

Genotipificación del Virus de Papiloma Humano en mujeres de la comuna norte de Bucaramanga

Genotypification of Human Papilloma Virus in women of the comuna Norte de Bucaramanga

Laura M Torrado G¹, Bladimiro Rincón-Orozco², Ruth A Martínez-Vega^{1,2}

Forma de citar: Torrado LM, Rincón-Orozco B, Martínez-Vega RA. Genotipificación del Virus de Papiloma Humano en mujeres de la comuna norte de Bucaramanga. Rev Univ Ind Santander Salud. 2018; 50(3): 225-232. doi: 10.18273/revsal.v50n3-2018007



Resumen

Introducción: La infección persistente con Virus de Papiloma Humano de alto riesgo es causa necesaria para la aparición de cáncer de cérvix. **Objetivo:** Caracterizar molecularmente los genotipos circulantes de Virus de Papiloma Humano en población de la zona Norte de Bucaramanga. **Métodos:** Estudio de corte transversal en mujeres de 35 a 65 años con riesgo ≥ 3 puntos para desarrollar cáncer de cérvix determinado por una encuesta estandarizada. En una muestra cervico-vaginal por autotoma se realizaron pruebas moleculares por tecnología HPV Direct Flow CHIP. **Resultados:** Se encuestaron 810 mujeres, de éstas 435 (53,7%) se realizaron auto-toma por el riesgo presentado. La mediana de edad fue de 47,3 años (RIQ 41-53 años). Casi la totalidad de la población reside en estrato 1 y 2 (98,8%) y en su mayoría son del régimen subsidiado (87,2%). La prevalencia de infección fue de 10,6% (IC 95%: 7,8 - 13,8), para genotipos de alto riesgo fue de 3,9% (IC 95%: 2,3 - 6,2), de bajo riesgo de 3,5% (IC 95%: 1,4 - 5,6) y para genotipo indeterminado de 1,9%. El genotipo de alto riesgo más común fue VPH-59 y de bajo riesgo fue VPH-62/81. Hubo coinfección con genotipos alto/bajo riesgo en cinco mujeres y coinfección con dos genotipos de bajo riesgo en una mujer. **Conclusión:** la prevalencia de infección por Virus de Papiloma Humano en mujeres que habitan en zonas vulnerables de Bucaramanga es menor a la reportada en Bogotá y Cali (14,9% y 13%, respectivamente). No se encontró predominio de ningún genotipo de alto riesgo en particular.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, técnicas de diagnóstico molecular, pruebas de ADN del Papillomavirus Humano, detección precoz del cáncer, estudios transversales.

Abstract

Introduction: Persistent infection with high-risk Human Papilloma Virus is a necessary cause for the appearance of cervical cancer. **Objective:** Molecularly characterize circulating genotypes of Human Papilloma Virus in population of the north of Bucaramanga. **Methods:** cross-sectional study in women aged from 35 to 65 years with risk ≥ 3 points for develop cervical cancer determined by a standardized survey. In a cervico-vaginal self-sampling probe a molecular test was performed by HPV Direct Flow CHIP technology. **Results:** 810 women were interviewed, of

1. Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia

2. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia

Correspondencia: Bladimiro Rincón Orozco. Dirección: Carrera 32. 29-31, Bucaramanga. Teléfono: +57 6344000 Ext. 3225. Correo electrónico: blrincon@uis.edu.co.

these 435 (53.7%) performed self-sampling due to the risk calculated. The median age was 47.3 years (RIQ 41-53 years). Almost the entire population resides in poor conditions (stratum 1 and 2) (98.8%) and most of them are from the Colombian subsidized social security system (87.2%). The prevalence was 10.6% (CI 95%: 7.8 - 13.8), for high risk genotypes it was 3.9% (CI 95%: 2.3 - 6.2), low risk of 3.5% (CI 95%: 1.4 - 5.6) and for indeterminate genotype of 1.9%. HPV-59 was the most common high-risk genotype and HPV-62/81 was a low-risk genotype. There was coinfection with high risk / low risk genotypes in five women and coinfection with two low risk genotypes in a woman. **Conclusion:** The prevalence of infection by Human Papilloma Virus in women living in vulnerable areas of Bucaramanga is lower than that reported in Bogotá and Cali (14.9% and 13%, respectively). No predominance of any particular high-risk genotype was found.

