



XXXIII Curso de actualización

Ginecología y obstetricia 2025



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

Prevención de cáncer de cuello uterino Avanzando en el camino hacia la erradicación de la enfermedad

Dr. Dubán David Zuluaga Maldonado

Especialista en ginecología - patología del tracto genital inferior y colposcopia

Especialista en epidemiología

Docente del depto. de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Introducción

El cáncer de cuello uterino es considerado un grave problema de salud pública, en el año 2022 a nivel mundial se diagnosticaron 662.301 nuevos casos y se documentaron 348.874 muertes por esta enfermedad, 90 % de las cuales ocurrieron en mujeres de países de bajos y medianos ingresos (1,2).

En Colombia, el cáncer de cuello uterino ocupa el tercer lugar en incidencia y mortalidad en mujeres, superado únicamente por el cáncer de mama y el cáncer colorrectal. Se presentan cada año 13,8 casos de cáncer de cérvix por cada 100.000 mujeres con una mortalidad de 6,9 muertes por cada 100.000 mujeres (1).

El cáncer de cérvix tiene varias características que lo convierten en una patología de interés en salud pública y que se describen a continuación:

1. Es una enfermedad **prevalente** que como se mencionó previamente ocupa los primeros puestos en incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres.
2. La presencia de un cáncer invasor tiene una **alta letalidad**, cercana al 50 % (1). Adicionalmente, es una patología con alta carga de morbilidad, que afecta fuertemente la calidad de vida de la mujer.
3. Es una enfermedad **prevenible** que cuenta con estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria, lo que permitiría con programas preventivos organizados una reducción significativa en las tasas de incidencia y mortalidad (2).

Han sido grandes los avances y descubrimientos en los últimos 100 años respecto a la biología y la fisiopatología de esta enfermedad, así como la fuerte asociación con la infección por los virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), por lo que pasa de ser considerada una enfermedad oncológica a una enfermedad infecciosa, que puede ser detectada en estadios pre invasivos, lo que permite su prevención.

Desde el desarrollo y la introducción de la citología en el año 1928 por el Dr. George Papanicolaou y el desarrollo de programas de tamización con esta prueba, se ha logrado una reducción superior al 80 % en la incidencia y mortalidad por

cáncer de cérvix (3).

Posteriormente se han desarrollado pruebas con mejor rendimiento diagnóstico. En la actualidad, las **pruebas moleculares** para la detección de ácidos nucleicos del virus de papiloma humano (Test de VPH) han reemplazado la citología como prueba primaria de tamización por su mejor sensibilidad (4).

Adicionalmente, desde el año 2006 se dispone de **vacunas** contra los genotipos de mayor riesgo del VPH aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), con el objetivo de impactar aún más la prevención de cáncer de cuello uterino (5).

En Colombia se dispone de un programa organizado para la prevención de cáncer de cuello uterino, pero que ha tenido grandes dificultades para su ejecución. Desde el año 2012 se incluyó la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) al programa ampliado de inmunizaciones (PAI), que en el año 2024 amplió su cobertura a todos los niños y niñas entre 9 y 17 años (6). Así mismo en el año 2014, se publicó la última guía de práctica clínica del ministerio de salud para tamización y tratamiento de lesiones preinvasivas de cáncer de cuello uterino promoviendo la utilización de la prueba de VPH (7), al acoger las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

A pesar de disponer en Colombia de políticas que han priorizado la prevención del cáncer de cuello uterino, de contar con vacunación gratuita y guías para la tamización de la enfermedad, a la fecha se han presentado diversas dificultades que han impedido garantizar una adecuada cobertura de vacunación y tamización (6).

Si bien el camino en términos de prevención está bien estructurado para lograr la erradicación de la enfermedad, aún no logramos caminar de forma organizada por el.

Historia natural de la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino es el desenlace de un proceso displásico progresivo secundario a una infección persistente y de larga duración por el virus del papiloma humano. Se han descrito cerca de 14 a 16 genotipos con potencial oncogénico

(VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), y de mayor riesgo son los genotipos 16 y 18, que explican el 70-80 % de los casos (8,9).

Si bien la prevalencia de la infección por VPH-AR es alta, al afectar al 60-70 % de la población en los primeros años posteriores al inicio de la vida sexual, la mayoría de las veces corresponden a infecciones transitorias y asintomáticas que son resueltas por el sistema inmunológico sin inducir ningún proceso neoplásico. Aun así, no siempre se genera una inmunidad duradera y nuevas infecciones por genotipos de VPH-AR pueden ocurrir e incluso reactivaciones de infecciones latentes controladas podrían dar origen a la enfermedad (8).

Es bien conocido que el proceso carcinogénico inducido por VPH-AR es lento y progresivo, pasa por diferentes estadios displásicos, que requieren de años para culminar en cáncer de cérvix, y puede considerarse entonces como la **consecuencia tardía de una infección** persistente que fue capaz de evadir el sistema inmunológico. Es por lo anterior que se considera una enfermedad susceptible de **detección, vigilancia y tratamiento** en sus estadios preinvasivos, para evitar la progresión a cáncer invasor.

Lo anterior tiene sustento morfológico, el cuello uterino es un órgano con dos epitelios histológicamente diferentes, el exocérnix está conformado por un epitelio escamocelular estratificado no queratinizado y el endocérnix por un epitelio glandular cilíndrico simple mucosecretor.

En la pubertad, el proceso trófico inducido por los estrógenos favorece que el epitelio glandular del canal endocervical se evierte y quede expuesto en el canal vaginal a un ambiente hostil y por ende iniciará un proceso de transformación o metaplasia a epitelio escamoso. Este espacio del cuello uterino se conoce como zona de transformación, compuesto por células en alta actividad nuclear y mitótica, lo que a su vez se traduce en una oportunidad para el VPH-AR, que ve favorecida la replicación e integración de su genoma al ADN celular, y afecta genes supresores de tumores como p53 y el gen de la proteína del retinoblastoma (pRb), e induce en las células afectadas un proceso de displasia (10).

