



## TENDENCIAS EN LA INVESTIGACIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN LATINOAMÉRICA FRENTE A LOS PAÍSES DE ALTOS INGRESOS

### Human papillomavirus research trends in Latin American compared to high income countries

Jeel Junior Moya-Salazar, MSc<sup>1</sup>; Víctor Abraham Rojas-Zumaran, BSc<sup>2</sup>

Recibido: diciembre 9/16 – Aceptado: septiembre 11/17

#### RESUMEN

**Objetivo:** este documento busca hacer una reflexión sobre las tendencias en la investigación del Virus de Papiloma Humano (VPH) en Latinoamérica en comparación con los países de altos-ingresos.

**Materiales y métodos:** con base en la evaluación de estudios desarrollados en diversos países, discriminados por el grado de desarrollo económico y social, se da respuesta a preguntas relacionadas con el VPH en cuanto a: su frecuencia, las tendencias de investigación, los programas de educación al personal de salud y los pacientes, y las estrategias preventivas. Para esto se realizó una extensa revisión de las investigaciones publicadas y los estudios presentados en el I Encuentro Sudamericano del VPH.

**Resultados:** los esfuerzos para el desarrollo de investigación sobre VPH se reflejan en estudios básicos y aplicados sobre sobre VPH y cancer cervicouterino (CCU). Existen limitaciones en el desarrollo científico regional comparado con los países de ingresos altos que se evidencian en las tasas de prevalencia y vacunación. Se observan transfor-

maciones lentas en los programas de prevención en cada nivel, con dificultades de índole regional.

**Conclusión:** el impacto del VPH y del CCU es inconmensurable para Latinoamérica, lo que exige el desarrollo de políticas públicas e intervenciones preventivas y organizadas.

**Palabras clave:** papiloma, neoplasias del cuello uterino, factores epidemiológicos, Sudamérica, frecuencia.

#### ABSTRACT

**Objective:** This paper is intended to be a reflection on the trends in Human Papilloma Virus (VPH) research in Latin America, compared to high income countries.

**Materials and methods:** Answers are provided regarding HPV in terms of frequency, research trends, education programmes for patients and healthcare staff, and preventive strategies. An extensive review was conducted of the published research and of the studies presented during the I South American Meeting on HPV.

**Results:** Research work in HPV is focused on basic and applied studies on HVP and cervical cancer (CC). There are limitations to scientific development in our region compared to high income countries, and this is reflected in disease prevalence and vaccination rates. Prevention programs at each level

1 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Continental, Huancayo. Área de Citología, Servicio de Patología, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima (Perú). jeel.moyasalazar@icloud.com  
2 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Continental, Huancayo. Área de Citología, Servicio de Patología, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima (Perú).

are undergoing slow transformations as the natural hurdles of the region are overcome.

**Conclusion:** The impact of HPV infection and cervical cancer is huge in Latin America, requiring the development of public policy and organized preventive interventions.

**Key words:** Papilloma, cervical neoplasms, epidemiological factors, South America, frequency.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CCU) es una de las principales enfermedades que afecta la salud de la población femenina. Al ser una enfermedad prevenible, y por ocasionar altas tasas de mortalidad se le considera un problema de salud pública mundial (1). Este problema debe ser abordado desde diferentes sectores, que van desde la educación, la salud, hasta las políticas públicas. Afecta en mayor medida a los países con bajos y medianos ingresos (PMBI) donde, además de ser más frecuente, se concentra la mayor mortalidad con el 85 % de las muertes por CCU (2, 3). En los PMBI existen limitaciones no solo en la cobertura y el acceso a los servicios médicos de atención y prevención de la salud, sino también por la presencia de determinantes de la salud como el bajo ingreso económico y las disparidades socioepidemiológicas, que han impedido la disminución de las tasas de CCU bajo los programas de tamización basados de citología exfoliativa de Papanicolaou, tal como ocurrió en el siglo pasado en los países con altos ingresos (4-7).

Si bien numerosos factores causales son necesarios para la progresión de las alteraciones preneoplásicas y el desarrollo de CCU, el factor necesario –pero no suficiente– es la infección por virus del papiloma humano (VPH). Esta es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial (8, 9). Las infecciones por el VPH de alto riesgo u oncogénico (AR-VPH) ocasionan  $\geq 95$  % de casos de CCU a nivel mundial, 70 % de estos casos están asociados a los VPH tipo 16 y 18 (10). Por ello, las estrategias de prevención primaria y secundaria se han centrado en esta infección viral, y es objeto de muchas investigaciones en la actualidad.

En este contexto, los esfuerzos para hacer que la investigación científica tenga impacto sobre la práctica clínica se deben traducir en la reducción de las desigualdades en la salud mundial ocasionadas por el VPH, y en nuevas estrategias de prevención del CCU y otras enfermedades asociadas a VPH (11). En Latinoamérica, recién se están estableciendo los cimientos científicos sobre este virus, hecho que se reflejó el 2014 durante el I Encuentro Sudamericano del VPH. En este evento se demostró que nuestra región ha enfrentado y enfrenta dificultades científico-clínicas relacionadas con VPH y CCU, muy marcadas y preocupantes comparadas con las tendencias en los países con altos ingresos, que presentan significativos avances en el desarrollo de vacunas, nuevos métodos de diagnóstico, nuevas técnicas de prevención, cambios en las estrategias de atención de esta enfermedad, e iniciativas de prevención a nivel global.

En este artículo hacemos una reflexión sobre los principales componentes de la tendencia científica-clínica sobre VPH en los países de PMBI en comparación con los países de altos ingresos, a partir de las siguientes preguntas: 1) ¿cuál es la prevalencia del VPH en los PMBI y en los países de altos ingresos?; 2) ¿cuál es la tendencia de investigación sobre VPH en Latinoamérica y cuánto se ha logrado en su desarrollo?; 3) ¿existen diferencias entre los programas de educación sobre VPH a las pacientes y a los trabajadores de la salud en los PMBI y en los países de altos ingresos?; 4) ¿cuáles son las estrategias preventivas actuales sobre VPH?

## PREVALENCIA DE VPH RELACIONADO CON CCU

La prevalencia estimada en un cáncer podría ser definida como el número de personas (población) previamente diagnosticadas con el tipo de neoplasia en relación con la población en riesgo de padecer la enfermedad. Para el CCU solo se incluyen mujeres que no han sido sometidas a histerectomía por otra causa o por otro cáncer diferente al de cuello uterino, ya sea que estén bajo tratamiento, considerados

como curados o con un tiempo de diagnóstico (12). Por otra parte, los reportes de prevalencia del VPH estiman diferentes frecuencias que varían según países, regiones y grupos poblacionales (7, 13, 14). La frecuencia máxima se encuentra en mujeres menores de 25 años a nivel mundial. La región con más alta prevalencia es Oceanía; sin embargo, en África es más prevalente en mujeres mayores de 45 años.