Keywords: Uterine cervical neoplasms, molecular diagnostic techniques, Human Papillomavirus DNA Tests, early detection of cancer, cross sectional analysis.

Introducción

Estudios clínicos, epidemiológicos y moleculares han demostrado que la principal causa de Cáncer de Cuello Uterino (CCU) es la infección persistente con Virus de Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo (VPH-AR)¹⁻³. Cada año se presentan 528.000 casos de CCU y 266.000 muertes en el mundo³. La información registrada en el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, del inglés, *International Agency for Research on Cancer*) lo clasifica como el cuarto cáncer más común en mujeres^{3,4}. En Colombia según la Organización Mundial de Salud (OMS) la incidencia anual de CCU es de 18,7 casos por 100.000 mujeres lo que convierte a esta enfermedad en un problema importante de salud pública en el país⁵.

Estudios acerca del impacto del programa de prevención de CCU en Colombia, registran que la citología es una herramienta de tamización primaria que presenta claras desventajas como: la calidad de la muestra en la recolección, la correcta identificación de alteraciones en la morfología celular y la interpretación altamente subjetiva⁶. Por otra parte, según la encuesta Nacional de Demografía y Salud, en el país el 43,4% de mujeres que se ha practicado la citología alguna vez en su vida relatan “temor” como principal razón de abandono al programa^{7,8}. Otros estudios han demostrado que existen diferencias significativas para realizarse una citología según el área de residencia, el nivel de escolaridad y el tipo de seguridad social de las mujeres estudiadas^{7,9-11}. Las pruebas moleculares y la autotoma de muestras cervico-vaginales, son herramientas que han roto estas barreras en países desarrollados^{12,13}.

La sensibilidad a nivel general de las pruebas de ADN con respecto a la citología es del doble (95% y 50%, respectivamente)¹⁴. HPV Direct Flow CHIP es una prueba avalada por la OMS y recientemente sacada al mercado que detecta 18 genotipos de alto riesgo (14

con fuerte evidencia de casualidad de CCU y cuatro con limitada evidencia para desarrollar CCU) y 18 de bajo riesgo; utiliza una PCR multiplex convencional con posterior hibridación específica de genotipo en una matriz por transferencia de puntos y detección colorimétrica^{15,16}.

Teniendo en cuenta las cifras de CCU en el país, las dificultades de la citología como única herramienta de tamización para detección de CCU, las diferencias en el acceso a la salud en algunos sectores de la población y la falta de estudios en la región de Santander sobre los genotipos circulantes de VPH, los objetivos de este estudio son establecer la prevalencia de infección por VPH y caracterizar molecularmente los genotipos circulantes de VPH en población de la zona Norte de Bucaramanga.

Metodología

Diseño y población de estudio: Estudio descriptivo, de corte transversal realizado en mujeres de 35 a 65 años residentes en el Norte de Bucaramanga que afirmaron haber tenido vida sexual activa. Se excluyeron mujeres con histerectomía y en estado de gestación.

Captación y recolección de la información: se realizó muestreo por conveniencia por distintas estrategias de captación: visitas casa a casa, contacto con líderes comunitarios y entrevista a mujeres que asistieron a los centros de salud de zona Norte de la ciudad.

