

Detección del virus de papiloma humano por medio del método de cobas® 4800 en mujeres de Lima, Perú

Javier Manrique-Hinojosa^{1,2}, Gustavo Sarria-Bardales³, Ma. del Carmen Núñez-Teran^{1,2}, Abelardo Arias¹, Pamela Mora⁴, Yasser Sullcahuaman-Allende⁴, Ysis Roa-Meggo^{2*} y Guisselle Pineda-Rodríguez²

¹Departamento de Promoción de la Salud, Prevención y Control Nacional del Cáncer, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; ²Facultad de Obstetricia y Enfermería, Universidad de San Martín de Porres; ³Jefatura, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; ⁴Departamento de Genética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de la infección del virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) por medio del método cobas® 4800 en mujeres de Lima, durante el periodo 2012-2013. **Método:** Se incluyó a 5,324 mujeres de 30 años a más, a quienes se les realizó la prueba molecular cobas® 4800. Las pruebas positivas fueron sometidas a citología en base líquida. **Resultados:** La prevalencia de la infección del VPH-AR fue del 15.2%. Se encontró el genotipo 16 en el 16.2%, el genotipo 18 en el 3.1% y los genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 en el 71.2%. Se identificó al 62.8% de muestras sin cambios citológicos, un 19.8% con lesión intraepitelial de bajo grado, un 14% con células escamosas atípicas de significado indeterminado, un 2% con lesión intraepitelial de bajo grado y un 0.7% con células escamosas atípicas que no pueden excluirse una lesión de alto grado. **Conclusión:** La prevalencia del VPH-AR en este estudio sigue siendo una cifra importante. En la infecciones simples destacó la frecuencia de los genotipos 16 y 18, y en las coinfecciones predominó el grupo de los otros 12 genotipos del VPH-AR.

Palabras clave: Infecciones por papilomavirus. Pruebas de ADN del papilomavirus humano. Prevalencia.

Human papillomavirus detection through the cobas® 4800 system in women from Lima, Peru

Abstract

Aim: Determine the prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in women from Lima between 2012 and 2013 using the cobas 4800 test. **Method:** The study included 5324 women aged 30 or over, whose cervical samples underwent the cobas 4800 molecular test. Positive samples were analyzed through liquid-based cytology. **Results:** The prevalence of HR-HPV infection was 15.2%. Genotype 16 was found in 16.2%, genotype 18 in 3.1% and genotypes 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68 in 71.2%. 62.8% of samples were identified without cytological changes, 19.8% with LSIL, 14% with ASCUS, 2% with HSIL, and 0.7% with ASC-H. **Conclusion:** The prevalence of HR-HPV in this study continues to be significant. In simple infections, the frequency of genotypes 16 and 18 stood out, and in coinfections, the group of the other twelve HPV-RA genotypes predominated.

Key words: Papillomavirus Infections. Human papillomavirus DNA tests. Prevalence.

Correspondencia:

*Ysis Roa-Meggo

E-mail: yroam@usmp.pe

2565-005X/© 2021 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permyner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 24-05-2020

Fecha de aceptación: 31-01-2021

DOI: 10.24875/j.gamo.21000093

Disponible en internet: 08-06-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(2):46-51

www.gamo-smeo.com

Introducción

El cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia más frecuente en el mundo, con 569,847 casos nuevos y 311,365 casos de mortalidad en el 2018 según el reporte de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud¹. En América Latina y el Caribe la tasa de mortalidad es tres veces mayor que en Norteamérica, según la Organización Panamericana de Salud². En Perú ocupa el segundo lugar como el cáncer que se presenta en más mujeres, con 4,103 casos nuevos y 1,836 casos de muerte en el 2018, además de una prevalencia de 11,155 mujeres con esta neoplasia en los últimos cinco años¹.