La displasia inducida por el VPH-AR en la zona de transformación es gradual, inicia en las células basales del epitelio, y en escenarios donde hay persistencia viral la displasia se irá extendiendo progresivamente desde el tercio

basal hasta el tercio superficial desde estadios conocidos como lesión intraepitelial (LIE) o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que van desde lesiones intraepiteliales de bajo grado o NIC 1 (afecta solo el tercio basal del espesor del epitelio) hasta lesiones intraepiteliales de alto grado que incluye al NIC 2 (afecta los dos tercios basales del espesor del epitelio) y al NIC 3 que también es conocido como carcinoma escamocelular in situ (afecta todo el espesor del epitelio) (11).

Afortunadamente, el sistema de inmunidad celular favorece la eliminación viral y la mayoría de las lesiones intraepiteliales en estadios iniciales regresan espontáneamente y en el caso de progresar lo hacen de forma lenta, en meses o años.

Se ha descrito que la NIC 1 tiene una tasa de progresión que varía entre el 6 y el 25 % mientras que la regresión ocurre en un 70-80 % de los casos, por lo que se prefiere vigilancia y seguimiento de las pacientes. Por otro lado, la NIC 3 tienen una probabilidad del 70 % de progresión a cáncer invasor y una tasa de regresión del 30 %, por lo que se prefiere tratamiento, y es la conización con radiofrecuencia el tratamiento de elección (11,12).

La clasificación NIC 2 es mucho más heterogénea, con tasas variables de regresión y progresión, pero en ausencia de otros datos debe considerarse una lesión de alto grado con alta posibilidad de progresión. Marcadores de inmunohistoquímica como p16 y Ki67 son útiles en este escenario para aclarar el comportamiento de la lesión y el riesgo de progresión y poder definir así si se requiere tratamiento quirúrgico como en las lesiones de alto grado o si se puede ofrecer vigilancia como en las lesiones de bajo grado (13).

Para la detección de la enfermedad en sus estadios preinvasivos se han diseñado programas de tamización organizados, con pruebas dirigidas por un lado a la detección del VPH-AR (test de VPH) y por otro lado a la evaluación de las características citológicas de las células del cuello uterino (citología), de esta forma se detecta respectivamente la presencia de la infección y la presencia de células con algún grado de atipia.

Estrategias de prevención del cáncer de cérvix

La primera estrategia orientada a la prevención del cáncer de cérvix fue el uso del frotis de Papanicolaou o citología cervical, descubierta por George Papanicolaou en 1928.

Avanzando en el camino hacia la erradicación de la enfermedad

Prevención de cáncer de cuello uterino

Esta intervención, aplicada en programas organizados y con adecuada cobertura logró una reducción superior al 80 % en las tasas de incidencia y mortalidad por esta enfermedad (3).

En las últimas dos décadas se han aprobado además otra serie de estrategias para la prevención de cáncer de cérvix, como es la vacunación contra el VPH (5) y nuevas pruebas de tamización con mejor rendimiento diagnóstico como las pruebas moleculares para la detección del virus (14).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2019-2020 presentó la estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de

salud pública (15), planteando como objetivo una incidencia menor a 4 casos por cada 100.000 mujeres, conocida como la “estrategia 90/70/90”, en la cual se busca que para el año 2030, los países garanticen cumplir con las metas de prevención primaria, secundaria y terciaria que se ilustran en la **Tabla 1**.

En el año 2023, en respuesta a la solicitud de la OMS, Colombia lanza la estrategia “Colombia sin cáncer de cuello uterino” y “Niñ@ vacunado, mamá tamizada”, que tiene como uno de sus propósitos ampliar las coberturas de vacunación tanto en género como en edad, incluidos niños y niñas, para garantizar la tamización con test de VPH a todas las mujeres entre 30 y 65 años (16).

Tabla 1. Cuadro comparativo de las estrategias para la eliminación del cáncer de cuello uterino propuestas por la OMS y por el Ministerio de Salud de Colombia.

| OMS | | | COLOMBIA | | |
|-------------------|---|---|---|------------------|-------------------|
| Meta para el 2030 | Estrategia de Prevención: | Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de salud pública | "Colombia sin Cáncer de Cuello Uterino" | Cobertura a 2023 | Meta para el 2024 |
| 90 | Prevención Primaria: Vacunación | Vacunar el 90 % de las niñas contra el VPH antes de cumplir los 15 años. | Se incluye al PAI esquema de dosis única con Gardasil (Genotipos 6-11-16-18) para todos los niños y niñas entre 9 y 17 años con 11 meses. | 48 % | 95 % |

Continúa en la siguiente página.

Tabla 1. Cuadro comparativo de las estrategias para la eliminación del cáncer de cuello uterino propuestas por la OMS y por el Ministerio de Salud de Colombia.
(Continuación)

| | | | | | |
|---|---|---|---|----------|------|
| 70 | Prevención Secundaria: Tamización | Tamizar al menos 70 % de las mujeres entre 35 y 45 años con al menos 2 pruebas de alta precisión | Entre 25 y 29 años tamizar con citología cada 3 años. Entre 30 y 65 años tamizar con test de VPH cada 5 años. Tamizar con VIA/VILI** en pacientes con barreras de acceso a tamización con citología o test de VPH | 50,99 %* | 65 % |
| 90 | Prevención Terciaria: Tratamiento | Ofrecer al menos al 90 % de las mujeres con lesiones preinvasivas o cáncer invasor tratamiento oportuno y de calidad. | Programas de diagnóstico y tratamiento de lesiones preinvasivas. Ofrecer tratamiento oportuno y de calidad para cáncer de cuello uterino en instituciones oncológicas. | | |
| *para el año 2023 la cobertura con las tres técnicas de tamización fue del 50,99 %. Solo el 8,3 % de las mujeres entre 30-65 años fueron tamizadas con test de VPH. **VIA/VILI: Inspección visual con ácido acético (VIA) y con lugol (VILI) | | | | | |

Prevención primaria: vacunación contra el VPH.

La principal intervención de prevención primaria para cáncer de cuello uterino es la **vacunación** contra los genotipos de alto riesgo del VPH. Otras intervenciones incluyen la asesoría en educación sexual, la promoción de hábitos sexuales seguros y el uso del preservativo.