A quienes desearon participar se les realizó una encuesta epidemiológica corta desarrollada por el Siteman Cancer Center donde se preguntaron factores de riesgo específicos que aumentan la probabilidad de contraer CCU como son: fumar más de 25 cigarrillos al día (+1 punto), tener relaciones sexuales antes de los 16 años (+2 puntos), haber tenido tres o más parejas sexuales masculinas (+3 puntos), haber tenido uno o

dos hijos (+1 punto), tres o más hijos (+2 puntos) y haber tenido una enfermedad de transmisión sexual como VPH, gonorrea, verrugas o VIH (+2 puntos). Así mismo, se incluyeron preguntas que se han establecido como factores protectores como son el uso frecuente de preservativo al momento de tener relaciones sexuales y la realización de la citología en los últimos tres años (-2 puntos). Esta encuesta clasifica el riesgo de desarrollar CCU en bajo, moderado y alto. A las mujeres que presentaron riesgo moderado o alto (≥ 3 puntos) se les dieron instrucciones verbales y visuales para tomar una auto-muestra cervico-vaginal con un cepillo cervical cómodo y fácil de usar.

Detección de VPH y genotipado por HPV Direct Flow CHIP: incluye una PCR múltiple de un segmento de L1 con los juegos de cebadores GP5+/GP6+, el cual amplifica los genotipos VPH-BR-6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -55, -61, -62, -67, -69, -70, -71, -72, -81, -84 y -89 y VPH-AR -16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -53, -56, -58, -59, -66, -68, -73 y -82, seguido de hibridación en una matriz por transferencia de puntos y detección colorimétrica¹⁶. Un fragmento adicional (268 pb) del gen de la beta-globina se coamplifica durante la PCR múltiple para asegurar la calidad del material amplificado.

Brevemente, para la extracción del ADN, las muestras conservadas en un líquido de preservación celular (ThinPrep) se centrifugaron a 3500 rpm x 5 minutos, se lavaron dos veces en 400 μ l de solución salina tamponada con fosfato estéril (PBS) y se re suspendieron en 50 μ L de PBS como lo indica el fabricante (Master diagnóstica). La PCR se realizó con 4 μ L de ADN extraído con los siguientes ciclos de amplificación: 1 ciclo 10 min a 25°C; 1 ciclo a 94°C 3 min; 15 ciclos de desnaturalización a 94°C 30s, anillamiento 42°C 30s y elongación 72°C 30s; 35 ciclos de desnaturalización a 94°C 30s, anillamiento 60°C, elongación 72°C 30s,

1 ciclo a 72°C 5 min y finalmente 5 min 8°C. Los amplicones biotinilados se desnaturalizaron durante 5 min a 95°C, se enfriaron en hielo durante 2 min y se hibridaron con membranas CHIP de VPH que contenían sondas tridimensionales para control de hibridación, el gen de beta-globina, la secuencia conservada de L1 y detección de VPH específica de genotipo.

La hibridación se realizó con el equipo HybriSpot 12 que une el amplicón biotinilado con las sondas complementarias. La detección colorimétrica se llevó a cabo mediante la adición de sustratos de NBT-BCIP que detectan actividad de fosfatasa alcalina, creando precipitados puros insolubles.

Análisis de datos: Inicialmente, se describieron las variables sociodemográficas utilizando medidas de tendencia central para las continuas y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Posteriormente se calculó la prevalencia de infección por VPH con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%), así como la prevalencia de infección por genotipos de VPH-AR y VPH-BR. También se reportó la frecuencia de cada genotipo detectado. Para este análisis se utilizó el paquete estadístico STATA 12.

Resultados

Un total de 810 mujeres ingresaron en el estudio según los criterios de inclusión. De estas, 375 tuvieron un puntaje de riesgo según la encuesta epidemiológica menor de tres, por lo que su participación terminó en este punto. Las otras 435 mujeres fueron clasificadas como moderado/alto riesgo de CCU porque presentaron ≥ 3 puntos y procedieron a la autotoma. Se excluyó una mujer que al momento de la toma de muestra presentó abundante sangrado y se rehusó a repetir la autotoma por lo cual, no pudo determinarse el resultado. **Figura 1.**