El virus del papiloma humano (VPH), declarado agente causal necesario desde hace más de 30 años para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, es la causa del 99.7% de la progresión de la enfermedad³. Existen más de 200 genotipos del VPH, 40 de ellos infectan vulva, vagina, cuello uterino, ano, pene y mucosa oral, dividiéndose en los de alto y bajo riesgo oncogénico. Los genotipos 16 y 18 son responsables en un 70% del desarrollo de cáncer de cuello uterino, los otros de alto riesgo oncogénico encontrados en menos porcentaje son los genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68^{4,5}. De acuerdo con algunos estudios, la infección del VPH se encuentra asociada con características como la edad, el tabaquismo y el comportamiento sexual, que incluye la edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, el uso de anticonceptivos hormonales y antecedentes de infecciones de transmisión sexual⁶⁻⁸.

Según evidencia científica del rol que juega el VPH en la carcinogénesis del cáncer de cuello uterino, se ha demostrado que las pruebas moleculares son efectivas para detectar el VPH⁹; por ende, son necesarias en la prevención del cáncer de cuello uterino. La prueba para cobas[®] 4800 es una prueba molecular cualitativa que tipifica el VPH mediante la detección del ADN viral de genotipos 16, 18 y los otros 12 de alto riesgo oncogénico, fue autorizada por la *Food and Drug Administration* en 2011 como única prueba molecular para tamizaje de cáncer de cuello uterino, cuya importancia fue demostrada en el estudio *Addressing The Need for Advanced HPV Diagnostics* (ATHENA) realizado en EE.UU.¹⁰. En esa investigación se reunió a 47 mil mujeres, encontrándose una prevalencia del VPH de alto riesgo (VPH-AR) en un 6.7% de ellas, el 11.4% de mujeres con 30 años a más con resultados citológicos normales portaban los genotipos 16 y 18¹¹.

En Dinamarca (2013), Canadá (2013), Paraguay (2015) y Ecuador (2016) se estudiaron 5,072, 4,330, 170 y 1,581 muestras cervicales mediante el sistema cobas[®] 4800, encontrándose el 26.8, 10.1, 16 y 25.3% de muestras positivas para VPH-AR, respectivamente¹²⁻¹⁵. En Perú (2014) se obtuvieron 775 muestras positivas para VPH-AR en mujeres de 17 a 79 años, de las cuales 242, 45 y 631 tenían los genotipos de 16, 18 y los otros de alto riesgo respectivamente, de acuerdo con la prueba cobas[®] 4800¹⁶.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de la infección del VPH-AR por medio del método cobas[®] 4800 en mujeres de Lima, durante el periodo 2012-2013.

Método

Población

En el periodo 2012 a 2013 se obtuvieron 5,324 muestras cervicales de manera aleatoria, de mujeres de 30 años a más, por obstetras pertenecientes a la Dirección de Salud Sur y Centro con el fin de detectar y tipificar los genotipos del virus del papiloma humano mediante la prueba cobas[®] 4800. Las mujeres incluidas en el estudio fueron voluntarias y aprobaron el consentimiento informado; se excluyeron a aquellas con antecedentes y/o conocimiento de lesiones precancerosas en el cuello uterino, gestantes y a las que se sometieron algún tratamiento ablativo o escisional por displasias cervicales.

CAPACITACIÓN DE PROFESIONALES DE SALUD

Previo a la obtención de muestras, se capacitó por ocho horas en dos días a 200 obstetras de la Dirección de Salud Sur y Centro. El método de capacitación estuvo a cargo de un médico genetista, dos médicos oncólogos y un obstetra especialista en atención primaria en prevención de cáncer ginecológico, basándose en teoría y práctica. Se explicó a los profesionales responsables del desarrollo del estudio sobre conceptos afines a la prueba y la importancia de su ejecución. Durante la práctica se utilizaron dispositivos multimedia, maquetas ginecológicas y los kit de prueba en tiempo real cobas[®] 4800. El procedimiento para obtención de la toma de muestra estuvo al mando del médico genetista y obstetra especialista.

Instrumento

Se trabajó con fichas de recogida de datos aprobadas por juicio de expertos del Instituto Nacional de

Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú, las cuales fueron entregadas a los obstetras para la recolección de la siguiente información: edad actual, procedencia según establecimiento de salud, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales y resultados de la prueba cobas® 4800 y de la citología en base líquida respectiva en los casos positivos clasificado de acuerdo con el sistema Bethesda 2012.