En el reciente reporte del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), se estima que durante los últimos dos años, cerca del 23 % de los adultos de entre 18-59 años han sido infectados por AR-VPH en Estados Unidos; sin embargo, si se incluyen todas las infecciones genitales por VPH, la prevalencia es cercana al 42 % (13).

En Europa, la prevalencia de la infección anogenital por VPH estimada es heterogénea entre los países, las edades, los tipos de estudios, los grupos de riesgo y el tipo de lesión cervical. En mujeres menores de 25 años con citología normal la prevalencia ajustada en Europa es cercana al 28 % y disminuye a menos del 10 % desde los 35 años. En Asia, la prevalencia en este grupo de población es cercana al 24 %, y disminuye al 14 % a los 35 años. En África es del 35 % en mujeres menores a 25 años, la prevalencia baja al 14 % a los 45 años y aumenta al 25 % a los 65 años. Para Oceanía, la prevalencia en mujeres menores de 25 años es cercana al 46 % y disminuye al 9 % a los 65 años. En América, la prevalencia en mujeres menores de 25 años es cercana al 32 % y disminuye al 6 % a los 65 años (12). Respecto a la prevalencia de los VPH 16 y 18 en mujeres con citología normal hay datos del 2,8 al 3,8 % en Europa (12, 15, 16) y del 5,4 % en América (13).

Respecto a Latinoamérica, las estimaciones de prevalencia de VPH y AR-VPH varían entre países, regiones y subregiones (tabla 1). De este consenso de estudios agrupados se determinó la prevalencia global de la infección por VPH de 45,9 (IC 95 %: 41,4-46,7). Respecto a la prevalencia de AR-VPH es del 12,7 (IC 95 %: 5,7-18,6), hasta dos veces mayor que la de los VPH de bajo riesgo (VPH-BR). Para

el Caribe se señala una prevalencia de AR-VPH del 15,8 (IC 95 %: 12,2-20,2) con valores más elevados. Estos hallazgos coinciden con lo reportado para diversos estudios latinoamericanos (17-56).

Es de notar que la prevalencia de VPH relacionado con CCU y lesiones preneoplásicas difiere entre regiones y países con diferente nivel de desarrollo, esta diferencia se acentúa también en las escasas investigaciones, reportes epidemiológicos y estudios poblacionales desarrollados en Latinoamérica en comparación con los países de altos ingresos. No creemos equivocarnos si sostenemos que esta diferencia correspondería al interés, la inversión y desarrollo de cada país, dado que incluso dentro de los PBMI existen diferencias en el grado de desarrollo científico sobre VPH.

## TENDENCIAS Y ENFOQUE CIENTÍFICO SOBRE VPH Y CCU

Es de notar que en Latinoamérica se desarrollan investigaciones relacionadas con VPH cada vez con mayor frecuencia. Lo primero que resalta es una postura individualizada en cada país para investigar los genotipos propios de mayor frecuencia en sus comunidades, discriminados por sus grupos poblacionales, factores de riesgo y prioridades sanitarias para la prevención (3, 6, 8, 9, 57).

Evidenciamos investigaciones básicas relacionadas con la importancia de los mediadores inflamatorios en el desarrollo del CCU (58-60), de los micro-ARN de VPH (61), y los factores de metilación de ADN que podrían jugar un rol muy importante en la carcinogénesis de los AR-VPH (62). Otros estudios regionales están enfocados en evidenciar el rol y la expresión de genes (early o tempranos) E1, E6 y E7 del VPH relacionados con los componentes del humo del cigarrillo (62, 63), dados los diferentes patrones de consumo y abuso de este en la región (64, 65). Así como colaboraciones para ensayos clínicos multicéntricos y locales (66).

Por otro lado, se han desarrollado estudios enfocados en la prevención secundaria y análisis de VPH, principalmente a nivel de citología exfoliativa

**Tabla 1.**  
**Prevalencia de la infección por tipos de VPH en Latinoamérica: diferencias entre los tipos de VPH y la prevalencia de AR-VPH**

Autores	Año	País	N	%	Tipos	AR-VPH (%)*
Berois <i>et al.</i> (37)	2017	Uruguay	965	20,8	16,31,51,56,39	27,4
Ferrecio <i>et al.</i> (36)	2004	Chile	122	12,8	16,56,31,58,59,18	82,2
Brebi <i>et al.</i> (19)	2009	Chile	41	71,0	16,18,35,45	80,5
Castro <i>et al.</i> (24)	2014	Chile	1.021	43,2	16,18,35,45	6,7
Balanda <i>et al.</i> (31)	2011	Chile	58	82,8	6,16,11	-
Terán <i>et al.</i> (20)	2014	Bolivia	868	19,2	16,31,52,51	18,1
Cervantes <i>et al.</i> (34)	2003	Bolivia	135	5,9	26,6,39,11,51,52	27,6
Aguilar <i>et al.</i> (30)	2017	Ecuador	431	64,5	16,18,58,51,59	39,6
Gonzalez-Andrade <i>et al.</i> (43)	2009	Ecuador	124	67,7	6,66,16,31,44	20,2
Molano <i>et al.</i> (51)	2003	Colombia	1.373	16,5	16,58,18,45	55,0
Del Río-Ospina <i>et al.</i> (48)	2016	Colombia	2.134	48,9	16,18,45,33,58	63,4
Murillo <i>et al.</i> (52)	2009	Colombia	214	97,7	16,18,45,31,58	63,1
Marín <i>et al.</i> (53)	2015	Argentina	255	56,1	16,58,53,6,31,18	37,5
Sijvarger <i>et al.</i> (49)	2006	Argentina	132	41	16,18,33,35,6,11	30,0
Badano <i>et al.</i> (50)	2011	Argentina	163	38	16,33,52,56,6,11	21,6
Chouhy <i>et al.</i> (28)	2013	Argentina	862	46,5	66,16,31,52,56	64,2
Rodrigues de Oliveira <i>et al.</i> (26)	2013	Brasil	302	18,3	16,58,6,18,33,53	52,7
de Oliveira <i>et al.</i> (39)		Brasil	455	24	16,58,18,70,53	76,0
Fernandes <i>et al.</i> (38)	2011	Brasil	158	24,5	16,58,18,33,45	43,8
Machado <i>et al.</i> (21)	2014	Brasil	559	1,3	52,53,6,11,89	28,5
Veitía <i>et al.</i> (27)	2009	Venezuela	30	58,0	6,16	23,8
Toro de Méndez <i>et al.</i> (22)	2013	Venezuela	115	81,7	16,51,52,66	24,3
Iwasaki <i>et al.</i> (29)	2014	Perú	2.247	34,5	16,18	34,5
Santos <i>et al.</i> (32)	2001	Perú	198	93,5	16,18,31,52,35	95,3
Sullcahuaman-Allende <i>et al.</i> (33)	2015	Perú	465	32,5	16,58,42,81,6,31	44,4
Torres <i>et al.</i> (35)	2009	Paraguay	272	44	-	44
Mendoza <i>et al.</i> (44)	2011	Paraguay	486	58,6	16,58,42,81,6,31	82,8
Tabora <i>et al.</i> (41)	2010	Honduras	289	88,2	16,45,18,31,39,51	55,7
Hindryckx <i>et al.</i> (18)	2006	Nicaragua	206	82,1	16,58,31,52	71,4
Valles <i>et al.</i> (23)	2009	Guatemala	297	38,1	51,16,66,58,62	58,1
Herrero <i>et al.</i> (42)	2005	Costa Rica	8.514	26,5	16,61,61,71,53	13,7
Ortiz <i>et al.</i> (45)	2013	Puerto Rico	100	38,4	16,51,56,90,106	32,1
Adenis <i>et al.</i> (40)	2017	Guyana	643	35	52,16,31,56,58	35,3
Figueroa <i>et al.</i> (46)	1995	Jamaica	202	28,7	16,18,6,11,56,43	33
Andall-Brereton <i>et al.</i> (47)	2017	San Vicente	368	29,6	45,35,31,18,51	29,6
Illades-Aguir <i>et al.</i> (54)	2010	México	4.150	40,9	16,18,33,58	20,3
Fajardo-Ramírez <i>et al.</i> (55)	2016	México	1.188	20,1	59,52,16,56	40,6
Gallegos-Bolaños <i>et al.</i> (56)	2017	México	1.163	36,0	51,52,16,33	65
Borges <i>et al.</i> (25)	2006	México	489	4,8	16,18,33	83

