p><b>*Preparación:</b> Retire el exceso de mucosidad el orificio externo del cuello uterino y de los alrededores del exocérnix con una torunda de algodón.</p>
	<p><b>*Paso 1:</b> Introduzca el cepillo entre 1 y 1,5 cm en el orificio externo del cuello uterino hasta que las cerdas exteriores del cepillo toquen el exocérnix. Hágalo girar tres veces por completo en sentido contrario a las agujas del reloj. No introduzca completamente el cepillo en el canal cervical. Retire el cepillo del canal. Evite que las cerdas toquen la parte exterior del tubo o cualquier otro objeto.</p>
	<p><b>*Paso 2:</b> Introduzca la punta del cepillo en el fondo del tubo de transporte. Parta el bastoncillo en la marca del borde, dejando la punta del cepillo dentro del tubo</p>
	<p><b>*Paso 3:</b> Vuelva a colocar la tapa en el tubo, ajustándola hasta que oiga un chasquido. Consulte el prospecto del envase para conocer las instrucciones sobre almacenamiento y transporte.</p>

Fuente: Información proporcionada por Qiagen

## Almacenamiento y transporte de las muestras de la prueba de VPH-CH2

### Conservación de los tubos de toma de muestras:

- Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C).
- No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la bolsa.

### Conservación de los tubos de toma de muestras:

- Se pueden conservar y transportar las muestras hasta 2 semanas a temperatura ambiente. El transporte al laboratorio NO requiere refrigeración.
- En el laboratorio se pueden conservar hasta 1 semana más a 4 °C, y hasta 3 meses a -20 °C.

## Resultados de la prueba de VPH-CH2

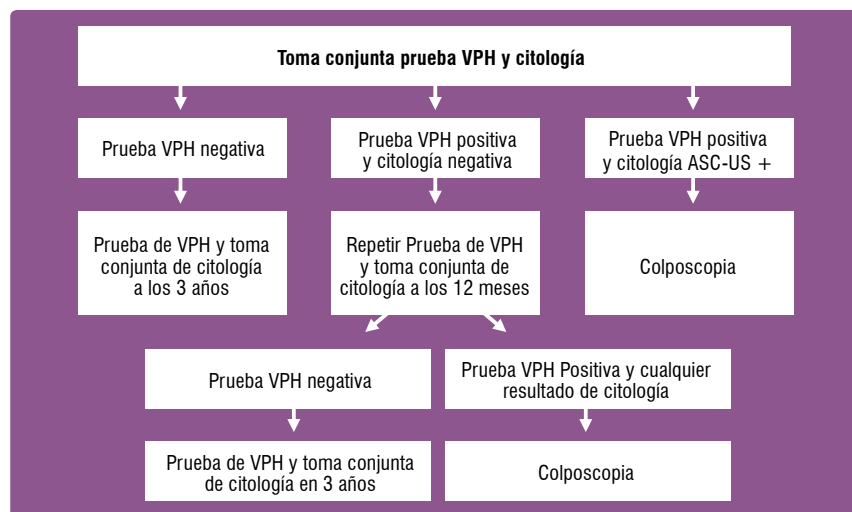
**Una prueba de VPH negativa** significa que no se ha identificado ADN de VPH de alto riesgo en las células del cuello uterino.

**Una prueba de VPH positiva** indica la presencia de cualquiera de los 13 VPH de alto riesgo oncogénico en la mujer. No tipifica.

## Pautas de seguimiento y tratamiento del tamizaje basado en la prueba de VPH

Si la prueba de VPH es negativa, se recomienda volver a realizarla a los 3 años. Si la prueba de VPH es positiva y la citología es normal, se recomienda repetir la prueba a los 12 meses. Si la prueba de VPH vuelve a dar positiva, se recomienda la realización de una colposcopia, cualquiera sea el resultado de la citología.

Figura 4: pautas de seguimiento para mujeres tamizadas con prueba de VPH



Fuente: Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres para la prevención del cáncer cérvico-uterino en el marco de la incorporación de la prueba de VPH como tamizaje primario en Argentina. Ministerio de Salud de la Nación.

<sup>3</sup>La información proporcionada en esta guía sobre el seguimiento y tratamiento del tamizaje basado en la prueba de VPH es un resumen del documento *Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres para la prevención del cáncer cérvico-uterino en el marco de la incorporación de la prueba de VPH como tamizaje primario en Argentina*, publicado por el Ministerio de Salud de la Nación.

## Comunicación de los resultados de la prueba de VPH-CH2

Es fundamental que todas las mujeres reciban los resultados de su prueba, sean éstos negativos o positivos. Recibir el resultado de la prueba de VPH es un derecho de todas las mujeres.

En un contexto de tamizaje basado en la prueba de VPH, la comunicación de un resultado positivo requiere una especial

atención. Se estima que alrededor de un 10% de las mujeres tamizadas obtendrán un diagnóstico positivo para VPH.

Es importante tranquilizar a ese grupo de mujeres, brindando información clara y precisa, que apunte por un lado a reducir el miedo que puede experimentarse ante un resultado positivo y a desestigmatizar la infección, y por otro lado, a garantizar el contacto de esas mujeres en el sistema de salud, para su seguimiento y/o eventual tratamiento.

### Mensajes claves para la comunicación con las mujeres

- El VPH es muy frecuente, y la mayoría de las personas, hombres y mujeres, lo contraen en algún momento de sus vidas, aunque no lo sepan.
- En la mayoría de los casos el VPH se cura sólo, sin producir ninguna manifestación o síntoma en el cuerpo de la mujer. Sólo en 5 de cada 100 mujeres la infección por VPH se torna persistente.
- La mayoría de las mujeres con diagnóstico positivo de VPH de alto riesgo no presentarán lesiones precancerosas en su cuello uterino en exámenes posteriores.
- La mayoría de las mujeres con VPH de alto riesgo oncogénico no van a desarrollar cáncer cervical. Tener VPH no significa tener cáncer.
- Tener VPH no es necesariamente un signo de infidelidad por parte de alguno de los miembros de la pareja, porque el VPH puede permanecer “silencioso” o “latente” durante muchos años antes de que se detecte. Esto significa que una persona puede haberse infectado con el virus de VPH en algún momento de su vida sexual previa, y detectarse muchos años después.

## Referencias:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 127(12):2893-917.
2. Ministerio de Salud de la Nación. (2011) Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres para la prevención del cáncer cérvico-uterino en el marco de la incorporación de la prueba de VPH como tamizaje primario en Argentina.
3. Zur Hausen H. (1996). Papillomavirus infection- a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1288, F55-F78.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. (1999) Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*; 189:12-19.
5. Koutsky L. (1997) Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American Journal of Medicine*.102(5, Suppl 1):3-8.
6. Crum CP, Abbott DW, Quade BJ. (2003). Cervical cancer screening: From the papanicolaou smear to the vaccine era. *Journal of Clinical Oncology*. 21(10):224-230.
7. IARC. (2005) IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10, Cervix Cancer Screening, IARC Press, Lyon.
8. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. (2006) Updating the natural history of VPH and anogenital cancer. *Vaccine*. 24 Suppl 3:S3/42-51).
9. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*.
10. Cuzick, J., Szarewski, A, Cubie, H., Hulman, G., Kitchener, H., Luesley, D., McGoogan, E., Menon, U., Terry, G., Edwards, R., Brooks, C., Desai, M., Gie, C., Ho, L., Jacobs, I., Pickles, C. & Sasieni, P. (2003) Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*, 362, 1871-1876
11. Salmerón, J., Lazcano-Ponce, E., Lorincz, A., Hernández, M., Hernández, P., Leyva, A., Uribe, M., Manzanares, H., Antunez, A., Carmona, E., Ronnett, B.M., Sherman, M.E., Bishai, D., Ferris, D., Flores, Y., Yunes, E. & Shah, K.V. (2003) Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control*, 14, 505-512
12. Sankaranarayanan, R., Chatterji, R., Shastri, S.S., Wesley, R S., Basu, P., Mahé, C., Muwonge, R., Seigneurin, D., Somanathan, T., Roy, C., Kelkar, R., Chinoy, R., Dinshaw, K., Mandal, R., Amin, G., Goswami, S., Pal, S., Patil, S., Dhakad, N., Frappart, L. & Fontanière, B. for the IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Prevention in India (2004b) Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: Results from a multicentre study in India. *Int. J. Cancer*, 112, 341-347
13. Cuzick, J., Harbin, M., Sankaranarayanan, R., Tsu, V., Ronco, G., Mayrand, M.E., Dillner, J., Meijer, C., (2008). Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine*; K29-K4.
14. Sankaranarayanan, R., Nene, B., Shastri, S., Jayant, K., Muwonge, R., Budukh, A., Hingmire, S., Malvi, S., Thorat, R., Kothari, A., Chinoy, R., Kelkar, R., Kane, S., Desai, S., Keskar, V., Rajeshwarkar, R., Panse, N., Dinshaw, K.; (2009). HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *The New England Journal of Medicine*; 1385-1394.

15. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. (2006) Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer*; 119(5):1095-101.
16. Lazcano-Ponce E, Lórinz AT, Salmerón J, Fernández I, Cruz A, Hernández P, Mejía I, Hernández-Avila M. (2010). A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control*; 21(10):1693-700.
17. Wright, T. et al. (2004) Interim Guidance for the Use of HPV DNA Testing as an Adjunct to Cervical Cytology for Screening. *Obstetrics and Gynecology*; 103:304-9.
18. Rivera R., Aguilera J., Larrain A (2002). Epidemiología del Virus Papiloma Humano (HPV). *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(6): 501-506.
19. Matos E., Loria D., et. al. (2003) Prevalence of Human Papillomavirus Infection Among Women in Concordia, Argentina. *Sexually Transmitted Diseases*; 30(8): 593-99.
20. Moscicki A., Shiboski S, Hills N, Powell K., Jay N., Hanson E, Miller S, Clayton L, Farhat S, Broering J, Darragh T. (2004). Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*; 364: 1678-83.
21. Anhang R, Goodman A, Goldie S. (2004). HPV Communication: Review of Existing Research and Recommendations for Patient Education. *ACS. Cancer Journal for Clinicians*; 54:248-259.
22. Sharpe P, Brandt, H, McCree, D. (2005). Knowledge and beliefs about abnormal pap test results and HPV among women with high-risk HPV: results from in-depth interviews. *Women Health*; 42(2), 107-133
23. Perrin K., Daley E., Naom S., Packing-Ebuen J., Rayko H., McFarlane M., McDermott R. (2006). Women's reactions to HPV diagnosis: insights from in-depth interviews. *Women Health*; 43 (2):93-110.
24. Barbosa de Sousa L., Bezerra Pinheiro A., Teixeira Barroso M. (2008). Ser mulher portadora do HPV: uma abordagem cultural. *Revista Escola de Enfermería USP*; 42(4): 737-43. Disponible en: [www.ee.usp.br/reusp](http://www.ee.usp.br/reusp)
25. Arbyn M., Kyrgiou M., Raifu A., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P, Prendiville W., et al. (2008). Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *British Medical Journal*; 337: a1284

**Instituto Nacional  
del Cáncer**

[www.msal.gov.ar/inc](http://www.msal.gov.ar/inc)  
011 4342 1273

**Programa Nacional de Prevención  
de Cáncer Cérvico-uterino**

[www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino](http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino)  
011 4342 3374





**Programa Nacional de Prevención  
de Cáncer Cérvico-uterino**

Av. Julio A. Roca 781 8º piso  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

[www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/](http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/)

**INC responde:  
0800 333 3586**



**Ministerio de Salud  
Presidencia de la Nación**