Recolección de muestra

Durante la recolección de las muestras, los profesionales capacitados fueron supervisados. Se recolectó una muestra cervical por cada mujer para la prueba cobas® 4800 por parte de los obstetras capacitados pertenecientes a cada establecimiento de salud de la Dirección de Salud Sur y Centro. Dichas muestras eran enviadas al Laboratorio de Biología Molecular del INEN para su procesamiento en la máquina en calidad de préstamo por el laboratorio Roche.

CITOLOGÍA EN BASE LÍQUIDA PARA PRUEBA COBAS® HPV 4800

Haciendo uso del *Manual del usuario del sistema ThinPrep 2000*¹⁷, la técnica de la toma de muestra consistía en colocar las cerdas centrales de la escobilla dentro del canal endocervical de tal manera que las cerdas cortas estuviesen en contacto con el ectocérvix, de esa manera, ejerciendo presión contra el cuello uterino, se procedía a rotar la escobilla cinco veces de manera horaria para obtener la muestra cervical. Se continuaba con el enjuague de la escobilla en el vial con solución PreservCity, generando presión contra el fondo del vial cinco veces, más una última rotación para que se liberase más material y finalmente se eliminaba la escobilla utilizada y se cerraba el vial con su tapón correspondiente.

Técnicas de laboratorio

La obtención de las muestras cervicales positivas para cualquier tipo de VPH según cobas® pasaron a citología en base líquida con el fin de saber si a nivel celular la infección del virus estaría generando daño; dicho procedimiento es denominado *cotesting*. Se procesaban 96 muestras por corrida en aproximadamente cinco horas. Los médicos generales o ginecólogos de los establecimientos de salud pertenecientes a la Dirección de Salud Sur y Centro recibieron la orden de realizar el tratamiento respectivo a aquellas pacientes

con resultados positivos durante el estudio. A las pacientes con resultados negativos se les indicó la repetición del tamizaje a los cinco años.

DETECCIÓN Y TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El método cobas® 4800 utilizó un sistema totalmente automatizado mediante el instrumento cobas® x 480 y el analizador cobas® z 480, permitiéndose los dos procesos fundamentales para desarrollar la detección y tipificación de los VPH de alto riesgo. Se realizó la precipitación y lisis en temperaturas altas de la muestra para la liberación de los ácidos nucleicos del VPH. El ADN diana y el ADN β -globina (control) pasaron por un proceso de purificación, lavado y separación para su amplificación y detección por reacción en cadena de la polimerasa. En el analizador cobas® z 480 se dio la desnaturalización, exposición, multiplicación de ciclos de replicación generando un amplicón y moléculas del ADN diana y β -globina, seguida de la amplificación de solo la región del genoma del VPH y/o del gen de la β -globina entre el par de cebadores apropiados. Posteriormente por acción de la unión de las sondas de oligonucleótidos fluorescentes a las regiones polimórficas complementarias de las secuencias del gen diana y las de control, la señal amplificada del VPH 16 emitió su propio tinte fluorescente, de la misma manera el VPH 18, los otros 12 tipos de VPH de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se agruparon con un mismo color distinto y la β -globina también, de tal manera que se pudo identificar de manera individual cada grupo¹⁸.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con el programa SPSS versión 25, siendo de carácter descriptivo. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, media y desviación estándar en las variables cuantitativas como edad, inicio de relaciones sexuales y número de parejas sexuales. El uso de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas como los resultados de la prueba cobas® 4800 y los de la citología en base líquida se clasificaron de acuerdo con el Sistema Bethesda.

Consideraciones éticas

Se respetó la confidencialidad de la información obtenida de las pacientes. El proyecto de estudio fue

evaluado y aprobado por el Comité de Ética del INEN, y registrado con el código INEN 18-92.

Resultados

Del total de 5,324 mujeres estudiadas, el promedio de edad fue de 37.9 años. El rango de edad de inicio de relaciones sexuales fluctuó de 8 a 48 años, con un promedio de 18.7 años. Según el número de parejas sexuales encontrado en el estudio, el promedio fue de 1 (Tabla 1).