N: número de participantes del estudio.

%; proporción de participantes positivos para la infección por VPH.

\* AR-VPH: Proporción Alto riesgo-Virus del Papiloma Humano.

y prueba molecular para VPH, no solo en CCU, sino en la detección de VPH en lesiones anales y orales (papilomatosis respiratoria recurrente) en diferentes grupos poblacionales (21, 38, 50, 51, 67-69). A este respecto resaltamos la importancia de las investigaciones sobre la genotipificación de los tipos de VPH que muestran una tendencia concordante con la progresión de las lesiones preneoplásicas de cérvix, situando a los AR-VPH en casi el total de casos de CCU en diferentes grupos poblacionales y asociados a diferentes factores de riesgo (12, 18-20, 53-55).

Esto muestra el desarrollo de nuestra región, donde los aspectos moleculares y la investigación básica están tomando relevancia; además, la práctica clínica y las intervenciones preventivas para el manejo de estas lesiones ginecológicas y no ginecológicas representan el enfoque actual sobre esta enfermedad. Este esfuerzo, si bien es un progreso, difiere significativamente del desarrollo científico-clínico sobre VPH y CCU en los países de altos ingresos, donde de igual manera se observan disparidades entre grupos poblacionales (70) y dinámica en las tasas de infección por VPH (71, 72). En estos países existen numerosas instituciones que han superado limitaciones notorias relacionadas con las pesquisas sobre VPH desde hace más de medio siglo.

Es necesario disponer en los PMBI, de la decisión política y los recursos económicos que superen las limitaciones comunitarias existentes y adopten posturas que estén preparadas para afrontar los futuros retos del CCU y VPH. Con esto queremos todos: los que participamos del desarrollo de pesquisas científico-clínicas sobre VPH/CCU y quienes son usuarios (pacientes, familiares, etc.) indirectos y directos de los resultados, obtener beneficios de estos conocimientos, que buscan mejorar la calidad de vida de las comunidades.

## **ABORDAJE EDUCATIVO SOBRE VPH Y CCU**

Respecto a la educación de las pacientes sobre la infección por el VPH y el CCU es importante tomar en cuenta que estar conscientes de tener la infección

o tener lesiones preneoplásicas del cuello uterino acarrea emociones negativas que pueden socavar la integridad de la familia, la participación de las mujeres en la comunidad y lesionar su autoestima (73).

Con relación a los países de altos ingresos, en un reciente estudio longitudinal en Hong-Kong se compararon dos intervenciones educativas. La primera basada en la entrega de un folleto y la segunda basada en una consejería soportada en una presentación didáctica. Se encontró que la consejería no disminuyó de manera significativa los efectos psicosociales relacionados con VPH y CCU —que fue importante en ambos grupos—, pero sí en el conocimiento de las pacientes sobre la infección a corto plazo (74). Estas intervenciones educativas son importantes para el bienestar personal de las mujeres afectadas, y deben ir asociadas a un soporte social que busque mejorar su conocimiento sobre VPH y CCU, y les permita tomar buenas decisiones futuras. Estas intervenciones requieren de excelentes habilidades educativas del personal sanitario sobre VPH y cáncer, no solo para informar sobre las medidas profilácticas, sino para convertirse en agentes de cambio de esta enfermedad.

En cuanto a la educación de los profesionales de la salud, en el Encuentro Sudamericano sobre VPH (2014) se presentaron un total de 97 comunicaciones en este campo. Allí se presentó una propuesta de programa educativo profesional e-learning que buscó promover el programa de aprendizaje online sobre VPH, la epidemiología y la prevención del CCU, y crear una red de profesionales calificados como herramientas claves para la prevención de CCU en los países con índices críticos (75). Para diciembre del 2011, más de ocho mil profesionales de todo el mundo fueron registrados, donde el 70 % de estudiantes fueron certificados exitosamente. Esta propuesta permite, a bajo costo, continuar con la educación médica, principalmente en PMBI, durante 18 horas en español, inglés, francés o ruso.

En Estados Unidos, el desarrollo de estas estrategias de educación para los trabajadores del sector sanitario local, comunitario y estatal sobre los pro-

gramas de control de cáncer cervical y de mama tiene larga data, donde diversos tipos de intervenciones se han generado y evaluado en las poblaciones reconociendo retos futuros e indicadores de éxito de los procesos (76). Kornides *et al.* (77) señalan que, en el futuro, los programas de educación médica continuada online deben ser interpersonales y organizacionales, y deben enfocarse en la distribución de la vacuna contra VPH; asimismo, observan que se han logrado significativos avances en la educación epidemiológica de CCU en Estados Unidos. Este hecho resulta trascendental, no solo en este país, sino a nivel global, dado que existe poco conocimiento sobre VPH, la asociación de VPH a cáncer, y sus medidas profilácticas por los varones y las minorías sociales en cuyos centros se necesita con urgencia promover intervenciones sobre educación sexual con énfasis en la prevención de VPH (78, 79). Además, en esta era tecnológica de acelerado desarrollo, las técnicas y estrategias de prevención de VPH están cambiando con el tiempo, y los profesionales de la salud involucrados en los programas de prevención de CCU deben incrementar sus conocimientos relacionados con estas nuevas tecnologías e intervenciones (80).