Las vacunas contra el VPH disponibles en Colombia se ilustran en la **Tabla 2**.

En Colombia, la vacunación contra el VPH se inició en agosto

del 2012 dentro del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) de forma gratuita para todas las niñas de 9 años con el esquema de tres dosis (0-2-6 meses). Evidencia científica posterior ha demostrado resultados similares en la inmunidad generada por la vacunación con intervalos más largos o menor número dosis, lo que ha permitido ampliar las coberturas de vacunación (17,18).

Desafortunadamente, la vacunación contra el VPH en Colombia ha tenido grandes dificultades, especialmente en el año 2014, por el evento de histeria colectiva presentado en adolescentes del Carmen de Bolívar y que fue erróneamente relacionado con la vacunación. A pesar de la gran cantidad

Avanzando en el camino hacia la erradicación de la enfermedad

Prevención de cáncer de cuello uterino

de estudios de alta calidad que respaldan la seguridad de la vacuna y las intervenciones de organismos de salud que descartaron la asociación con los eventos presentados, la cobertura de la vacunación contra el VPH para Colombia es de las más bajas de la región, con una cobertura inferior al 50 % desde 2016 (6,19).

Actualmente, la vacunación contra el VPH está incluida en el PAI de forma gratuita para todos los niños, niñas y adolescentes entre los 9 y 17 años con un esquema de dosis única con la

vacuna tetravalente Gardasil 4, que ofrece protección contra los genotipos de bajo riesgo 6 y 11 y los genotipos de alto riesgo 16 y 18 (6).

Si bien la efectividad de la vacuna disminuye con la edad por su relación con el inicio de la vida sexual, se ha demostrado su seguridad en mujeres hasta los 45 años. En caso de optar por la vacunación en estas poblaciones deberá aplicarse el esquema tradicional de 3 dosis (0-2-6 meses) (20-22).

Tabla 2. Vacunas contra el virus del papiloma humano disponibles en Colombia.

| | Fabricante | Principio activo | Adyuvante | Esquema |
|---|--|--|--|---|
| Gardasil 9 (nonavalente) | Estados Unidos, Merck Sharp & Dohme LLC. | VLPs de prot. L1 de genotipos de bajo riesgo 6-11 y de alto riesgo 16-18-31-33-45-52-58. | 500 ug hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo | <14 años: 2 Dosis (0 y 6a12 meses) >15 años: 3 Dosis (0-2-6 meses). |
| Gardasil (tetravalente) | Estados Unidos, Merck Sharp & Dohme LLC. | VLPs de prot. L1 de genotipos de bajo riesgo 6-11 y de alto riesgo 16-18. | 225 ug Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo. | <14 años: 2 Dosis (0 y 6 meses) >15 años: 3 Dosis (0-2-6 meses). Esquema PAI. 9-17 años: 1 dosis (única). |
| Cervarix (bivalente) | Gran Bretaña, GlaxoSmithKline | VLPs de prot. L1 de genotipos de alto riesgo 16-18. | 500 ug de hidróxido de aluminio hidratado + 50 ug Monofosforil Lípido A. | <14 años: 2 Dosis (0 y 6 meses) >15 años: 3 Dosis (0 - 1a2 - 6a12 meses). |
| *VLP: Partículas similares a virus por sus siglas en inglés!(<i>Virus-like particles</i>).! | | | | |

Prevención secundaria: tamización para cáncer de cuello uterino.

El cáncer de cérvix cumple con todos los requisitos de una patología beneficiada por la tamización. Es una enfermedad que tiene impacto en la salud pública por su prevalencia, incidencia, mortalidad y letalidad. Adicionalmente, tiene un

periodo asintomático lo suficientemente largo (años) para permitir su detección en etapas pre invasivas mediante pruebas de mínimo riesgo.

Las pacientes detectadas por la prueba pueden recibir pruebas diagnósticas como la colposcopia con biopsias dirigidas e intervenciones quirúrgicas pequeñas, bajo anestesia local

y conservadoras de la fertilidad como la conización por radiofrecuencia con el objetivo de ofrecer curación de las lesiones evitando el riesgo de progresión a cáncer invasor.

Debido a la muy alta morbilidad y mortalidad, así como el alto costo del tratamiento y la rehabilitación que implica un caso de cáncer de cérvix, las pacientes tamizadas están dispuestas a ingresar a programas de vigilancia y tratamiento y la evidencia es contundente respecto a la alta costo efectividad de los programas poblacionales para tamización de esta enfermedad (23,24).

Una prueba de tamización ideal debe tener alta sensibilidad para garantizar así la identificación de las personas enfermas o con el riesgo buscado con el menor número posible de falsos negativos; y en segunda instancia tener alta especificidad para excluir satisfactoriamente las personas sanas, evitar los falsos positivos que implican costos y riesgos asociados a intervenciones innecesarias y al sobrediagnóstico y sobretratamiento.

La prueba de tamización perfecta sería aquella que tenga 100 % de sensibilidad y 100 % de especificidad, para garantizar de esta forma que se van a identificar correctamente todas las personas enfermas o en riesgo, en exclusión idónea de la totalidad de las personas sin riesgo o sanas. Desafortunadamente esta prueba no existe.

Sobre cáncer de cérvix específicamente, **el objetivo de la tamización implica detectar las pacientes con lesiones preinvasivas de alto grado (NIC 2/3)** para ofrecerles tratamiento curativo con procedimientos como la conización y evitar la progresión a cáncer invasor.

Sin embargo, es inevitable la detección también de infecciones por VPH-AR que son autolimitadas, indolentes y transitorias o cambios displásicos menores o de bajo grado que no requieren tratamiento (25).

La búsqueda por la prueba perfecta para tamización de cáncer de cérvix lleva 100 años y hasta la fecha todas las pruebas desarrolladas tienen sus propias limitaciones.

Por más de 80 años y hasta inicios del siglo XXI, la prueba de tamización por excelencia fue la citología o el frotis de Papanicolaou con la que se logró una reducción significativa en la epidemiología de la enfermedad y si bien, hoy en día no

es la prueba ideal para tamización primaria, sigue vigente en la actualidad.