La prevalencia de VPH-AR hallada mediante cobas® 4800 fue del 15.2%. Con un total de 802 muestras positivas, se encontró que el 16.2 y el 3.1% presentaron los genotipos VPH 16 y VPH 18 respectivamente. Mayor fue la distribución del grupo de otros VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), con un 71.2%. La coinfección del VPH 16 más el grupo de otros VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se halló en el 7.7%; la coinfección del VPH 18 más el grupo de otros VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se observó en el 1.1%; la coinfección del VPH 16 más VPH18 se identificó en el 0.4%; y la coinfección del VPH 16, VPH 18, más el grupo de otros VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se presentó en el 0.2% (Tabla 2).

El 62.8% de muestras positivas para VPH-AR no mostraron cambios citológicos, sin embargo, se observa que el 2% tiene un hallazgo de lesión intraepitelial de alto grado (HSIL), siendo un grupo de usuarias con mayor riesgo de progresión a cáncer. El 14% con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) muestra ambigüedad entre un posible resultado negativo y positivo, a diferencia del 0.7% con células escamosas atípicas que no pueden excluirse una lesión de alto grado (ASC-H), que podría estar entre una lesión precancerosa o cáncer. El resultado de lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL) se presentó en el 19.8%, lo que da una idea de regresión o progresión de acuerdo con el seguimiento de la usuaria en donde interviene el manejo del profesional de salud capacitado. Solo el 0.4% de muestras positivas para VPH-AR fueron inadecuadas (Tabla 3).

Discusión

Se estima que la prevalencia del VPH en África (22.1%) y América (12.9%) es mayor, a diferencia de Europa (8%) y Asia (7.9%)¹⁹. Según los hallazgos del presente estudio, la prevalencia del VPH-AR es del 15.2%, similar a la encontrada en Paraguay (16%),

Tabla 1. Características generales

Características	n	%
Edad (x) DE	37.9 ± 6.8	
Rango	(30-49)	
– 30-39	3,114	58.5
– ≥ 40	2,210	41.5
Inicio de relaciones sexuales (x) DE	18.7 ± 3.8	
Rango	(8-48)	
Número de parejas sexuales (x) DE	1.0 ± 0.9	
Rango	(1-5)	

x: media; DS: desviación estándar.

Tabla 2. Resultados de detección y distribución de genotipos del virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR)

Resultados de detección y distribución de genotipos del VPH-AR		
Resultados de la prueba de cobas® 4800	n	%
Positivo	802	15.2
– 30-39	525	9.9
– ≥ 40	277	5.3
Negativo	4,461	84.8
– 30-39	2,552	48.5
– ≥ 40	1,909	36.3
Distribución de genotipos del VPH-AR		
VPH 16	130	16.2
VPH 18	25	3.1
VPH 16, VPH 18	3	0.4
Otros VPH-AR	571	71.2
Otros VPH-AR: VPH 16	62	7.7
Otros VPH-AR: VPH 18	9	1.1
Otros VPH-AR: VPH 16, VPH 18	2	0.2

Otros VPH-AR: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

menor a la reportada en estudios de Ecuador (25.3%) y Dinamarca (26.8%), pero mayor a la identificada en las investigaciones de EE.UU. (6.7%) y Canadá (10.1%)¹¹⁻¹⁵.

En el contexto nacional, se halló una prevalencia del 34.4%, incluyendo todas las regiones del país (costa, sierra y selva)¹⁶; en otra investigación realizada en el departamento de Cajamarca se encontró un 20.5% de infección por VPH²⁰. Las diferencias podrían estar relacionadas con las características metodológicas de los estudios, que incluyeron una población con un mayor rango de edad (a partir de 17 años) y la detección de genotipos de alto y bajo riesgo, a diferencia del presente estudio, que solo consideró el VPH-AR.