Otro ejemplo de educación para profesionales de la salud lo reportan Al-Shaikh *et al.* (81) en Riyadh, Arabia Saudí, donde evaluaron la efectividad de un programa de educación básica en salud (material audiovisual y MS-PowerPoint) sobre VPH en más de 300 estudiantes mujeres, que demostró ser efectivo en la mejora de conocimientos sobre VPH. Del mismo modo, durante los últimos dos años en Nigeria se evaluaron > 1000 mujeres participantes en un programa de educación médica comunitaria sobre VPH, CCU y cáncer de mama (82). Este sistema de educación, vivienda por vivienda, mejoró la aceptación de las estrategias de cribado de CCU, de examen clínico-mamario y la vacunación del VPH.

Respecto a los PMBI, recientemente en Colombia se ha desarrollado un sistema de educación sobre CCU basado en fotonovela (esquema de 4 fases), donde las participantes mostraron afinidad

con los materiales educativos usados, e incrementos sobre el conocimiento sobre VPH (83). Este sistema educativo ostenta un bajo costo al compararse con otros sistemas convencionales; asimismo, el uso de tabletas como plataforma de intervención de salud es una buena alternativa para mejorar las intervenciones relacionadas con VPH y CCU (84).

Para que estos objetivos educativos puedan ser exitosos se requiere un carácter docente por parte del personal de salud. Existen aspectos críticos en los PMBI sobre educación sexual y reproductiva como: 1) la formación está diseñada al margen de las políticas educativas, 2) la formación está alejada de la profesión y de su actividad real, 3) los aspectos esenciales de la formación rara vez se concretan y no responden a un proyecto en desarrollo, 4) esta formación está desvinculada del impacto de las tecnologías de la información y la comunicación (85). La Unesco, en un estudio exploratorio que se realizó en siete países (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Alemania, Holanda y España) señala que la articulación de políticas nacionales e institucionales dentro de un contexto generará cambios educativos que deben ser liderados por la comunidad educativa con fuerte protagonismo de la comunidad académica, y ser parte de políticas y estrategias mayores (86).

Por ello, consideramos que una visión transformadora de las instituciones formadoras de los profesionales de salud y educación, en materia de prevención en nuestros países, descentralizará el papel clásico de los profesionales para convertirse en motores de la transformación e innovación en salud pública, basados en la investigación, la información (principalmente web y herramientas tecnológicas costo-efectivas), la producción y circulación del conocimiento sobre el CCU y VPH, buscando su control y erradicación.

Asimismo, existen iniciativas de educación sobre VPH y cáncer, como la de la Universidad de Rochester, que involucran actividades de discusión, tormenta de ideas, videos-comerciales y notas de reflexión sobre temas como vacunación

de VPH, la prueba de Papanicolaou, simulación de detección de cáncer y la discusión de ¿por qué no los varones?, donde se adoptan posiciones críticas sobre esta temática. Además de otros proyectos que buscan, entre otras cosas, la preparación de las niñas de escuelas para el programa de inmunización (87). El proyecto Health Opportunities for People Everywhere (HOPE) está dedicado a proveer soluciones a problemas de salud promoviendo el entrenamiento médico y la educación en salud en más de 35 países; actualmente, muchos de los esfuerzos de este proyecto están centrados en reducir las tasas de CCU en colaboración con los ministerios de Salud donde se implementan y mejoran los sistemas de cribados de CCU, además busca incrementar el conocimiento y cuidado sobre VPH en los centros de salud, promoviendo actividades educativas sobre la infección y prevención de VPH en diferentes niveles de acción y en colaboración con centros de enseñanza (88).

### **PERSPECTIVAS SOBRE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN**

Dado que anualmente se diagnostican más de 60 mil casos de CCU, los programas de prevención deben incluir estrategias de educación (de los profesionales de salud y población afectada), recalcar los beneficios de las estrategias preventivas, conocer los picos de incidencia de la enfermedad y los síntomas de las lesiones precancerosas y del carcinoma invasivo. En Latinoamérica, la lucha contra el CCU y su control es lenta, con implicaciones en la escala económica (una proyección potencial  $\geq 3,6$  billones de dólares) y social de las naciones (89), y repercutiendo en el bienestar del núcleo de cada familia afectada.

El cribado de CCU puede ser efectivo solo si existe un sistema bien organizado de seguimiento, diagnóstico, tratamiento y control (90). La historia natural del CCU (entre 5 y 20 años) permite que se desarrollen actividades en tres niveles de prevención: primaria, secundaria y terciaria.

La prevención primaria comprende los programas de vacunación, las jornadas de educación sobre VPH y CCU, la mejora en el sostenimiento social, el acceso a las intervenciones de salud reproductiva y las prácticas de planificación familiar, que en conjunto constituyen la vacunación social.

La prevención secundaria incluye todas las intervenciones de diagnóstico, como el tamizaje citológico, la cerviscoscopia, la tipificación molecular de VPH, entre otros. La prevención terciaria involucra la terapéutica adecuada de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas diagnosticadas (91-93).

En cuanto a la prevención primaria, desde la aprobación en el 2006 de las dos vacunas contra los VPH 16 y 18, y su potencial inmunidad cruzada con los genotipos 31, 33 y 45, se empezó la disponibilidad profiláctica de aproximadamente un 85 % del riesgo de desarrollo de CCU en los años subsiguientes (88,90). Actualmente, los programas exitosos de vacunación solo están siendo posibles en países con buena organización de los programas de prevención secundaria, en los que se pueden evaluar realmente sus resultados de profilaxis, y en los que se puede asegurar  $\geq 70$  % de cobertura de las 3 dosis (94). Este es el caso de Australia, uno de los primeros países en establecer el financiamiento nacional para la vacunación contra VPH gratuita para niñas de entre 12 y 13 años, con una cobertura hasta  $\leq 26$  años, que desde el 2007 ha disminuido exitosamente (73 % de cobertura con 3 dosis) el número de casos de verrugas genitales en hombre y mujeres, y el número de casos de anormalidades cervicales (94, 95). Contrariamente, en Estados Unidos el objetivo de vacunación de niñas jóvenes contra el VPH ha afrontado múltiples desilusiones por la baja cobertura de niñas que completan las tres dosis (96-99). Existen múltiples factores para esta persistencia en la baja tasa de vacunación; consideramos que los principales son la educación y el conocimiento en sexualidad y prevención, dado que los padres consideran que la vacuna contra VPH es innecesaria, tienen una preocupación latente sobre

su grado de seguridad, encuentran tediosa la explicación de para qué es la vacuna y qué protegerá en el futuro, y consideran además que la vacunación es una licencia para tener sexo, aunque se ha demostrado lo contrario (100-102).