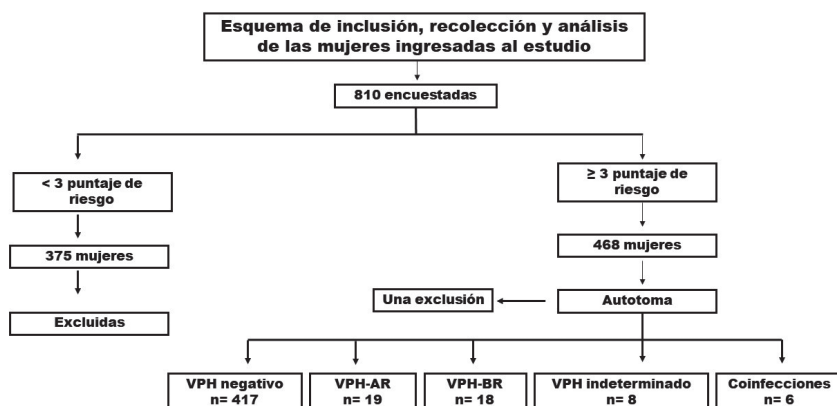


Figura 1. Esquema de inclusión, recolección y análisis de mujeres participantes.

La mediana de edad del grupo de mujeres con moderado o alto riesgo fue de 46,4 años, la mayoría vive en unión libre, son amas de casa y asistieron solo a la primaria. Alrededor del 50% cursó 6,2 años de estudios, el 70,7% vive en estrato uno y el 87,2% pertenece al régimen de seguridad social subsidiado. Los principales servicios públicos están presentes en la mayoría de las viviendas de este grupo de mujeres. **Tabla 1.**

Tabla 1. Descripción de las características sociodemográficas de las mujeres con riesgo moderado/alto para CCU.

Característica	n (%) (n=435)
Estado civil	n= 430
Unión libre	213 (49,5)
Soltera	88 (20,4)
Casada	81 (18,8)
Separada	25 (5,8)
Viuda	18 (4,2)
Divorciada	5 (1,2)
Ocupación	n=430
Ama de casa	245 (56,9)
Independiente	106 (24,6)
Pensionada	1 (0,23)
Desempleada	8 (1,8)
Independiente-ama de casa	11 (2,5)
Empleadas	52 (12,0)
Nivel de escolaridad	n=430
Ninguna	23 (5,3)
Primaria	237 (55,1)
Secundaria	148 (34,4)
Técnico	18 (4,1)
Profesional	4 (0,9)
Años de estudios cursados (mediana-RIQ)	n=406 6,2 (4-9)
Estudio actual	n=430 19 (4,4)
Estrato de vivienda	n= 430
Estrato uno	304 (70,7)
Estrato dos	121 (28,1)
Estrato tres	2 (0,47)
Sin clasificación	3 (0,7)
Seguridad social	n=430
Subsidiado	375 (87,2)
Contributivo	47 (10,9)
No asegurado	7 (1,7)
Especial	1(0,2)
# de personas que habitan en casa mediana (RIQ)	n=429 4,5 (3-6)
Servicios públicos	n= 433
Servicio de agua	430 (99,3)
Servicio de electricidad	427 (98,6)
Servicio de gas natural	357 (82,4)

En el historial ginecológico de las mujeres de riesgo se encontró que el 50% tuvo su primera menstruación a los 13 años; la mediana de edad del primer embarazo fue a los 18 y de embarazos totales fue cuatro. De todas las mujeres que se practicaron autotoma, actualmente la mayoría planifican por medio de ligadura de trompas y en menor porcentaje con anticonceptivos inyectados y orales. Por otra parte, solo el 21,4% manifestó tener prácticas sexuales orales y el 9,4% relaciones sexuales anales. **Tabla 2.**

Tabla 2. Descripción de los antecedentes ginecológicos, tipo de planificación y actividades sexuales de las mujeres con riesgo moderado/alto para CCU.