Estrategias de tamización para cáncer de cuello uterino en Colombia.

Los programas organizados para tamización de cáncer de cuello uterino están justificados en la historia natural de la enfermedad. Existen diferentes pruebas utilizadas para tamización que incluyen: Prueba de detección de ácidos nucleicos del VPH (Test de VPH), citología, pruebas de inspección visual con ácido acético y lugol (VIA/VILI) y pruebas moleculares de detección de oncoproteínas virales E6 y E7.

De acuerdo con la epidemiología local, la disponibilidad de recursos, las facilidades de acceso y las características de la población; los países pueden establecer diferentes estrategias con recomendaciones que pueden variar en las edades de tamización o las pruebas a utilizar para una edad específica o los intervalos de tiempo para realizar una prueba específica.

Un programa de tamización organizado idealmente debe ser poblacional, de fácil acceso, con búsqueda activa y que garantice la mayor cobertura posible. Adicionalmente se debe implementar una estrategia que responda con claridad las siguientes preguntas: ¿A qué edad iniciar la tamización? ¿Qué prueba utilizar? ¿Cada cuánto se debe realizar la tamización? ¿Qué hacer con una prueba alterada? ¿Cuándo finalizar la tamización?

Específicamente en Colombia, en el año 2014, se desarrolló la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección de lesiones precancerosas de cuello uterino (7), que en resumen se basa en las siguientes recomendaciones:

- Incluir para tamización a todos los individuos con cuello uterino entre los **25 y 65 años**, independiente de su identidad de género.

Sólo se debe continuar tamización en mujeres con ausencia de cuello uterino por antecedente quirúrgico de histerectomía, si tuvo como indicación quirúrgica o resultado histopatológico lesión intraepitelial de alto grado o cáncer de cérvix.

- **Entre los 30 y 65 años, la prueba de tamización será la prueba de VPH** con intervalos de 5 años si la prueba es negativa. No se recomienda realizar citología en pacientes

con resultado negativo. La GPC no recomienda realizar genotipificación.

- La conducta ante una paciente con resultado POSITIVO para la prueba de VPH de tamización será definida con el resultado de una citología de triaje o clasificación, también conocido como citología refleja, que debe ser analizada en la misma muestra recolectada inicialmente para evitar barreras de acceso y pérdidas de seguimiento.

- Cualquier alteración en esta citología de triaje (\geq ASCUS) luego de un resultado positivo de la prueba de VPH es indicación de colposcopia.

- No se requiere colposcopia en las pacientes infectadas por VPH-AR con citología refleja NEGATIVA. En estas pacientes se debe realizar una prueba de vigilancia con la prueba de VPH en 18 meses.

- Las pacientes en vigilancia con un resultado POSITIVO para la prueba de VPH a los 18 meses requieren colposcopia.

- Un resultado NEGATIVO de la prueba de VPH a los 18 meses permite concluir que se trata de una infección transitoria y autolimitada que ha sido resuelta y se puede continuar tamización rutinaria con Test de VPH cada 5 años.

- Si el reporte de la prueba de VPH realiza genotipificación, las pacientes con resultado POSITIVO para los genotipos 16 o 18 también tienen indicación de colposcopia independiente del resultado de citología.

- La prevalencia de infecciones transitorias por el VPH en mujeres menores de 30 años es alta, lo que disminuye el rendimiento diagnóstico en términos de especificidad de la prueba de VPH, por lo que la GPC no recomienda realizar tamización con esta prueba en este grupo poblacional.

- La GPC recomienda utilizar como herramienta de tamización la **citología en mujeres entre 25 y 30 años** con intervalo de tres años si el resultado es negativo. Algunas guías internacionales de países desarrollados con mayor disponibilidad de recursos utilizan la prueba de VPH en este rango etario, en ese caso el enfoque es similar al grupo de mujeres entre 30 y 65 años.

- No se recomienda realizar tamización para cáncer de cérvix en mujeres menores de 25 años dada la muy baja prevalencia de la enfermedad en este rango de edad.

En la **Tabla 3** se describen las características, ventajas y desventajas de las pruebas de tamización y en la **Tabla 4** se especifica el riesgo inmediato y a 5 años de NIC 3 y la conducta recomendada para las diferentes alteraciones en las pruebas de tamización cervical.

1. Pruebas de detección de ácidos nucleicos del VPH (prueba de VPH)

La prueba de VPH es una prueba de biología molecular que permite detectar la presencia del ADN del virus en las células y fluidos del tracto genital inferior, especialmente células del cuello uterino. Esta prueba permite detectar los 14 genotipos de alto riesgo, entre ellos los genotipos 16 y 18, que son los de mayor impacto en el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Recientemente se ha aprobado una prueba para la detección de ARNm del VPH-AR con rendimiento diagnóstico similar y la misma utilidad clínica (26,27).

La evidencia científica ha demostrado que las pruebas de detección de ácidos nucleicos de los virus de papiloma humano tienen mejor sensibilidad que la citología y ofrecen mejor rendimiento como prueba de tamización para cáncer de cuello uterino. Sin embargo, debe tenerse consideraciones con la edad de la paciente (4,28).

Por esta razón, los programas organizados de tamización (incluido Colombia desde el año 2014), han reemplazado la citología por la prueba de VPH como prueba primaria de tamización, y se deja la citología sólo como prueba clasificatoria o para tamización en mujeres jóvenes.

Son muchas las ventajas que tiene la prueba de VPH sobre la citología, especialmente por su alta sensibilidad y bajo número de falsos negativos, lo que la hace ideal como prueba primaria de tamización. Adicionalmente permite su implementación con intervalos de tiempo más largos. El riesgo de NIC 3 y de cáncer invasor a 5 años de una paciente con RESULTADO NEGATIVO en la prueba de VPH es del 0,14 % y 0,02 % respectivamente, lo que permite su uso con intervalos de 5 años (28).

Inicialmente, las pruebas moleculares para la detección de

ADN del VPH-AR fueron aprobadas para usarse en conjunto con la citología (*cotesting*) en la tamización de cáncer de cuello uterino. También fue aprobado su uso para definir la necesidad de colposcopia en las pacientes mayores de 25 años con citología ASC-US.