En Europa, 21 países han introducido la vacuna contra VPH; de estos, solo 7 países (Dinamarca, Italia, Luxemburgo, Portugal, Suiza, España y Reino Unido) han alcanzado una tasa de cobertura  $\geq 80\%$  (16, 103). Si esta es la contraproducente situación sanitaria relacionada con la vacunación en los países con altos ingresos, con estructuras socio-sanitarias sólidas, donde en la mayoría aún no se está logrando una cobertura del 100% de mujeres vacunadas, qué se puede esperar de los países con limitaciones sanitarias como los PMBI (99, 103-105). La mayoría de países latinoamericanos, a través de sus programas nacionales de inmunización, han incluido este sistema recién en los últimos años; sin embargo, la información aún es insuficiente para estimar la cobertura regional de la vacunación (106). La vacunación contra el VPH se está convirtiendo en un reto para los gobiernos de la región, y se están tomando posturas irreflexivas en algunos casos. Así, en algunos países se está usando la vacuna bivalente contra los genotipos 16 y 18 sin haberse realizado un estudio concienzudo de distribución de genotipos entre comunidades, regiones y grupos poblacionales, lo que obedece a intereses políticos o económicos (93, 105, 107). La exposición e infección a VPH es dependiente del comportamiento sexual de riesgo, lo cual debe comprometer a los ejes de los ministerios de Salud a promover una conducta responsable de prevención. El control sanitario-epidemiológico del CCU tiene su eje principal en la prevención, en cualquiera de sus etapas, y constituye un reto para los gobiernos regionales (104).

Respecto a la prevención secundaria existen métodos eficientes para la detección y el cribado de las lesiones preneoplásicas y CCU (citología exfoliativa y cervicoscopia), y VPH (pruebas moleculares). Durante los últimos 30 años se ha reducido la mortalidad por CCU en Europa con la implementación

de los sistemas de tamizaje (citología exfoliativa) y mejora en el tratamiento. De igual manera, la introducción de la prueba de Papanicolaou en Estados Unidos permitió, entre los años 1955 y 1992, la sustancial reducción de la tasa de mortalidad por CCU en más del 60% (108-111).

Por diversas razones, en los PMBI la introducción de la prueba de Papanicolaou no ha tenido el mismo impacto (93). La baja sensibilidad de la prueba y los ineficientes programas de tamizaje cervical son algunos de los principales problemas que afronta la citología exfoliativa para el control de CCU. En muchos países están buscando y han establecido nuevas estrategias de prevención secundaria (112, 113), y se están instituyendo guías actuales de intervenciones que incluyen la cervicoscopia, la prueba molecular para VPH o la citología exfoliativa (91, 114-118). La introducción de la vacunación contra VPH, en combinación con un organizado y dinámico screening cervical podría tener el potencial de disminuir las tasas de mortalidad, particularmente de las mujeres jóvenes.

Por otra parte, la baja tasa de vacunación completamente lograda y la inadecuada implementación de los programas de control y prevención del CCU a nivel mundial también han influido. Y es que para introducir un programa de tamizaje local, nacional o regional deben conocerse los criterios para su introducción, con base en la evaluación de sus beneficios en la población, ya que existen programas de tamiz oportunistas, reflejo de juegos políticos o de intereses comerciales (104, 119, 120).

Una decisión política del más alto nivel es necesaria en los PMBI para emprender transformaciones estratégicas y sostenidas en la lucha contra el CCU a través de las intervenciones de prevención; para ello se deben identificar las mejores estrategias con el objetivo de permitir a las mujeres vulnerables al CCU tener asistencia médica de primera línea, tecnológica y con alto nivel de desarrollo, demostrando que tienen derechos a ser protegidas y evaluadas contra esta enfermedad. Estamos seguros de que una vez iniciados los programas organizados de cri-



bado de CCU, a corto plazo se conocerán los hitos en el control del cáncer cervical y VPH, encaminando los esfuerzos para su control y erradicación.

## CONCLUSIÓN

El impacto del VPH y del CCU es inconmensurable para todos los gobiernos del mundo. En una primera impresión, la prevalencia de VPH evidencia unas realidades sanitarias similares en los países evaluados de la región, casi el 50 % de mujeres estarían infectadas con VPH, incluyendo mujeres urbanas, indígenas y rurales. Las tendencias en la investigación de VPH en Latinoamérica evidencian el poco control de la infección y el desarrollo de los esfuerzos de nuestros países para mejorar el conocimiento científico relacionado con VPH y CCU. La prevalencia de VPH, la baja tasa de vacunación y la incidencia de mortalidad son preocupaciones significativas de la salud pública global, por ello se deben centrar las políticas en intervenciones preventivas en varones, los cuales representan un rol importante para el CCU; en reducir el estigma social sobre las infecciones por VPH y su relación con el cáncer; en la vacunación de VPH, y desarrollar programas organizados de prevención de cáncer que involucren diferentes niveles de participación.

## REFERENCIAS

1. Ali F, Kuelker R, Wassie B. Understanding cervical cancer in the context of developing countries. *Ann Trop Med PH*. 2012;5:3-15. <https://doi.org/10.4103/1755-6783.92871>
2. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:607-15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
3. Moya SJ, Pio DL. Prevalence of cervical- uterine abnormalities associated with poverty levels at “Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolome” between 2011- 2013. *Rev Invest Univ Norbert Wiener*. 2014;3:89-99.
4. Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer*. 2008;113:2855-64. <https://doi.org/10.1002/cncr.23756>
5. Basen-Engquist K, Paskett ED, Buzaglo J, Miller SM, Schover L, et al. Cervical Cancer Behavioral Factors Related to Screening, Diagnosis, and Survivors' Quality of Life. *Cancer*. 2003;98(Suppl 9):2009-14. <https://doi.org/10.1002/cncr.11681>
6. Fernández de Casadevante V, Gil Cuesta J, Cantarero-Arévalo L. Determinants in the uptake of the human papillomavirus vaccine: a systematic review based on European studies. *Front Oncol*. 2015;5:1-13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00141>
7. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *Lancet*. 2011;378:1461-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61351-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61351-2)
8. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>
9. zur Hansen H. *Infections Causing Human Cancer*. Weinheim: Wiley-VCH; 2006. <https://doi.org/10.1002/3527609318>
10. Ibáñez R, Autonell A, Sardà M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer*. 2014;14:574. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-574>
11. Norrild B. The 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2005: Highlights from the molecular biology sessions. *Papillomavirus Report*. 2005;16:203-5. <https://doi.org/10.1179/095741905X49061>
12. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Mu-oz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report*, 27 July 2017.

13. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. NCHS data brief, n° 280. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017 [visitado 2017 Jul 30]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db280.pdf>
14. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370:1609-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5)
15. Bondi VLP, Tosato BNA, Bueno de Freitas L, Espinosa MA, Cruz SL. The high prevalence of HPV and HPV16 European variants in cervical and anal samples of HIV-seropositive women with normal Pap test results. *PLoS One*. 2017;12:e0176422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176422>
16. Hartwig S, Baldauf J, Dominiak-Feldena G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res*. 2015;1:90-100. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.003>
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. *Globocan 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC, Cancer Base No. 11*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
18. Hindryckx P, Garcia A, Claeys P, Gonzalez C, Velasquez R, Bogers J, et al. Prevalence of high risk human papillomavirus types among Nicaraguan women with histological proved pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix. *Sex Transm Infect*. 2006;82:334-6. <https://doi.org/10.1136/sti.2006.019745>
19. Brebi MP, Ili CG, López MJ, García MP, Melo AA, Montenegro HS, et al. Detección y tipificación de virus papiloma humano en adenocarcinoma de cuello uterino mediante reverse line blot. *Región de La Araucanía, Chile. Rev Méd Chile*. 2009;137:377-82. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872009000300008>
20. Teran CC. Prevalencia y factores asociados a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y las lesiones causadas por el mismo en mujeres de 20 a 59 años en el municipio de Sucre, Bolivia. [Tesis] España: Universidad de Alcalá, Escuela de Doctorado; 2014.
21. Machado AP, Gatto de Almeida F, Bonin CM, Prata MTT, Ávila SL, Padovani JCT, et al. Presence of highly oncogenic human papillomavirus in the oral mucosa of asymptomatic men. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:266-70. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.07.013>
22. Toro de Méndez M, Ferrández A, Llombart A. Diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino asociado a la infección por virus papiloma humano. *Acta Cient Soc Venez Bioanalistas Esp*. 2013;16:41-53.
23. Valles X, Murga GB, Hernandez G, Sabido M, Chuy A, Lloveras B, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the female population of Guatemala. *Int J Cancer*. 2009;125:1161-7. <https://doi.org/10.1002/ijc.24444>
24. Castro FA, Dominguez A, Puschel K, van de Wyngard V, Snijders PJF, Franceschi S, et al. Serological prevalence and persistence of high-risk human papillomavirus infection among women in Santiago, Chile. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:361. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-361>
25. Borges GM, Goldenberg P. HPV vulnerability among women who make sex with women. *Proceedings from the 21° Congress of the World Association for Sexual Health. J Sex Med*. 2013;10(suppl 5):383.
26. Rodrigues de Oliveira G, Corrêa VV, Martínez MF, Döwich III V, Alves SM, Vitola CC, et al. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35:226-32. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013000500007>
27. Veitía D, de Guglielmo Z, Ávila M, Liuzzi J, Correnti M. Detección de VPH y expresión de p53 en carcinoma de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol*. 2009;21:123-13.
28. Chouhy D, D'Andrea RM, Iglesias M, Messina A, Ivancovich JJ, Cerda B, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Argentinean women

- attending two different hospitals prior to the implementation of the National vaccination program. *J Med Virol.* 2013;85:655-66. <https://doi.org/10.1002/jmv.23509>
29. Iwasaki R, Galvez-Philpott F, Arias-Stella J Jr, Arias-Stella J. Prevalence of high-risk human papillomavirus by cobas 4800 HPV test in urban Peru. *Braz J Infect Dis.* 2014;18:469-72. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.01.010>
  30. Aguilar PD, Loján GC, Córdova RA, Acurio PK, Arévalo AP, Bobokova A. Prevalence of high-risk genotypes of human papillomavirus: Women diagnosed with premalignant and malignant pap smear tests in southern Ecuador. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2017, Article ID 8572065.
  31. Balanda M, Strauch G, Ramírez E. 0-39 Diagnóstico de infección por virus papiloma humano en pacientes masculinos homosexuales infectados con VIH. Poster. 25-27 mayo, 2011. X Jornadas Científicas. Instituto de Salud Pública de Chile, Marathon 1.000, Ñu-oa, Santiago, Chile; 2011.
  32. Santos C, Muñoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M, et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer.* 2001;85:966. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1948>
  33. Sulcahuaman-Allende Y, Castro-Mujica M, Mejía Farro R, Castaneda CA, Castillo M, Dolores-Cerna K, et al. Características sociodemográficas de mujeres peruanas con virus papiloma humano detectado por PCR-RFLP. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32:509-14. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2015.323.1684>
  34. Cervantes J, Lema C, Hurtado L, Andrade R, Quiroga G, García G, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in rural villages of the Bolivian Amazon. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2003;45:131-5. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652003000300003>
  35. Torres LM, Paez M, Insaurralde A, Rodríguez MI, Castro A, Kasamatsu E. Detection of high risk human papillomavirus cervical infections by the hybrid capture in Asuncion, Paraguay. *Braz J Infect Dis.* 2009;13:203-6. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702009000300009>
  36. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:2271-6.
  37. Berois N, Heard I, Fort Z, Alonso R, Sica A, Moerzinger P, et al. Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay. *J Med Virol.* 2014;86:647-52. <https://doi.org/10.1002/jmv.23870>
  38. Fernandes JV, Meissner Rde V, Carvalho MG, Fernandes TA, Azevedo PR, de Azevedo JW, et al. Human papillomavirus prevalence in women with normal cytology and with cervical cancer in Natal, Brazil. *Mol Med Report.* 2011;4:1321-6.
  39. de Oliveira GR, Vieira VC, Ávila EC, Finger-Jardim F, Caldeira TDM, Gatti FAA. Human papillomavirus type distribution and HPV16 intratype diversity in southern Brazil in women with and without cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* 2017; 112:492-8. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160530>
  40. Adenis A, Dufit V, Douine M, Corlin F, Ayhan G, Naijioullah G, et al. High prevalence of HPV infection in the remote villages of French Guiana: an epidemiological study. *Epidemiol Infect.* 2017;145:1276-84. <https://doi.org/10.1017/S0950268816003319>
  41. Tabora N, Bulnes R, Toro LA, Claros JM, Massuger LF, Quint WG, et al. Human papillomavirus infection in Honduran women with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15:48-53. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181e64fdf>
  42. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005;191:1796-807. <https://doi.org/10.1086/428850>
  43. Gonzalez-Andrade F, Sanchez D. HPV genotyping in anogenital abnormal samples of Ecuadorian women. *Cancer Biomark.* 2009;5:225-32. <https://doi.org/10.3233/CBM-2009-0107>