Antecedente	n	Mediana (RIQ)
Edad de la menarquia	421	13,3 (12-14)
Edad del primer embarazo	427	18,2 (16-20)
Número de embarazos totales	429	4,4 (3-5)
Número de hijos nacidos vivos	429	3,8 (3-5)
Número de partos vaginales	429	3,2 (2-4)
Número de cesáreas	429	0,6 (0-1)
Números de abortos	429	0,5 (0-1)
Alguna comorbilidad n(%)	139	139 (32,2)
Planificación actual	430	312 (72,5)
Ligadura de trompas	429	256 (59,6)
Anticonceptivos inyectados	427	14 (3,2)
Anticonceptivos orales	427	12 (2,8)
Dispositivo intrauterino	427	10 (2,3)
Implante	427	3 (0,7)
Condón	426	7(1,6)
Relaciones sexuales orales	435	93 (21,4)
Relaciones sexuales anales	435	41 (9,4)

La prevalencia general de VPH encontrada en la población de Norte de Bucaramanga fue de 10,6% (IC 95%: 7,8 - 13,8). Para VPH-AR la prevalencia específica fue 3,9% (CI 95%: 2,3 - 6,2) y para VPH-BR fue de 3,5% (CI 95%: 1,4 - 5,6). Adicionalmente, se identificaron ocho genotipos que no pudieron ser clasificados como alto o bajo riesgo por esta técnica, definiéndose como VPH positivo de genotipo indeterminado. Los VPH-AR más frecuentes fueron VPH-59, VPH-58 y VPH-39 y los de bajo riesgo más frecuentes fueron VPH-62/81, VPH-44/55 (se reportan ambos genotipos debido a que la técnica no discrimina cuál es el genotipo infectante) y VPH-54. **Figura 2.**

Se encontraron seis casos de coinfecciones tanto de VPH-AR/VPH-BR como de VPH-BR/VPH-BR. El genotipo VPH-AR-39 se presentó en dos coinfecciones. El genotipo VPH-16 estuvo relacionado en un caso de coinfección a pesar de no ser frecuente en la población analizada (n=2). Por otra parte, hubo una mujer VIH positiva quien presentó coinfección con tres genotipos (un VPH-AR y dos VPH-BR), y otra de las seis pacientes coinfectadas manifestó no haberse realizado una citología en su vida.

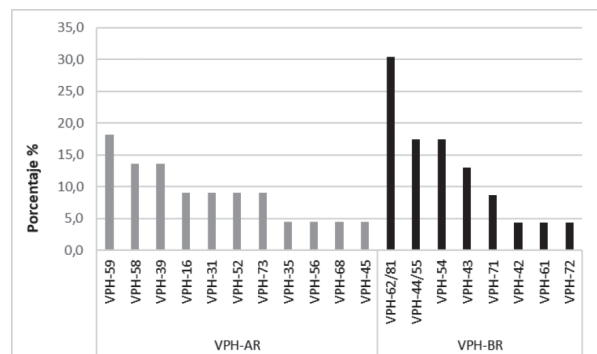


Figura 2. Frecuencia de los genotipos de VPH-AR y VPH-BR encontrados en las mujeres con riesgo moderado/alto.

Discusión

Actualmente, hay pocos estudios en el país acerca de genotipificación de VPH en mujeres sin criterio de citología previa. En Santander, somos pioneros en reportar los genotipos de VPH que circulan en una población de mujeres que residen en la zona Norte de Bucaramanga, tamizadas mediante una encuesta epidemiológica que determina presencia de riesgo a desarrollar CCU.

La población evaluada que cumplió con los criterios de riesgo moderado o alto para desarrollar CCU, en su mayoría tienen un nivel de educación bajo, pertenecen al régimen de seguridad social subsidiado y viven en estrato uno. **Tabla 2.**

La prevalencia de infección general por VPH en presencia de al menos un genotipo de alto o bajo riesgo fue 10,6%. Esto, se correlaciona con la prevalencia general encontrada a nivel mundial en mujeres con citología normal informado por Bruni, et al. en un metanálisis realizado en los cinco continentes, donde se reportó una prevalencia de infección general por VPH del 11,7%¹⁷.

Se ha documentado que el área geográfica es un determinante en la frecuencia de la infección por VPH. Un estudio multicéntrico en regiones de África

Subsahariana, Europa, Asia y Sur América publicado en el 2005, mostró que la prevalencia puede variar casi 20 veces de acuerdo al área geográfica¹⁸. En Colombia, Molano, et al. reportaron una prevalencia de infección de 14,8% en mujeres Bogotanas con citología normal¹⁹. Nuestro estudio confirma la variación en la frecuencia de infección por VPH que se presenta dependiendo del área geográfica, considerando que en este caso fue población abierta, con factores de riesgo para CCU modificables y no modificables donde se encontró una frecuencia de infección (10,6%) menor a las anteriormente reportadas.

En cuanto a los genotipos circulantes en las mujeres incluidas en el estudio, en total se identificaron 19 VPH AR/BR (11 VPH-AR y 8 VPH-BR). En Colombia VPH-16 ha sido reportado en la mayoría de los estudios, como el genotipo más prevalente. Molano, et al. Lo reportaron en el 2002 en mujeres Bogotanas seguido de VPH-58, -56, -81, y -18¹⁹. También, Muñoz, et al. en el 2004 encontraron en mujeres caleñas mayor frecuencia de VPH-16, -58, -31 y -18; ambos estudios en mujeres sin anomalías citológicas²⁰. Así mismo, Vargas, et al. en el 2016 incluyeron mujeres con ASCUS encontrando VPH-16 con una frecuencia de 26,4%, seguido de VPH -52, -58, -59, -39, -18, -31, -45, -66, -56, -35 y -59²¹.

Un informe reciente de la IARC sobre los genotipos de VPH circulantes en Colombia en mujeres con citología normal reportó que VPH-16 fue el más prevalente (17,6%), seguido de VPH-31 (8,5%), VPH-18 (7%), VPH-33 (5,9%), VPH-45 (5,2%), VPH-58 (3,8%), VPH-51 y -56 (0,7%), VPH-35 (0,6%) y VPH-39 (0,5%), contrastando con lo reportado en la población Santandereana²². **(Figura 2)**

Las frecuencias que reportamos en este estudio discrepan de las encontradas en otros estudios colombianos anteriormente realizados. Molano, et al. y Muñoz, et al. no encontraron VPH-59 en mujeres mayores de 35 años^{19,20}. Por el contrario, Vargas, et al. en el 2016 reportaron una prevalencia por este genotipo de 4,3% en infecciones únicas de mujeres con ASCUS²¹. Esto podría atribuirse a que es un genotipo que recientemente se ha establecido en la población colombiana. Por otra parte, VPH-58 ha sido reportado con frecuencias que han variado y parece estar presente en mujeres con y sin anomalías citológicas^{18,20}.

En este estudio los VPH-BR más frecuentes fueron VPH 62/81 (30%), VPH44/55 (17,4%) y VPH-54 (17,4%). Por limitaciones de la técnica no es posible discutir la presencia de VPH-62, VPH-81, VPH-44

y/o VPH-55, ya que las sondas de hibridación que detectan estos genotipos por Direct Flow CHIP no diferencian uno del otro. Sin embargo, algunos estudios han reportado genotipos virales de bajo riesgo. Por ejemplo, los genotipos VPH-BR en este estudio tienen una frecuencia similar a la reportada por Molano, et al. en el 2002, donde se encontró VPH-81 (n=10) y VPH-54 (n=4)¹⁹. Vargas, et al. en cambio reportaron que los genotipos de bajo riesgo más prevalentes fueron HPV-53, -70, -84, -42, y -61²¹.

Adicionalmente, hubo seis casos de coinfecciones, cinco corresponden a VPH-AR/VPH-AR y un caso de VPH-BR/VPH-BR. El principal genotipo de alto riesgo implicado en coinfecciones fue VPH-39 (n=2) y en los genotipos de bajo riesgo VPH-62/81 (n=3). Solo se encontró una coinfección con tres genotipos en una paciente VIH positiva. Recientemente VPH-39 se ha relacionado en infecciones múltiples en varios estudios. Por ejemplo, Vargas, et al. reportaron que este genotipo se encontró en múltiples infecciones con una frecuencia de 8%²¹ y Clifford, et al. lo encontraron en 35 casos de coinfecciones en mujeres en un rango amplio de edad¹⁸.

Las coinfecciones y su contribución en el CCU, aún no está claramente establecida. Poco se ha informado acerca de la infección múltiple en CCU, sin embargo, hay algunos estudios que han mostrado asociaciones entre la coinfección y la gravedad de las lesiones²³. Un estudio realizado en el 2010, sugiere que algunos genotipos dependen de la existencia de otros tipos de VPH²⁴. Sin embargo, un estudio poblacional realizado en México con 59.664 muestras de citología cervical, a las cuales se les realizó genotipado específico de VPH por la tecnología Linear Array no encontró asociación de sinergia del riesgo cuando está presente un genotipo de alto riesgo y uno de bajo riesgo para desarrollo de lesión intraepitelial escamosa de alto grado²⁵.

En este estudio, se identificaron algunas limitaciones. El poco conocimiento acerca de la importancia de la prevención de CCU en la población estudiada constituyó una de las principales barreras para acceder a la participación; lo que impidió alcanzar un tamaño de muestra mayor. Además, existe una sobreestimación en el personal de la salud con respecto a la sensibilidad de la citología y esto se ha difundido en la población.

Por otra parte, solo las mujeres que puntaron moderado o alto riesgo en la encuesta de tamización (puntaje ≥ 3) se tomaron muestra para diagnóstico de la infección. Sin embargo, en una fase futura incluiremos mujeres con riesgo < 3 para garantizar que las preguntas de riesgo del instrumento epidemiológico basado en el

Siteman Cancer Center realmente permiten reclutar a las mujeres con mayor probabilidad de estar infectadas en esta población y poder usarla como una herramienta de rutina en la tamización de las mujeres que necesitan una prueba molecular de alto costo.

Los hallazgos encontrados en esta investigación promueven nuevos campos de investigación en cuanto a la prevención de CCU. Sería interesante estudiar la viabilidad de vacunar mujeres adultas con alto riesgo que resulten VPH negativo para los genotipos vacunales, para mostrar el posible impacto de la inmunización en la reducción de casos de CCU. En Italia recientemente se evaluaron tres grupos de mujeres de 25 años (mujeres sin previa prueba de ADN, mujeres VPH-16 y VPH-18 negativos y mujeres VPH-AR negativos), por la técnica molecular HC2 mostrando reducción en la prevalencia de infección por genotipos de alto riesgo tanto en el grupo de mujeres VPH-16 y VPH-18 negativas como en las VPH-AR negativas y reducción de lesiones citológicas después de la aplicación de dos dosis de la vacuna tetravalente en estos dos grupos de estudio²⁶.

Agradecimientos

Se agradece la valiosa colaboración de Karina Freyle y Luisa Samboní en el trabajo de campo realizado, a los centros de salud de la E.S.E ISABU por prestar sus instalaciones para la recolección de la muestra, a Colciencias (COL0012435) y a la Universidad Industrial de Santander por su apoyo financiero.

Consideraciones éticas

Este estudio es considerado de riesgo mínimo según la Resolución 8430 del año 1993 del Ministerio de Salud. La propuesta de investigación contó con la aprobación por parte del comité de ética del Hospital local del Norte. A cada participante se informó previamente sobre el grado de confidencialidad de la información brindada y la libre autonomía sobre su participación en el estudio. Solo quienes accedieron a la firma por el consentimiento informado, tuvieron participación en el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Referencias

1. Duensing S, Münger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: Insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J*

- Cancer. 2004; 109(2): 157-162. doi: 10.1002/ijc.11691.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(2): 74-108. doi: <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>.
 3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.
 4. Mishra G, Pimple S, Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Ind J Med Paediatr Oncol.* 2011; 32 (3): 125-132. doi: 10.4103/0971-5851.92808.
 5. Muñoz N, Bravo LE. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. *Salud Publica Mex.* 2014; 56(5): 431-439.
 6. Murillo R, Wiesner C, Cendales R, Píneros M, Tovar S. Comprehensive evaluation of cervical cancer screening programs: the case of Colombia. *Sal Publica Mex.* 2011; 53(6): 469-477.
 7. Castro-Jiménez MA, Londoño-Cuellar PA, Vera-Cala LM. Asistencia a citología del cuello uterino y sus determinantes en una población rural colombiana, 1998-1999. *Rev Salud Pública.* 2006; 8(3): 248-257.
 8. Ojeda G, Ordóñez M, Ochoa LH. Encuesta nacional de demografía y salud Colombia 2010. Asociación Probienestar de la familia colombiana, Macro internacional, editores; 2011.
 9. Lucumy DI, Gómez LF. Accesibilidad a los servicios de salud en la práctica de citología reciente de cuello uterino en una zona urbana de Colombia. *Rev Esp Salud Publica.* 2004; 78(3): 367-377.
 10. Bermedo-Carrasco S, Peña-Sánchez JN, Lepnurm R, Szafron M, Waldner C. Inequities in cervical cancer screening among Colombian women: a multilevel analysis of a nationwide survey. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39(2): 229-236. doi: 10.1016/j.canep.2015.01.011.
 11. Calderón CA, Botero JC, Bolaños JO, Martínez RR. The Colombian healthcare system: 20 years of achievements and problems. *Cien Saude Colet.* 2011; 16(6): 2817-2828.
 12. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): 172-183. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70570-9.
 13. Arbyn M, Castle PE. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(5): 769-772. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1417.
 14. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006; 119(5):1095-1101. doi: 10.1002/ijc.21955.
 15. Herraéz-Hernández E, Alvarez-Perez M, Navarro-Bustos G, Esquivias J, Alonso S, Aneiros-Fernandez J, et al. HPV Direct Flow CHIP: a new human papillomavirus genotyping method based on direct PCR from crude-cell extracts. *J Virol Methods.* 2013; 193(1): 9-17. doi: 10.1016/j.jviromet.2013.04.018.
 16. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens- Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 321-322.
 17. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 Million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010; 202(12): 1789-1799. doi: 10.1086/657321.
 18. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005; 366(9490): 991-998. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67069-9.
 19. Molano M, Posso H, Weiderpass E, Van den Brule AJC, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer.* 2002; 87(3): 324-333. doi: 10.1038/sj.bjc.6600442.
 20. Muñoz N, Xavier Bosch F, Castellsagué X, Díaz M, De Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004; 111(2): 278-285. doi: 10.1002/ijc.20244.
 21. Vargas H, Sánchez JP, Guerrero ML, Ortiz LT, Rodríguez DM, Amaya J, et al. Type-specific identification of genital human papillomavirus infection in women with cytological abnormality. *Acta Cytol.* 2016; 60(3): 211-216. doi: 10.1159/000446389.
 22. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report;* 2017.
 23. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore C, et al. Multiple high risk HPV

- infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol.* 2004; 57(1): 68-72.
24. Mejlhede N, Pedersen BV, Frisch M, Fomsgaard A. Multiple human papilloma virus types in cervical infections: competition or synergy? *APMIS.* 2010;118(5): 346-352. doi: 10.1111/j.16000463.2010.02602.x.
25. Wentzensen N, Nason M, Schiffman M, Dodd L, Hunt WC, Wheeler CM. No evidence for synergy between human papillomavirus genotypes for the risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in a large population-based study. *J Infect Dis.* 2014; 209(6): 855-864. doi: 10.1093/infdis/jit577.
26. Carozzi FM, Ocello C, Burroni E, Faust H, Zappa M, Paci E, et al. Effectiveness of HPV vaccination in women reaching screening age in Italy. *J Clin Virol.* 2016; 84: 74-81. doi: 10.1016/j.jcv.2016.09.011.