En la actualidad la prueba de VPH es el estándar de referencia como prueba primaria (sin citología) para la tamización pues se ha demostrado que no hay diferencias estadísticamente significativas en usar la prueba de VPH como prueba única de tamización comparado con el uso conjunto con citología (*cotesting*) (26-28).

La prevalencia de infección por el VPH-AR es alta en mujeres jóvenes (menores de 25-30 años) por su asociación con el inicio de la vida sexual. La historia natural usual implica infecciones transitorias y autolimitadas sin implicar mayor carga de enfermedad y esta es la razón por la que aplicar las pruebas de detección del VPH en mujeres jóvenes implica un riesgo elevado de sobrediagnóstico y sobretratamiento. En este grupo etario sigue vigente la citología como prueba primaria de tamización (25).

Como desventaja, la prueba de VPH tiene menor especificidad y mayor número de falsos positivos comparado con la citología para la detección de lesiones de alto grado. Por esta razón es costo efectivo hacer una citología como prueba clasificatoria o de triaje (citología refleja) para decidir la remisión a colposcopia en las pacientes con resultados positivos de la prueba de VPH (4,7,25).

La genotipificación también se ha planteado como prueba clasificatoria, indicando remisión a colposcopia para todas las pacientes con resultado POSITIVO para los genotipos 16 y 18 del VPH (25,28).

2. Citología cervical

La citología es una técnica de citotecnología que analiza las células del cuello uterino en búsqueda de **cambios displásicos inducidos por el VPH-AR**, por lo que la muestra debe incluir idealmente células de la zona de transformación, y se requiere su recolección por personal entrenado con dispositivos aplicados directamente en el cuello uterino.

Los resultados no se presentan en una escala binaria, sino que existen diferentes hallazgos citológicos que permiten

ofrecer una amplia gama de resultados que arrojan a su vez un riesgo diferente de lesiones preinvasivas o cáncer invasor.

El análisis citológico permite precisar si las alteraciones se presentan en células escamosas o en células glandulares, gradadas de menor a mayor el riesgo con los siguientes resultados:

- **Alteración en células escamosas:** ASC-US (atipia de células escamosas de significado incierto), LIEBG (lesión intraepitelial de bajo grado), ASC-H (atipia de células escamosas que no permite excluir lesión de alto grado), LIEAG (lesión intraepitelial de alto grado) y células compatibles con carcinoma escamocelular.
- **Alteración en células glandulares:** AGC (atipia de células glandulares), AGC-Neo (atipia de células glandulares que favorecen diagnóstico de neoplasia), y células compatibles con adenocarcinoma.

A diferencia de la alta sensibilidad que caracteriza una prueba ideal de tamización, la citología tiene una baja sensibilidad e implica varios procesos que son dependientes del operador (toma de la muestra propiamente del cérvix y la zona de transformación, adecuada fijación, transporte a laboratorio de citopatología, análisis de la placa por citotecnólogo o patólogo, realización del informe y entrega del resultado) (26,27). Esta sensibilidad limitada implica un número significativo de resultados falsos negativos que podrían progresar y presentar la enfermedad.

Con el objetivo de disminuir al máximo el número de falsos negativos, las estrategias de tamización con esta técnica han requerido repetir la prueba con intervalos cortos.

Por otro lado, la citología tiene como ventaja una alta especificidad, lo que permite excluir con mayor certeza la población sana y aumentar la sospecha diagnóstica de los resultados con alteraciones mayores. Otras ventajas son su bajo costo y su mayor disponibilidad.

En la actualidad la prueba de elección para tamización de cáncer de cérvix es la prueba de VPH por su mejor sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP), especialmente en mujeres mayores de 30 años. Sin embargo, por su mayor especificidad, la citología queda indicada entonces como prueba de triaje para las pacientes que son VPH positivo (4,7,25).

Avanzando en el camino hacia la erradicación de la enfermedad

Prevención de cáncer de cuello uterino

Como prueba primaria de tamización, la citología sólo debería utilizarse en mujeres menores de 30 años, por las limitaciones de la prueba de VPH en este rango de edad por la alta prevalencia de infecciones transitorias; o en mujeres mayores de 30 años sólo si no se dispone de la prueba VPH (7).

Si bien existe el concepto en la población respecto a la necesidad de realizar la citología cada año, esta intervención no tiene respaldo en la evidencia y el intervalo adecuado para

tamización primaria con citología es cada 3 años.

Se ha evidenciado que realizar citología cada 12 meses comparado con citología cada 36 meses se ha asociado a un mayor número de remisiones a colposcopia sin impactar la tasa de detección de lesiones preinvasivas de alto grado y sin una diferencia en el riesgo de cáncer invasor. Por otro lado, el riesgo de desarrollar lesiones preinvasivas de alto grado (NIC3) 3 años después de una citología negativa es muy bajo, variando entre 0,1 % y 0,66 %, por lo que no debería repetirse con intervalos menores a 3 años (29-31).

Tabla 3. Características, ventajas y desventajas de las pruebas de tamización (prueba de VPH y citología).

| | Test VPH | Citología |
|----------------------------|--|--|
| Técnica | Prueba de biología molecular. Detección de ácidos nucleicos por amplificación (PCR) o hibridación (Captura híbrida) | Prueba de citotecnología. Técnica convencional o en base líquida. Evalúa características citológicas de las células. |
| Sitio de la muestra | Células o fluidos del tracto genital inferior (Vagina - Cuello uterino) | Células de la zona de transformación del cuello uterino |
| Indicación | 1. Prueba de tamización en mujeres entre 30 y 65 años. 2. Prueba de triaje de mujeres mayores de 25 años con citología ASC-US (prueba refleja). | 1. Prueba de tamización en mujeres entre 25 y 30 años. 2. Prueba de triaje de mujeres con test de VPH Positivo (citología refleja). |
| Sensibilidad | 96,9 % (89 % - 98,5 %) | 60,2 % (48 % - 72 %) |
| Especificidad | 87,15 % (78 % - 94 %) | 96,8 % (90 % - 97,4 %) |

Continúa en la siguiente página.

Tabla 3. Características, ventajas y desventajas de las pruebas de tamización (prueba de VPH y citología). (Continuación)

| | | |
|--------------------|--|---|
| Ventajas | <p>Mayor sensibilidad</p> <p>La muestra puede ser tomada por personal de salud (ideal) o por "auto-toma".</p> <p>Intervalos de tamización más amplios (5 años).</p> <p>Mayor costo-efectividad.</p> | <p>Mayor especificidad</p> <p>Mayor disponibilidad de la prueba.</p> <p>Menor costo.</p> |
| Desventajas | <p>Menor disponibilidad de la prueba.</p> <p>Mayor costo.</p> | <p>La muestra debe ser tomada específicamente de la zona de transformación por personal de salud.</p> <p>No son válidas las muestras por "auto-toma".</p> <p>Intervalos de tamización más cortos (3 años)</p> <p>Menor costo-efectividad.</p> |

En la **Tabla 4** se presenta el riesgo inmediato y a 5 años de NIC 3 para cada alteración citológica y/o de la prueba de VPH y la conducta recomendada de acuerdo con los resultados, basados en las tablas y material suplementario de las guías de la asociación americana de patología cervical y colposcopia - ASCCP (28).

Tabla 4. Riesgo inmediato y a 5 años de NIC 3 y conducta recomendada para las diferentes alteraciones en las pruebas de tamización para cáncer de cuello uterino.

| Prueba de tamización | | Riesgo de NIC 3 | | Conducta recomendada |
|------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|--|
| Test de VPH | Citología | Inmediato | A 5 años | Conducta |
| VPH 16 positivo | LIEAG | 60,17 % | 63,93 % | Ideal: tratamiento expedito con LEEP o LLETZ. Alternativa: colposcopia con biopsia y manejo según resultados. |
| VPH positivo | LIEAG | 48,86 % | 53,16 % | Ideal: tratamiento expedito con LEEP o LLETZ. Alternativa: colposcopia con biopsia y manejo según resultados. |
| VPH negativo | LIEAG | 25,21 % | 27,37 % | Ideal: colposcopia con biopsia y manejo según resultados. Alternativa: tratamiento expedito con LEEP o LLETZ. |
| No realizado | LIEAG | 25-59 % | | Ideal: colposcopia con biopsia y manejo según resultados. Alternativa: tratamiento expedito con LEEP o LLETZ. |
| VPH positivo | ASC-H | 25,73 % | 33,34 % | Ideal: colposcopia con biopsia y manejo según resultados. Alternativa: tratamiento expedito con LEEP o LLETZ. |
| No realizado | ASC-H | 18 % | | Colposcopia con biopsia y manejo según resultados. |
| VPH negativo | ASC-H | 3,42 % (2,04-4,77 %) | 3,78 % (2,35-5,21 %) | Colposcopia con biopsia y manejo según resultados. |
| VPH positivo | LIEBG | 4,27 % | 6,94 % | Colposcopia con biopsia y manejo según resultados. |
| No realizado | LIEBG | 4-24 % | | Colposcopia con biopsia y manejo según resultados. <i>La asociación del LIEBG con VPH positivo es alta (alrededor del 88 %) por lo que no está indicado hacer clasificación con test de VPH.</i> |

Continúa en la siguiente página.

Tabla 4. Riesgo inmediato y a 5 años de NIC 3 y conducta recomendada para las diferentes alteraciones en las pruebas de tamización para cáncer de cuello uterino.
(Continuación)

| | | | | |
|------------------------|--------------|-------------------|--------------------------|--|
| VPH positivo | ASCUS | 4,45 % | 7,27 % | Colposcopia con biopsia y manejo según resultados. |
| VPH 16 positivo | Negativa | 5,30 % | 8,82 % | Colposcopia con biopsia y manejo según resultados. |
| VPH 18 positivo | Negativa | 3 % (1,57-4,43 %) | 4,5 % (2,95-6,04 %) | Colposcopia con biopsia y manejo según resultados. |
| VPH negativo | LIEBG | 1,05 % | 1,96 % | Vigilancia con test VPH +/- citología en 12-18 meses. |
| No realizado | ASCUS | <4 % | | Ideal: realizar test de VPH y manejo según resultados (mayores de 25 años). Alternativa: vigilancia con citología en 12 meses (menores de 25 años o si la prueba VPH no está disponible)+ |
| VPH positivo | Negativa | 2,13 % | 4,80 % | Vigilancia con test de VPH en 12-18 meses. |
| VPH negativo | ASCUS | 0,04 % | 0,40 % | Vigilancia con test de VPH +/- citología en 3 años |
| VPH negativo | Negativa | <0,5 % | 0,1-0,66 % (a 3 años) | Tamización de rutina en 3 años. <i>La tamización en mujeres mayores de 25-30 años debe realizarse idealmente con test de VPH.</i> <i>La tamización primaria con citología solo debería realizarse si no está disponible la prueba de VPH o en mujeres menores de 25-30 años.+</i> |
| VPH negativo | Negativa | 0,00 % | 0,12 % | Tamización de rutina con test de VPH en 5 años. |
| VPH negativo | No realizada | 0,01 % | 0,14 % | Tamización de rutina con test de NVPH en 5 años. |

LEEP y LLETZ hacen referencia al procedimiento de conización o escisión de la zona de transformación con asa y equipos de radiofrecuencia. LEEP: procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa. LLETZ: escisión electroquirúrgica con asa grande de la zona de transformación.

3. Estrategias de “ver y tratar” - inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI)

Las técnicas de inspección visual con ácido acético y lugol son estrategias de tamización para pacientes de zonas geográficas dispersas y de difícil acceso para la realización de pruebas moleculares o citología.

En esta estrategia, se busca por medio de un examen clínico del cérvix al ojo desnudo realizado por personal de salud entrenado y capacitado (promotores de salud, personal de enfermería o médicos) la identificación de lesiones preinvasivas identificadas con la aplicación de ácido acético y lugol (32).