44. Mendoza LP, Arbiza J, Paez M, Kasamatsu E, Castro A, Giménez G, Basiletti J, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in paraguayan women according to the severity of the cervical lesion. *J Med Virol.* 2011;83:1351-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.22112>
45. Ortiz AP, Romaguera J, Pérez CM, Otero Y, Soto-Salgado M, Méndez K, et al. Human papillomavirus infection in women in Puerto Rico: Agreement between physician-collected and self-collected anogenital specimens. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:210-7. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318260e312>
46. Figueroa JP, Wards E, Luthi TE, Vermund SH, Brathwaite AR, Burk RD. Prevalence of Human Papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica: association of younger age and increased sexual activity. *Sex Transm Dis.* 1995;22:114-8. <https://doi.org/10.1097/00007435-199503000-00007>
47. Andall-Brereton G, Brown E, Slater S, Holder Y, Luciani S, Lewis M, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus among women in two English-speaking Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e41.
48. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, Sánchez R, Mancilla CL, Patarroyo ME, et al. The prevalence of high-risk HPV types and factors determining infection in female colombian adolescents. *PLoS ONE.* 2016;11: e0166502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166502>
49. Sijvarger CC, Gonzalez JV, Prieto A, Messmer AG, Mallimaci MC, Alonio VL, et al. Cervical infection epidemiology of human papillomavirus in Ushuaia, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2006;38:19-24.
50. Badano I, Pedrozo RW, Ruiz Diaz LS, Galuppo JA, Picconi MA, Campos RH, et al. Human papillomavirus (HPV) detection and Papanicolaou cytology in low-resource women in Posadas city, Misiones, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2011;43:263-7.
51. Molano M, van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2003;158:486-94. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg171>
52. Murillo R, Molano M, Martinez G, Mejia JC, Gamboa O. HPV prevalence in Colombian women with cervical cancer: implications for vaccination in a developing country. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2009;653598. <https://doi.org/10.1155/2009/653598>
53. Marín HM, Torres C, Deluca GD, Mbayed VA. Human papillomavirus detection in Corrientes, Argentina: High prevalence of type 58 and its phylogenetics. *Rev Argent Microbiol.* 2015;47:302-11. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2015.09.001>
54. Illades-Aguilar B, Alarcon-Romero Ldel C, Antonio-vejar V, Zamudio-Lopez N, Sales-Linares N, Flores-Alfaro E, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus types in cervical cancer, squamous intraepithelial lesions, and with no intra epithelial lesions in women from Southern Mexico. *Gynecol Oncol.* 2010;117:291-6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.036>
55. Fajardo-Ramírez OR, Barboza-Cerda MC, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A, Garza-Rodríguez ML, Sepúlveda-Flores A, et al. Prevalence and 3-year persistence of human papillomavirus serotypes in asymptomatic patients in Northern Mexico. *Int J Gynecol Obstet.* 2017;136:40-6. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12009>
56. Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Ibarra M, et al. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecol Oncol.* 1998;70:115-20. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5055>
57. Gallegos-Bola-os J, Rivera-Domínguez JA, Presno-Bernal JM, Cervantes-Villagran RD. High prevalence of co-infection between human papillomavirus (HPV) 51 and 52 in Mexican population. *BMC Cancer.* 2017;17:531. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3519-7>
58. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324:17-27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>

59. Callejas MD. Caracterización de la respuesta inmunitaria-inflamatoria en el cuello uterino en pacientes con displasias de cérvix. [Tesis]. España: Universidad de Alcalá, Departamento de Medicina; 2011.
60. Prata TT, Bonin CM, Ferreira AM, Padovani CT, Fernandes CE, Machado AP, et al. Local immunosuppression induced by high viral load of human papillomavirus: characterization of cellular phenotypes producing interleukin-10 in cervical neoplastic lesions. *Immunology*. 2015;146:113-21. <https://doi.org/10.1111/imm.12487>
61. Pineda-Gómez D, Garrido E, Chávez P, Salcedo M. [Detection of microRNAs seed sequences within human papillomavirus genomes]. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2015;53(Suppl 2):S1-53.
62. Amaro-Filho S, Brant AC, Vidal JP, Felix SP, Bonvincino CR, Moreira MAM. 457: Diversity of methylation patterns in HPV16 LCR in cervical cancer. *EJC* 2014;50(5):S110-111. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(14\)50409-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(14)50409-1)
63. Castillo A, Wang L, Koriyama C, Eizuru Y, Jordan K, Akiba S. A systems biology analysis of the changes in gene expression via silencing of HPV-18 E1 expression in HeLa cells. *Open Biol*. 2014;4:130119. <https://doi.org/10.1098/rsob.130119>
64. Peña N, Carrillo D, Mu-oz JP, Chnaiderman J, Urzúa U, León O, et al. Tobacco Smoke Activates Human Papillomavirus 16 p97 Promoter and Cooperates with High-Risk E6/E7 for Oxidative DNA Damage in Lung Cells. *PLoS One*. 2015;10: e0123029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123029>
65. World Health Organization (WHO). Cancer in the Americas, country profiles 2013. Pan-American Health Organization. Washington, DC; 2013.
66. Anaconda Pharma. Safety and Efficacy Study of Topical AP611074 Gel to Treat Genital Warts. NCT01532102: ClinicalTrials, U.S. National Institutes of Health. Biota Scientific Management Pty Ltd. 2012 [visitado 2017 Mar 29]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01532102>
67. Sánchez-Anguiano LF, Alvarado-Esquível C, Reyes-Romero MA, Carrera-Rodríguez M. Human papillomavirus infections in women seeking cervical Papanicolaou cytology of Durango, Mexico: prevalence and genotypes. *BMC Infectious Diseases*. 2006;6:27. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-27>
68. Cabrera-Gaytán D, Palacios-Rodríguez R, Guzmán-Solorio J. Sexual profile of women with cervical cytology in a first level unit. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52:168-75.
69. Navarrete TD, Donoso HF, Araya CI, Yanine MN. Frecuencia de lesiones orales en pacientes adultos VIH/SIDA del Hospital San Juan de Dios. [Tesis] Chile: Universidad de Chile, Facultad de Odontología. Departamento de Cirugía y Traumatología Maxilofacial; 2014.
70. Sepúlveda-Arias JC, Álvarez-Aldana A. Burden of Human Papillomavirus Infection in Latin America. En: Rodríguez-Morales AJ, ed. *Current Topics in Public Health*, Chapter 17. p. 359-80. <https://doi.org/10.5772/53662>
71. Zahnd WE, James AS, Jenkins WD, Izadi SR, Fogleman AJ, Steward DE, et al. Rural-Urban differences in cancer incidence and trends in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017. pii: cebp.0430.2017. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0430>
72. Dickson EL, Vogel RI, Luo X, Downs LS. Recent trends in type-specific HPV infection rates in the United States. *Epidemiol Infect*. 2015;143:1042-7. <https://doi.org/10.1017/S0950268814001538>
73. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, Franco EL, Coutléé F, Ferenczy A, et al. The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. *Psychooncology*. 2012;21:1071-81. <https://doi.org/10.1002/pon.2003>
74. Ngu SF, Wei N, Kwan TTC, Chu MMY, Tse KS, Chan KKL, et al. Impact of different educational interventions on psychosocial well-being of women with a positive high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A randomised trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017;10:1-10. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1312335>
75. Bosch FJ, Borrás JM, Pérez P, Company A, Sedano AM, Montserrat M. Abstract 1: A professional education programme on cervical cancer prevention: The results of an e-learning experience. *Cancer Control*. 2014;(Suppl 1): ICC-5.