Tabla 3. Resultados de citología en base líquida

Citología en base líquida	n	%
NILM	504	62.8
ASCUS	112	14
LSIL	159	19.8
ASC-H	6	0.7
HSIL	16	2
AGC	1	0.1
Muestra inadecuada	4	0.4
Total	802	100

NILM: negativo para lesión intraepitelial o malignidad; ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado; LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado; ASC-H: células escamosas atípicas que no pueden excluirse una lesión de alto grado; HSIL: lesión intraepitelial de bajo grado; AGC: atipias de células glandulares.

Respecto a las características de la población de estudio, el promedio de edad fue 37.9 años, el inicio de relaciones sexuales fue 18.7 años, y por lo general reportaron una pareja sexual. En los estudios recopilados se observó que, a más edad, menor era la prevalencia del VPH-AR^{11-13,16}, esto podría estar relacionado a los cofactores que desempeñan un papel importante en persistencia del virus, sobre todo en mujeres mayores de 30 años, ya que solo el 10% progresa a lesión precancerosa o cáncer¹⁹. Se encontraron valores similares del comportamiento sexual señalado en un estudio de Paraguay sobre el VPH-AR⁷; la media del inicio de relaciones sexuales fue 18.6 años y del número de parejas sexuales, dos; dentro de las investigaciones que exploran los factores asociados a la infección del VPH-AR, destaca el ensayo PATRICIA⁶, donde el inicio de la actividad sexual menor a 15 años (*odds ratio* [OR]: 1.88; 1.25-2.84) y tener de cuatro a más parejas sexuales (OR: 7.62; 4.55-12.79) incrementaban las posibilidades de la infección. Asimismo, un estudio en México⁸ reportó que tener seis a más parejas sexuales (OR: 1.79; 1.590-2.034) presentaba una asociación estadísticamente significativa.

Los resultados de tipificación del VPH-AR encontrados y los de las investigaciones internacionales citadas demostraron que existe mayor prevalencia del grupo de otros VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68); sin embargo en las infecciones simples destacan los valores reportados del VPH 16, seguido del VPH 18^{11-12,14-15}. La implementación de la vacuna contra el VPH, intervención que se incorporó en el Esquema

Nacional de Vacunación a partir del año 2011 en el Perú²¹ y que actualmente cuenta con una cobertura del 98% en la primera dosis y del 91.2% en la segunda, aplicada a niñas de 9 a 13 años²², podría generar la disminución de la infección por VPH de ciertos genotipos.

En el Perú, el tamizaje del cáncer de cuello uterino está potencializado con el Papanicolaou; sin embargo, los autores recomiendan que la prueba de genotipificación del VPH-AR debería estar incluida dentro de las políticas de tamizaje a nivel nacional. Se han observado diferencias en el costo de tamizajes que incluyen como prueba inicial la citología convencional (\$ 4,795,900), la prueba molecular de detección del VPH (\$ 3,472,320) y el *cotesting*: citología y prueba molecular (\$ 5,853,660) durante un periodo de tres años²³. Teniendo en cuenta que el valor agregado de la prueba cobas® 4800 es la genotipificación del VPH, puede aclarar el perfil epidemiológico de la enfermedad en cuanto al comportamiento posvacunación. Por ello es probable que, en un futuro, el grupo de otros VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) van a predominar; en consecuencia, se requerirá vigilancia.

Se concluye que la prevalencia del VPH-AR es menor en comparación con estudios nacionales; sin embargo, sigue siendo una cifra importante. En la infecciones simples destacaron la frecuencia de los genotipos 16 y 18, y en las coinfecciones predominó el grupo de otros VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Es necesario seguir fortaleciendo las intervenciones primarias y secundarias de prevención del cáncer de cuello uterino.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero del laboratorio Roche y a las obstetras del Ministerio de Salud que participaron en la toma de muestra para el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

La presente investigación fue financiada por el laboratorio Roche, el cual donó los dispositivos para la toma de muestra y entregó una máquina de procesamiento en calidad de préstamo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. Francia: Global Cancer Observatory; 2018 [actualizada: 12 de setiembre de 2018; acceso: 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer Cervicouterino [Internet]. Estados Unidos: Organización Panamericana de Salud; 2018 [actualizado: 17 de mayo de 2019; acceso: 20 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es
3. Universidad de Guadalajara. Harald Zur Hausen Doctor Honoris Causa [Internet]. México: Universidad de Guadalajara; 2014 [actualizado: 27 de febrero de 2014; acceso: marzo de 2019]. Disponible en: http://www.udg.mx/sites/default/files/brochure_zur_hausen_2.pdf
4. Ochoa-Carrillo F. Virus del Papiloma Humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gac Mex Oncol. 2014;13(5):308-15.
5. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del papiloma humano: Epidemiología, historia natural y carcinogénesis. Cancerología. 2009;4(22):205-16.
6. Roset E, Paavonen J, Naud P. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. Gynecol Oncol. 2012;127:440-50.
7. Kasamatsu E, Rodríguez Riveros MI, Soilan AM, Ortega M, Mongelós P, Páez M, et al. Factors associated with high-risk human papillomavirus infection and high-grade cervical neoplasia: A population-based study in Paraguay. PLoS One. 2019;14(6):e0218016.
8. Torres-Poveda K, Ruiz-Fraga I, Madrid-Marina V, Chavez M, Richardson V. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. BMC Cancer. 2019;19:1205.
9. Organización Panamericana de Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de cáncer cervicouterino: Manual para gerentes de programas de salud. 1.ª ed. Washington: Organización Panamericana de Salud; 2016.
10. Wright J, Stoler M, Behrens C, Apple R, Derion T, Wright T. The ATHE-NA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206 (1) : 46.e1-46.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.024.
11. Wright T, Stoler M, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for triage of women with high risk HPV+ cytology-negative results. Am J Clin Pathol. 2011;136(4):578-86.
12. Preisler S, Rebolj M, Untermann A, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, et al. Prevalence of human papillomavirus in 5,072 consecutive cervical surepath samples evaluated with the Roche Cobas HPV Real-Time PCR Assay. PLoS One. 2013;8(3):1-8.
13. Ogilvie GS, Cook DA, Taylor DL, Rank C, Kan L, Yu A, et al. Population-based evaluation of type-specific HPV prevalence among women in British Columbia, Canada. 2013;31(7):1129-33.
14. Bobadilla M, Zorrilla M, Villagra V, Olmedo G, Roscher G, Franco F, et al. Detección molecular del virus papiloma humano de alto riesgo oncogénico de muestras cervicales. Laboratorio Central de Salud Pública. Primeros Resultados. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2015;13(1):17-23.
15. García G, García L Rodríguez, Burgos R, Almeida F, Ruiz J. Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. Rev Bras Epidemiol. 2016;19(01):160-6.
16. Iwasaki R, Galvez F, Arias J, Arias J. Prevalence of high risk human papillomavirus by cobas 4800 HPV test in urban Peru. Braz J Infect Dis. 2014;18(5):469-72.
17. Hologic. Manual del usuario: Sistema ThinPrep 2000. Massachusetts: Hologic; 2017.
18. Roche. Cobas HPV Test. Branchburg: Roche; 2015.
19. Sanjosé S, Bosch F, Castellsagué X. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. SEMERGEN. 2007;33(Supl 2):9-21.
20. Sila W, Olivera-Irazábal M, León-Álvarez P, Del Valle LJ, Díaz-Estacio S, Vargas M, et al. Identification of human papillomavirus as a preventive strategy for cervical cancer in asymptomatic women in the Peruvian Andes. Asian Pac J Trop Med. 2014;7(1):121-6.
21. Vacunación es gratuita para todas las niñas de 10 años [Internet]. Lima, Perú: Plataforma digital única del Estado Peruano, Ministerio de Salud; 2011 [acceso: 15 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/35714-vacunacion-es-gratuita-para-todas-las-ninas-de-10-anos>
22. Ministerio de Salud. Coberturas de Vacunación. Perú 2018. Lima: Ministerio de Salud; 2018.
23. Wen X, Lipold L, Foucher J, Sikon A, Brainard J, Belinson J, et al. Cost-effectiveness of primary HPV testing, cytology and co-testing as cervical cancer screening for women above age 30 years. J Gen Intern Med. 2016;31(11):1338-44.