Esta estrategia de tamización, que debe considerarse una alternativa restringida a poblaciones con deficiencias de acceso al servicio de salud y problemas para el seguimiento, está indicada en mujeres entre 30 y 50 años con intervalos entre 5 y 10 años. Debe garantizarse idealmente la realización de al menos dos evaluaciones en la vida de la mujer (32).

Las células con displasia inducida por la infección del VPH-AR se caracterizan por tener núcleos grandes y densos y menor contenido de glucógeno. El ácido acético por medio de un proceso de deshidratación celular permite identificar el epitelio displásico que adquiere un color blanco y luce más brillante, lo que se conoce como reacción acetoblanca. La intensidad de la reacción se asocia directamente con el grado o gravedad de la lesión. Adicionalmente estas células son pobres en glucógeno y no captan el yodo por lo que una vez aplicada la solución yodada o lugol permanecen de color claro o ligeramente amarillo, a diferencia de las células sanas que por su alto contenido citoplasmático de glucógeno captan con avidez el yodo y adquieren un tinte café oscuro. La aplicación consecutiva, primero de ácido acético y posteriormente del lugol permiten identificar zonas sospechosas de displasia (10).

La estrategia de inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI), suele acompañarse de una estrategia llamada “Ver y Tratar”, cuyo objetivo es ofrecer tratamiento inmediato a las pacientes con hallazgos positivos y sospecha de lesión. De esta manera se realiza la evaluación con ácido acético y lugol y las pacientes se clasifican según los hallazgos en 3 grupos: un primer grupo de pacientes con prueba negativa,

sin lesiones en cérvix, que no requieren manejo y continuarán tamización de rutina, un segundo grupo con prueba positiva para lesiones preinvasivas por hallazgos positivos a la inspección que pasaría a tratamiento inmediato con técnicas ablativas como crioterapia cervical o electrofulguración; y un tercer grupo para pacientes con hallazgos sospechosos de microinvasión o invasión a quienes se sugiere tomar biopsias, evitar tratamiento ablativo y garantizar con los resultados un tratamiento integral según los resultados histológicos (32).

4. Detección de oncoproteínas E6 Y E7.

El mecanismo oncogénico de la infección por el VPH-AR está relacionado con la síntesis de oncoproteínas E6 y E7, por lo que se ha propuesto que la detección de estas oncoproteínas o del grado de expresión de ARNm que las codifica son técnicas que ayudan a identificar a las mujeres con mayor riesgo de cáncer de cuello uterino y se han propuesto como estrategias de tamización (33).

Pruebas moleculares o de inmunohistoquímica permiten la detección de la sobreexpresión de los niveles de ARNm de los oncogenes o la presencia de las oncoproteínas respectivamente.

Si bien, se ha demostrado una mejor especificidad de estas pruebas comparadas con la prueba de detección de ADN del VPH, aún se requieren más estudios de investigación que permitan confirmar su eficacia y costo efectividad, y aún no se utilizan en la práctica clínica (33).

Limitaciones y realidades de la prevención de cáncer de cuello uterino en Colombia

La implementación combinada de la vacunación contra el VPH y los programas de tamización y detección temprana de la patología cervical tienen el potencial de eliminar el cáncer de cuello uterino a nivel mundial. En Colombia esta enfermedad es considerada un problema de salud pública y se vienen priorizando ambas intervenciones, tanto la vacunación como la tamización con pruebas moleculares, sin embargo, la cobertura y ejecución sigue siendo deficiente (6).

El país dispone de programas organizados de tamización de base poblacional con la prueba de VPH y citología, o con técnicas de inspección visual para mujeres de difícil acceso y seguimiento. Adicionalmente la GPC del ministerio de salud



promueven desde el año 2014 la realización de pruebas moleculares como estándar de referencia. Sin embargo, las coberturas de tamización continúan siendo bajas y el uso de la prueba de VPH es casi inexistente. Para el año 2023 la cobertura de tamización con las tres estrategias mencionadas fue de solo el 50,99 %. A pesar de recomendarse el uso de la prueba de VPH como estándar de referencia en tamización primaria, esta tecnología sólo fue utilizada para tamizar el 8,3 % de las mujeres y la citología para tamizar 42,69 % (6).

Según las recomendaciones de la OMS, Colombia en el 2023 se propone como meta alcanzar una cobertura del 65 % de tamización con la prueba de VPH y evitar el sobreuso y abuso de la citología siempre que sea posible utilizar pruebas moleculares (6).

Respecto a la vacunación, el panorama tampoco es alentador. En el año 2012 Colombia incluyó al PAI la vacuna contra el VPH y fue un país líder con coberturas entre el 94 % y 97 % para ese año. Sin embargo, la vacunación empezó a descender en los años siguientes especialmente después del 2014, relacionado con el evento de histeria colectiva del Carmen de Bolívar (6).

Colombia ha registrado en los últimos años la menor cobertura en vacunación contra el VPH de todos los países latinoamericanos. En el año 2016, se presentó la cobertura más baja de vacunación, con tan sólo el 18 % en primeras dosis. Entre 2017 y 2022 se ha presentado un aumento lento en la vacunación con coberturas que varían entre el 28 y el 37 % y finalmente en 2023 una cobertura del 48 % (6,19).

Son grandes los retos para Colombia, que se propone como meta para el año 2024 vacunar al 95 % de las niñas entre los 9 y 17 años y garantizar coberturas de tamización con la prueba de VPH en el 65 % de las mujeres entre 30 y 65 años (2).

Conclusiones

- El cáncer de cuello uterino es la consecuencia tardía de una infección crónica y persistente por los genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano.
- Es posible la erradicación del cáncer de cuello uterino garantizando cobertura universal de vacunación en niños, niñas y adolescentes y tamización con pruebas moleculares.

- La vacunación contra el VPH está incluida en el PAI desde el año 2012, y actualmente está aprobado un esquema de dosis única para todos los niños, niñas y adolescentes entre 9 y 17 años.

- La prueba de VPH es el estándar de referencia para la tamización contra cáncer de cuello uterino por su mayor sensibilidad en mujeres mayores de 30 años.

- La citología tiene mayor especificidad que la prueba de VPH y tiene utilidad como prueba de triaje para definir la remisión a colposcopia de las mujeres infectadas por el virus de papiloma humano.

- El Ministerio de Salud y Protección Social, acogiendo recomendaciones de la OMS, promueve la realización de la prueba de VPH como prueba primaria de tamización.

- En la actualidad Colombia es el país con menores coberturas de vacunación contra VPH de todo Latinoamérica, por diferentes dificultades, especialmente la desconfianza en la población de la seguridad de la vacuna en relación con el evento de histeria colectiva ocurrida en el Carmen de Bolívar en el año 2014.

- Desafortunadamente la tamización en Colombia de mujeres en riesgo de infección por el VPH y de cáncer de cuello uterino es inferior al 50 %, y el uso de la prueba de VPH es inferior al 10 %. Contrario a lo recomendado, la citología continúa siendo la prueba más utilizada en la tamización de cáncer de cuello uterino.

- Son grandes los retos en Colombia para garantizar las metas de vacunación contra VPH (cobertura mayor al 90 %) y de tamización de mujeres para cáncer de cuello uterino (cobertura mayor al 70 %), implicando mayor participación política, mejor flujo de recursos, mayor educación y capacitación al personal de la salud y recuperar la confianza de la población sobre la efectividad, seguridad y costo efectividad de la vacunación y la tamización.

Bibliografía

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263.

- 2.** WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [En Línea]. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572317/>
- 3.** Tan SY, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J*. 2015 Oct;56(10):586-7.
- 4.** Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587.
- 5.** Sharma R, Sharma CL. Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine: the first vaccine for cervical cancers. *J Cancer Res Ther*. 2007 Apr-Jun;3(2):92-5.
- 6.** Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano. Alcance en el marco de la estrategia "Colombia Sin Cáncer De Cuello Uterino". 2024. [En Línea]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/lineamientos-vacunacion-contra-virus-papiloma-humano-ninas-ninos.pdf>.
- 7.** González, M et al. (2014). Ministerio de salud y protección social. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía completa. [En Línea]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_Cuello_Uterino/gpc_c_uterino_completa.aspx
- 8.** Smola S. Immunopathogenesis of HPV-Associated Cancers and Prospects for Immunotherapy. *Viruses*. 2017 Sep 12;9(9):254.
- 9.** Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, Lorey TS, Chen X, Gage JC, Castle PE, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS, Schiffman M. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):144-147.
- 10.** Zuluaga-Maldonado, DD. Patología cervical preinvasiva: enfoque colposcópico histológico. En: *Memorias del XXVI Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia*. Editorial VID y Centro de Extensión. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia. 235 p. 2018.
- 11.** Wright, J. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. UpToDate. (2024). [En Línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- 12.** Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001 Nov 24;358(9295):1782-3.
- 13.** Darragh, T et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologist and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol pathol*. 2013; 32:76.
- 14.** Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol*. 2019 Sep-Oct;8(5):284-292.
- 15.** Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública. [Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022.
- 16.** Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín de prensa N°220 de 2023. 2023. [En Línea]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/por-una-colombia-sin-cancer-de-cuello-uterino.aspx>
- 17.** Fokom-Defo V, Dille I, Fokom-Domgue J. Single dose HPV vaccine in achieving global cervical cancer elimination. *Lancet Glob Health*. 2024 Mar;12(3):e360-e361.



18. Setiawan D, Nurulita NA, Khoirunnisa SM, Postma MJ. The clinical effectiveness of one-dose vaccination with an HPV vaccine: A meta-analysis of 902,368 vaccinated women. *PLoS One*. 2024 Jan 5;19(1):e0290808.

19. Asprilla-Cordoba, KL et al. Evitando casos y muertes por cáncer en Colombia: ¿Cómo lograrlo con la mejora de la aceptación de la vacuna contra el VPH?. Instituto Nacional de Salud. 2024. [En Línea]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/publicaciones> %20alternas/15.%20Evitando%20casos%20y%20muertes%20por%20c%C3%A1ncer%20en%20Colombia.pdf

20. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, McNeil S, Stapleton JT, Bouchard C, Martens MG, Money DM, Quek SC, Romanowski B, Vallejos CS, Ter Harmsel B, Prilepskaya V, Fong KL, Kitchenner H, Minkina G, Lim YKT, Stoney T, Chakhtoura N, Cruickshank ME, Savicheva A, da Silva DP, Ferguson M, Molijn AC, Quint WGV, Hardt K, Descamps D, Suryakiran PV, Karkada N, Geeraerts B, Dubin G, Struyf F; VIVIANE Study Group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Oct;16(10):1154-1168.

21. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallery S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM, Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):28-37.

22. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Saah A. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83431.

23. Munshi VN, Perkins RB, Sy S, Kim JJ. Cost-effectiveness analysis of the 2019 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Risk-Based Management Consensus Guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):228.e1-228.e9.

24. Amézquita M, Silva GC, Restrepo DA, Ibata LM, Niño R, Bustacara M, Sáenz VA, Díaz DA, Alarcón M, Quintero LA. Budget impact analysis of primary screening with the HPV test and genotyping against conventional cytology in Colombia. *Biomedica*. 2022 Jun 1;42(2):290-301. English, Spanish.

25. Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quilez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M. AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO.

26. Feldman, S. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. UpToDate. (2024). [En Línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

27. Crum, C. Cervical cancer screening: The cytology and human papillomavirus report. UpToDate. (2024). [En Línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

28. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Oct;24(4):427.

29. Feldman, S. Screening for cervical cancer in resource-rich settings. UpToDate. (2024). [En Línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

30. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, Lee NC, Gildengorin G, Myers ER, Washington AE. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1501-9.

31. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012 May-Jun;62(3):147-72.

32. González M, Wiesner C, Luna J, Ardila I. Manual para la detección temprana de cáncer de cuello uterino. Estrategia “ver y tratar”. Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E. 2010. ISBN 978-958-98496-8-2.

33. Downham L, Jaafar I, Rol ML, Nyawira Nyaga V, Valls J, Baena A, Zhang L, Gunter MJ, Arbyn M, Almonte M. Accuracy of HPV E6/E7 oncoprotein tests to detect high-grade cervical lesions: a systematic literature review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2024 Mar;130(4):517-525.