76. Holden DJ, Moore KS, Holliday JL. Health education for a breast and cervical cancer screening program: using the ecological model to assess local initiatives. *Educ Res.* 1998;13:293-9. <https://doi.org/10.1093/her/13.2.293>
77. Kornides ML, Garrell JM, Gilkey MB. Content of web-based continuing medical education about HPV vaccination. *Vaccines* 2017; 16;35(35 Pt B):4510-4.
78. McBride KR, Singh S. Predictors of Adults' Knowledge and Awareness of HPV, HPV-Associated Cancers, and the HPV Vaccine: Implications for Health Education. *Health Educ Behav.* 2017;1090198117709318. <https://doi.org/10.1177/1090198117709318>
79. Kasting ML, Lake P, Vadapampil ST. Physicians' current use and preferences for male HPV vaccine-related patient education materials. *Vaccine* 2017; 35:2613-16. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.098>
80. Presser BE, Katz ML, Shoben AB, Moore D, Ruffin MT, Paskett ED, et al. Effects of an Education Intervention about HPV Self-Testing for Healthcare Providers and Staff. *J Canc Educ.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s13187-017-1164-0>
81. Al-Shaikh GK, Syed SB, Fayed AA, Al-Shaikh RA, Al-Mussaem EM, Khan FH, et al. Effectiveness of health education programme: Level of knowledge about prevention of cervical cancer among Saudi female health-care students. *J Pak Med Assoc.* 2017; 67:513-19.
82. Chigbu CO, Onyebuchi AK, Onyeka TC, Odugu BU, Dim CC. The impact of community health educators on uptake of cervical and breast cancer prevention services in Nigeria. 2017;137:319-24.
83. Boyden LRL, Ramos JSM, Tangarife VG, Garcés-Palacio IC. Evaluation of entertainment education strategies to promote cervical cancer screening and knowledge in colombian women. *J Canc Educ.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s13187-017-1213-8>
84. Karanth SS, Lairson DR, Savas LS, Vernon SW, Fernandez ME. The cost of developing a computerized tailored interactive multimedia intervention vs. a print based Photovovella intervention for HPV vaccine education. *Eval Program Plann.* 2017;63:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.evalprogplan.2017.02.009>
85. Novoa A. Para una transformación de profesores construida dentro de la profesión. *Revista de Educación.* 2009:203-18.
86. Unesco/Oreal. Programas innovadores de formación docente en América Latina y Europa. Santiago de Chile: Unesco; 2006.
87. Peel Health. Vaccine preventable disease program. Brampton: Peel Public Health; 2012 [visitado 2017 Jul 28]; Disponible en: <https://www.peelregion.ca/immunization/vaccine-preventable-diseases.asp>
88. Project HOPE. Global NGO Project HOPE launches education initiative on HPV infection prevention in China. Millwood, US; 2014 [visitado 2017 Mar 30]; Disponible en: <http://www.projecthope.org/news-blogs/press-releases/2014/global-ngo-project-hope-7.html>
89. Capote Negrin LG. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:577. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.577>
90. Corusić A, Skrgatić L, Mahovlić V, Mandić V, Planinić P, Karadza M. Cervical cancer as a public health issue-what next? *Coll Antropol.* 2010;34:301-7.
91. Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, Anderson BO, Kim J, Jeronimo J et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. *Lancet.* 2016;21-30.
92. Barroeta JE, Adhikari-Guragain D, Grotkowski CE. Cervical cancer screening in the era of HPV vaccination: A review of shifting paradigms in cytopathology. *Diagnostic Cytopathology.* 2017;1-12. <https://doi.org/10.1002/dc.23737>
93. Alonso de Ruiz P, Lazcano PE, Hernández AM. Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2000.
94. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Reagan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013;346:f2032. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2032>
95. Brotherton JML, Winch KL, Bicknell L, Chappell G, Saville M. HPV vaccine coverage is increasing in Australia. *Med J Aust.* 2017;206:262. <https://doi.org/10.5694/mja16.00958>

96. sPerkins RB, Anderson BL, Sheinfeld GS, Schulkin JA. Challenges in cervical cancer prevention. A survey of U.S. obstetrician-gynecologists. *Am J Prev Med* 2013;45:175-81. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.03.019>
97. Herzog TJ, Huh WK, Einstein MH. How does public policy impact cervical screening and vaccination strategies? *Ginecol Oncol*. 2010;119:175-80. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.08.021>
98. Wilson AR, Hashibe M, Bodson J, Gren LH, Taylor BA, Greenwood J, et al. Factors related to HPV vaccine uptake and 3-dose completion among women in a low vaccination region of the USA: an observational study. *BMC Women's Health* 2016;16:41. <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0323-5>
99. Beavis AL, Krakow M, Levinson K, Rositch AF. Reasons for persistent suboptimal rates of HPV vaccination in the US: Shifting the focus from sexuality to education and awareness. *Gynecol Oncol* 2017;145(Supp 1):4. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.032>
100. Bednarczyk RA, Davis R, Ault DK, Orenstein W, Omer SB. Sexual activity-related outcomes after Human Papillomavirus vaccination of 11-to-12 year-old. *Pediatrics* 2012;130:798-805. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1516>
101. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63:1-30.
102. Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA*. 2009;302:795-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1215>
103. World Health Organization. 1 in 100 women in Europe will develop cervical cancer. *Health Topics, Noncommunicable disease*. WHO Europe; 2013 [visitado 2017 Jul 28]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/news/news/2013/04/1-in-100-women-in-europe-will-develop-cervical-cancer>
104. Rojas-Zumaran V, Moya-Salazar J. The establishment of the cytotechnologist in medical sciences of Peru: a profession under the thumb? *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2017;64(2):100-101.
105. Tomljenovic L, Shaw CA. Who profits from uncritical acceptance of biased estimates of vaccine efficacy and safety? *Am J Public Health*. 2014;102:e13-e14. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300837>
106. Winkler JL, Wittet S, Bartolini RM, Creed-Kanashiro HM, Lazcano-Ponce E, Lewis-Bell K. Determinants of human papillomavirus vaccine acceptability in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26:L73-L79.
107. Nogueira-Rodrigues A, Bukowski A, Paulino E, St Louis J, Barrichello A, Sternberg C, et al. An alert to Latin America: Current human papillomavirus vaccination trends highlight key barriers to successful implementation. *Cancer*. 2017;123:2193-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.30647>
108. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008;35:519-36. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2008.09.006>
109. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V. Environmental performance of xylene, hydrochloric acid and ammonia solution during pap stain for diagnosing cervical cancer. *J Health Pollution*. 2016;6:58-65. <https://doi.org/10.5696/2156-9614-6-11.58>
110. Papanicolaou G. A new procedure for staining vaginal smears. *Science*. 1942;2469:438-9. <https://doi.org/10.1126/science.95.2469.438>
111. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: A triumph and a tragedy. *JAMA*. 1989;261:737-43. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03420050087046>
112. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45:2685-2708. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.07.017>
113. Levy AR, Bruen BK, Ku L. Health care reform and women's insurance coverage for breast and cervical cancer screening. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:120069.

114. Castle PE, De Sanjose S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5): F117-22.
115. Ministerio de Salud. Manual para la implementación del test de VPH en contexto programático. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2016.
116. World Health Organization [Internet]. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013 [visitado 2017 Jul 28]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf).
117. Moyer VA. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012;156:880-91, W312.
118. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. 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. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:516-42. <https://doi.org/10.1309/AJCPTGD94EVRSJCG>
119. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Annals of Global Health*. 2014;80:412-7. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.014>
120. Ministerio de Salud. Guía técnica: Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2016.

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado.