

Update on the diagnosis and management of the human papillomavirus as prevention for cervical cancer.

Actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para el cáncer cervicouterino.

Autores:

Mejia-Zhicay, Erick Sebastián
UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA
Egresado
Cuenca – Ecuador



esmejiaz56@est.ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0009-4974-2957>

Dr. Mejía-Campoverde, Lauro Hernán
UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA
Especialista en Ginecología y obstetricia, Docente
Cuenca – Ecuador



lmejia@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0002-2449-9363>

Citación/como citar este artículo: Mejia Zhicay Erick Sebastián, y Mejia Campoverde, Lauro. (2023). Actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para el cáncer cervicouterino. MQRInvestigar, 7(3),3282-3312.

<https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.3282-3312>

Fechas de recepción: 30-JUL-2023 aceptación: 30-AGO-2023 publicación: 15-SEP-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>

Resumen

Introducción: El virus de papiloma humano y su infección constituyen una problemática de salud pública, por el elevado coste de manejo del cáncer cérvico uterino, aunque se han implementado protocolos de prevención, estos se encuentran limitados por barreras relacionadas con la falta de conocimiento, religión y argumentos sexistas. En países con protocolos implementados contra el VPH se ha evidenciado disminución de los casos de cáncer cervicouterino.

Metodología: Es un estudio de revisión bibliográfica tipo narrativa, una revisión amplia de la literatura, sobre la actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para cáncer cervicouterino en bases de datos científicas, como PubMed, Scielo, Biblioteca Cochrane, y Science Direct, mediante parte de la estrategia PRISMA.

Resultados: Se revisaron 50 estudios, que recopilaron las principales recomendaciones sobre la actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para cáncer cervicouterino.

Conclusiones: En la actualidad se disponen de varios métodos de screening para la detección VPH, se ha evidenciado que cuentan con adecuada sensibilidad y especificidad, la construcción de protocolos para la prevención del VPH debe ser neutrales para que no existan barreras sociales en su implementación. Además, se debe priorizar el empleo de métodos para screening de VPH de alto riesgo, serotipo 16 y 18

Palabras clave: Virus del papiloma humano, vacuna, efectividad, lesión, intraepitelial.

Abstract

Introduction: Human papillomavirus (HPV) and its associated infections present a significant public health concern due to the high costs associated with cervical cancer management. Despite implementing prevention protocols, barriers such as lack of knowledge, religious beliefs, and sexist arguments hinder their effectiveness. In countries where HPV protocols have been implemented, cervical cancer cases have been reduced.

Methodology: This study presents a narrative literature review that comprehensively examines human papillomavirus's current diagnosis and management for cervical cancer prevention. The review includes data from scientific databases such as PubMed, SciELO, Cochrane Library, and ScienceDirect, following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) strategy.

Results: Fifty studies were reviewed, summarizing the main recommendations for the updated diagnosis and management of human papillomavirus in cervical cancer prevention.

Conclusions: Various HPV screening methods are currently available, demonstrating suitable sensitivity and specificity. HPV prevention protocols should remain neutral to ensure successful implementation without imposing social barriers. Priority should be given to high-risk HPV screening methods, including serotypes 16 and 18.

Keywords: Human papillomavirus, vaccine, effectiveness, lesion, intraepithelial

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es el responsable del 99% de casos de neoplasias a nivel del cérvix y lesiones pre cancerosas, este agente biológico es el más común dentro de las enfermedades de transmisión sexual, afecta a hombres y mujeres con desarrollo de la enfermedad en el sexo femenino (1). Para el control de las enfermedades de transmisión sexual, el uso del preservativo es la principal medida, sin embargo, en una encuesta realizada se encontró que solo un 29,2% de la muestra utilizó el preservativo durante el coito; aumentando así el riesgo de enfermedades de transmisión sexual (2). Se han registrado 15 subtipos de VPH, siendo los subtipos 16 y 18 los asociados con cáncer cervical en el 50% y 20% respectivamente (3). Gracias al aislamiento de la proteína L1 en el año 2006 ha dado paso al desarrollo de vacunas a partir de ADN recombinante para prevenir las formas graves de la enfermedad (4). El desarrollo de las vacunas para el VPH radica en que, dada la variabilidad del virus, no existe una vacuna que incluya todos los subtipos, por lo tanto, no se cubre el papel oncogénico de la mucosa (5). Se ha constatado el éxito tras aplicación de vacunas bivalentes y tetravalentes, las limitantes radican en que no se cubre el 30% de las variantes virales responsables de cáncer cervical, mismo que aumenta en países en vías de desarrollo que no cuentan con frotis cervical (6). Por lo tanto, la efectividad de la vacuna es limitada, en la actualidad se están desarrollando vacunas contra el VPH a partir de proteínas L2, que, a más de representar un costo bajo, han demostrado mayor efectividad en modelos animales en comparación de las vacunas disponibles (7). Otro factor importante para la efectividad de la vacuna se basa en el contexto cultural, en Alemania, en un estudio realizado a mujeres jóvenes sobre la aplicabilidad de la vacuna, se reportó que de 1161 mujeres solo el 53% recibió una dosis, no se completó el tratamiento debido a la poca información, se estima en que países de desarrollo es mayor por las políticas públicas de salud (8). Otro punto de debate es el número de dosis que deben recibir, en un estudio realizado a 4269 mujeres, de las cuales el 24,6% no estaba vacunada, el 61,1 % recibió 3 dosis, el 7,1% 2 dosis y el otro 7.1% 1 dosis, se observó que la prevalencia de papiloma humano en mujeres no vacunadas fue del 1,7%, 1% en las pacientes de 1, 2 y 3 dosis, por lo tanto, se recomienda una sola dosis según los resultados encontrados (9). Actualmente, las recomendaciones se basan en aplicar la vacuna a mujeres en edad fértil y en varones, puesto que se ha documentado casos de cáncer de pene asociados al VPH subtipo 16 (10).

Planteamiento del problema

El virus del papiloma humano es un agente relacionado directamente con el cáncer cérvico uterino. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que el riesgo de infección de VPH es gradual, reportándose prevalencia del 12 % a nivel mundial (10). Entre los países con mayor prevalencia de VPH se encuentra África con 43%. En América Latina en Bolivia la prevalencia es de 16.1%. En Uruguay 10% y Ecuador 5% (8). A pesar de que nuestro país ha reportado una prevalencia menor, se debe destacar que no existen programas de tamizaje que comprueben la prevalencia estimada, además que los resultados se contrastan con la prevalencia de cáncer Cervicouterino en nuestro contexto local que según la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) la prevalencia es de 20 por cada 100.000 mujeres con incidencia de 120 casos por año (9). Por lo tanto, con los

datos expuestos se plantea la siguiente pregunta de investigación. ¿Cuál es la actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para Cáncer cervicouterino?

Justificación

Es importante destacar que al año aproximadamente 6 millones de personas se infectaran con el virus de papiloma humano, ante esta problemática y tras estudios invitro e in vivo, la “Food and Drugs Administration ” (FDA) aprobó a vacuna contra el virus del papiloma humano en el año 2006, y por sus resultados favorables en costo beneficio se aprobó su administración a mujeres entre 9 a 26 años de edad en el 2007(11). A partir de esta fecha, a nivel internacional se ha integrado al plan nacional de vacunación, siendo Canadá, Reino Unido, Uganda y Vietnam los países con mayores tasas de vacunación 81%,84%,89% y 96% respectivamente; sin embargo, pesar de que se han alcanzado cifras óptimas de inmunización, el 20% de la población en riesgo, no accede a la vacuna por contexto cultural y religioso (12). En España, se introdujo desde el año 2007 el programa de inmunización contra el VPH primero de 3 dosis, alcanzando una cobertura del 77,1% y posteriormente de 2 dosis, el cual alcanzo una cobertura del 77,8% (13). En Latinoamérica, Colombia, fue el primer paísen incorporar la vacuna contra el VPH, alcanzando niveles óptimos de inmunización hasta el año 2014, después de esta fecha se ha reportado descenso de la tasa de vacunación en el 20%, debido a contexto cultural (14). En el Ecuador, se incorporó lavacuna del VPH en el año 2017, pero no alcanzo cifras óptimas de inmunización, a pesar de que 100 mujeres en edad fértil, el 51% dio resultado positivo para el virus (15). En relación con la efectividad de las vacunas disponibles en el mercado se destacan la bivalente que presenta tasas de seroconversión del 100% tras la vacunación con tres dosis en mujeres de 15 a 25 años y la vacuna tetravalente presenta tasas de seroconversión del 99-100% en mujeres de 16 a 26 años, manteniéndose a los 9 años tasas de seropositividad 98% para el VPH16 y del 65% para el VPH18, en otros estudios se reporta efectividad contra el VPH genotipo 31 del 56% con tetravalente y 88% con bivalente y frente al genotipo 33 y 45 la eficacia es del 68% y 82% respectivamente (16). Por lo tanto, con los resultados expuestos es importante realizar una revisión bibliográfica tipo narrativa para concientizar a la población con los resultados de la importancia de la vacuna contra el VPH.

Objetivos

Objetivo general

Describir de manera actualizada el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para Cáncer cervicouterino.

Objetivos específicos:

1. Enumerar las opciones diagnósticas para tamizaje del virus del papiloma humano.
2. Indicar las principales técnicas para identificar las lesiones y los principales genotipos de virus del papiloma
3. Detallar las opciones terapéuticas disponibles en el manejo del virus del papiloma humano.
4. Determinar los principales protocolos para prevención para cáncer cervicouterino por virus del papiloma humano.

Metodología

Diseño metodológico:

Tipo de Estudio Revisión bibliográfica tipo narrativa.

Diseño del Estudio

En el estudio se realizó una revisión bibliográfica tipo narrativa en la que se desarrolló una recopilación bibliográfica acerca de la actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para Cáncer cervicouterino

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos originales, reportes de casos y ensayos controlados aleatorios (ECA), tanto en fuentes primarias como secundarias, publicados en los últimos 5 años de diversos países de todo el mundo, en español e inglés, que hacen referencia a la actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para Cáncer cervicouterino.

Palabras clave

“virus del papiloma humano”, “vacuna”, “efectividad”, “lesión”, “intraepitelial”.

Fuentes de información

Se buscó la literatura médica basándose en el empleo de la base de datos como PubMed, Scopus, Web of Science, EMBASE, Science Direct y MedRxiv.

Criterios de Inclusión



- Artículos científicos con referencia a la actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para Cáncer cervicouterino.
- Artículos en Idioma inglés y español.
- Rango de la calidad de la literatura corresponderá a estudios de revistas entre cuartil del 1 al 4 según la Scimago Journal Rank.
- Artículos con distintos estudios metodológicos, descriptivos, analíticos, reporte de caso clínico, estudios de cohorte, estudios experimentales y cuasi experimentales.
- Guías de práctica clínica

Criterios de Exclusión

- Estudios sin acceso abierto.
- Estudios tipo cualitativo.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se realizó a través de operadores booleanos “AND”, “OR” Y “NOT”, para los términos descriptores. Se usaron el tesoro multilingüe de Descriptores en Ciencias de la Salud/Medical Subject Headings fue (DeCS/MeSH).

Selección de estudio

La selección de los estudios pasó por un proceso de cuatro criterios: el primer fue en encontrar todos los ensayos clínicos, a través de las bases de datos, en el segundo, se excluyeron los duplicados entre las bases de datos, en el tercer criterio, se excluyó a documentos publicados en revistas que no tengan calificación de cuartil, según el Scimago Journal Rank. Proceso de recopilación y extracción de datos Para la recopilación de los artículos seleccionados se elaboró una tabla de base de datos en el programa estadístico Excel 2019, en donde se incluyó el título del artículo, el año de la publicación, el nombre de la revista, el enlace del DOI y el objetivo, con la finalidad de facilitar la búsqueda para realizar la síntesis de resultados.

Síntesis de Resultados

Una vez que los ensayos clínicos han sido seleccionados, se realizó una base de datos en el programa estadístico Excel 2019, en donde se detalló un resumen de cada uno de los artículos seleccionados: autor, año, tipo de estudio, población y la actualización en el diagnóstico y manejo del virus del papiloma humano como prevención para Cáncer cervicouterino.

Bibliometría

La métrica a utilizada es la propuesta por la SJR, donde el ranking de calidad de la revista y estudios corresponden a los cuartiles del 1 al 4. En relación con la calidad de evidencia se muestra en la tabla 4 el 75% Pertenecen al primer cuartil según la SJR.

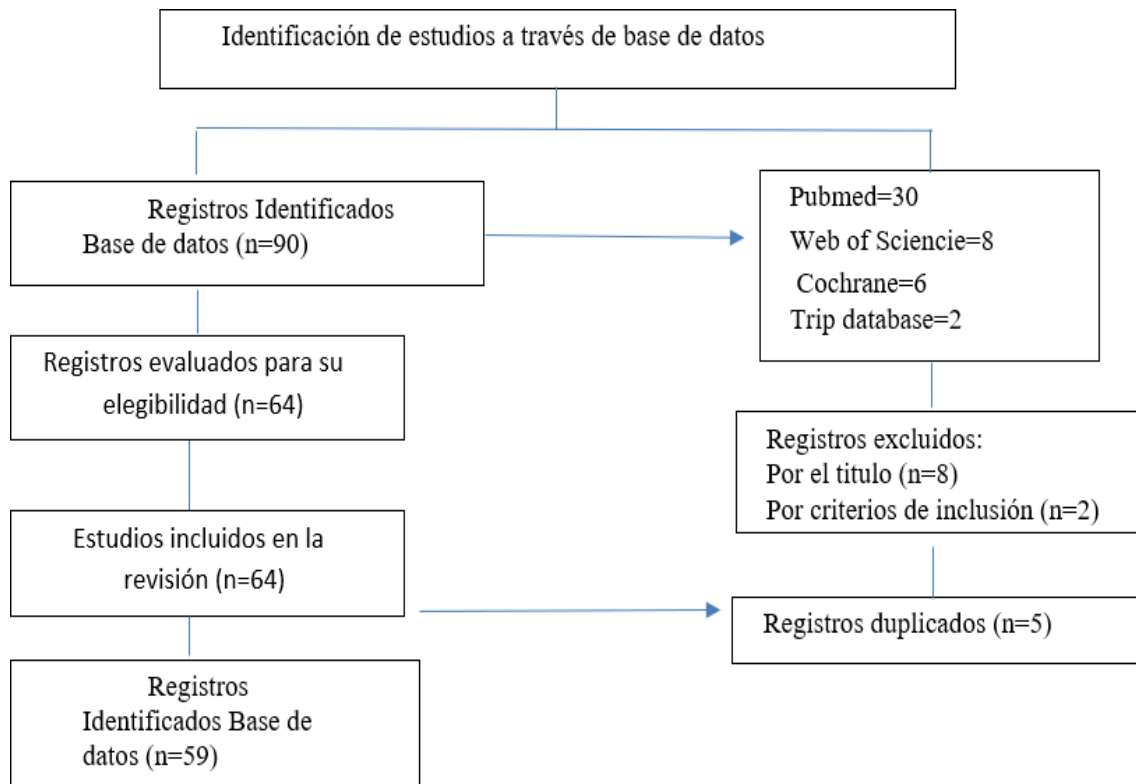
Tabla 1: Métrica de la Bibliografía Utilizada

30	Q1
8	Q2
6	Q3
2	Q4

BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

La búsqueda primaria evidenció 70 artículos, de estos 12 Se suprimieron por encontrarse duplicados, 8 se eliminaron por cribado de título y/o resumen. Se visualizaron 50, de este grupo, 5 publicaciones se excluyeron por no ser de libre acceso y en total se utilizó 45 investigaciones que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

DIAGRAMA PRISMA



SÍNTESIS DE RESULTADOS

Los artículos que cumplieron con los criterios propuestos en el protocolo de estudio fueron analizados y seleccionados empleando parte del método PRISMA. Luego deseleccionar los artículos de texto completo, se comparó los estudios revisados previamente con los objetivos propuestos. Este proceso de selección se validó empleando el diagrama según parte del enfoque PRISMA, que estratifica las pérdidas del estudio en la selección de identificación, detección y elegibilidad.

LISTA DE DATOS

Los datos o variables que se aplicaron en esta revisión para la obtención de la información se cimentaron en base a los objetivos, se incluyó: estudio, año y país de publicación, población estudiada, resultados.

ASPECTOS ÉTICOS

El autor no mostró conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado por el auto

Marco teórico

El virus de papiloma humano (VPH) que se encuentra mezclado de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) la cual puede producir diferentes lesiones epiteliales como los que conocemos, condilomas o verrugas genitales (10).

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la prevalencia del VPH es del 12 % a nivel mundial (10). Entre los países con mayor incidencia se encuentra África con 43%, Bolivia 16.1%, Uruguay 10% y Ecuador 5% (8). En el Azuay según la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) la prevalencia es de 20 por cada 100.000 mujeres, con incidencia de 120 casos por año (9).

SEROTIPOS DEL PAPILOMA HUMANO

Se han descrito más de 200 tipos de VPH que según su virulencia y potencial oncogénico se dividen en tres grupos (3).

Serotipos de bajo riesgo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
Serotipos de alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Posibles serotipos de alto riesgo	26, 53, 66, 16 y 18

Se debe destacar que los subtipos 16 y 18 son también llamados de alto riesgo por su asociación con el cáncer cervical en el 50% y 20% respectivamente (3).

Entre las principales opciones diagnósticas para el VPH tenemos:

Citología Cervical. - La citología cervical o también conocida como frotis de Papanicolaou, fue introducida en el año 1943 por el Dr. Gorge Papanicolaou. La prueba consiste en la obtención mediante frotis de la zona de transición del cérvix (22). Dentro de los protocolos internacionales, se recomienda realizar la citología cervical cada 3 años a mujeres entre la segunda y tercera década de la vida, seguida de una prueba de citología más un método de cribado adicional para VPH de alto riesgo cada 5 años a mujeres entre los 30 a 65 años de edad (23).

PRINCIPALES LESIONES CAUSADAS POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Entre las lesiones histopatológicas causadas por el VPH tenemos:

1.- ASC-US o Células atípicas indeterminadas. - Este hallazgo se relaciona con la infección de VPH (24).

2.-Células escamosas atípicas. - Este hallazgo no descarta la posibilidad de células cancerosas, por lo que se requiere realizar otro examen como la colposcopia para descartarlo (24).

3.- Lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL).- Este hallazgo suele indicar infección VPH, más presencia de células escamosas con potencial de conversión a carcinoma de células escamosas, LSIL también se conoce como neoplasia intraepitelial cervical(CIN 1) y se asocia con remisión de los hallazgos en 2 años de tener tratamiento en el 85%, se ha evidenciado que menos del 2% de mujeres con este hallazgo progresan a lesión de alto grado (25).

4.- Lesión intraepitelial de alto grado (HSIL).- Este hallazgo se caracteriza por la presencia de células escamosas anormales, con alto grado de progresión a cáncer cérvico uterino, dependiendo el compromiso histológico se sub clasifica en CIN2 o displasia moderada, CIN 3 displasia grave y carcinoma in situ, el riesgo de cáncer cérvico uterino para el CIN 2 y CIN 3 es del 7,2% y 17,4 % respectivamente (26).

5.-Carcinoma de células escamosas. - Es muy raro encontrar el carcinoma de células escamosas mediante el frotis cervical; sin embargo, cuando se evidencia es indicativo de cáncer cervicouterino en el 5% de los casos, con sensibilidad y especificidad de 93% y 88% respectivamente (27).

6.- Células glandulares atípicas. - Las células glandulares atípicas suelen presentarse en el 0,3% de la citología cervical, su hallazgo es indicativo de metaplasia cervical previa a adenocarcinoma, se debe destacar que las células glandulares atípicas según su origen pueden ser endocervical, endometrial o no específicas (28). En el estudio de Goillot et al(28), se analizó el resultado de citología cervical de células glandulares atípicas con otra prueba de detección viral a 1074 pacientes, encontrando que tras tomar una muestra de 152 pacientes con células glandulares atípicas, la prueba complementaria detectó que el 3,9 tenía en realidad displasia moderada y el 7,9% displasia severa, por lo tanto, se atribuyó que al complementar este hallazgo con una prueba de detección virológica la sensibilidad, especificada, valor predictivo positivo y negativo para cáncer cérvico uterino es de 89%, 66%, 34% y 96,8% respectivamente.

7. Adenoma endocervical in situ. - Este hallazgo está relacionado con infección de VPH tipo 18, el cual se relaciona con el 50% del adenocarcinoma invasivo, aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años, se prevé que esta aumentara a 11 por 100000 mujeres entre 30 a 40 años de edad, su tasa de conversión adenocarcinoma invasivo es del 55% si no se inicia tratamiento temprano (29).

PRINCIPALES LAS TÉCNICAS PARA IDENTIFICAR LOS GENOTIPOS DE VIRUSDEL PAPILOMA

Las principales pruebas empleadas para identificar los genotipos de VPH tenemos:

- Pruebas Directas
- Pruebas de amplificación del ADN

Las pruebas directas tenemos:

1.- Técnica de captura de híbridos 2 para VPH (HC2). - La técnica de captura hibridade VPH, es una prueba recomendada para el diagnóstico y cribado de VPH de alto riesgo. La prueba consiste en hibridar molecularmente el ácido desoxirribonucleico mediante quimioluminiscencia de microplacas estandarizadas según el genoma de los siguientes subtipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39 , 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68, su sensibilidad es del 98% y especificidad del 83% (30).

2.- CareHPV.- La técnica consiste en la desestructuración del ADN, más la hibridación del ARN del VPH, esta prueba permite detectar 14 genotipos VPH de alto riesgo, su principal ventaja es que es de fácil uso y requiere 150 minutos para la obtención de los resultados (32). Se ha evidenciado en el estudio de Paboriboune Et al (32) que su sensibilidad es del 90% y especificidad del 84%, además que detecta 14 genotipos, entre ellos el 16 y 18 que son considerados de alto riesgo.

Entre las pruebas de amplificación del ADN tenemos:

PCR-EIA.- La prueba del PCR-EIA consiste en el uso de primers que mediante la amplificación del gen L1 del VPH permite determinar hasta 37 subtipos diferentes. Su sensibilidad y especificidad es elevada 89 a 88% respectivamente; sin embargo, solo se emplea con fines investigativos, no se encuentra comercialmente. (31)

Cervista HPV HR y Cervista HPV 16/18.- la prueba cervista utiliza primers de oligonucleótidos a partir de la degradación enzimática de la nucleasa 5, su aplicación está dirigida a la reducción del sesgo de detección de falsos positivos, los principales genotipos que detecta son 16,18,31,33,35, 39, 45, 51,52, 56, 58, 59, 66 y 68, al ser un método de cribado para disminuir falsos positivos su sensibilidad es del 100% (33).

COBAS 4800.- El método Cobas utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para la detección del VPH en tiempo real, el método parte de la división de la cadena de ADN con posterior metilación a partir de la enzima AmpErase, la cual evita el reporte de falsos negativos, entre los subtipos de VPH que detecta se encuentran los de alto riesgo como 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, su sensibilidad y especificidad es del 97,3% y 84,5% respectivamente (34).

Abbott RealTime.- El método es realizado invitro, empleado con fines investigativos. El procedimiento es realizado mediante el uso de primers basados en los genotipos de alto riesgo, su empleo permite reconocer los subtipos de alto riesgo del VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 (26). En el estudio realizado por Bonifaz et al (35), se analizaron 150 muestras con el método RealTime evidenciándose que el 40% y 26% tenía subtipos 16 y 18, concluyendo que el empleo de métodos moleculares permite discriminar mejor los subtipos VPH y su potencial oncológico.

OPCIONES TERAPÉUTICAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Entre las opciones de tratamiento para el manejo del papiloma humano se encuentran el interferón alfa, la cantaradina, la bleomicina, la podofilotoxina, la exéresis quirúrgica de las verrugas, entre otros. Entre los tratamientos actuales tenemos:

Imiquimod

Es un modificador de la respuesta inmunológica, se ha observado resolución de las lesiones por VPH en el 29% de los pacientes en comparación con placebo. En un estudio en el que se realizó seguimiento durante 8 semanas a 534 pacientes, se evidenció resolución de las lesiones en el 36,6% de los pacientes, no se presentaron reacciones adversas significativas (17).

Polifenon E



Este medicamento es un derivado de la *Camellia Sinensis*, su efecto es a nivel de las vías celulares relacionadas con la mitosis celular con activación indirecta de la apoptosis. Su efectividad se ha evidenciado por estudios aleatorizados en los que se han reportado resolución de las lesiones entre el 55 al 60% . Su efecto es a largo plazo demostrando resultados visibles a las tres semanas, al no completar el tratamiento la recurrencia reportada es del 12 %, en relación con efectos adversos no se han evidenciado reacciones significativas (18).

Terapia fotodinámica

Mediante la terapia fotodinámica se emplean fotones para la degradación y lisis celular en células químicamente preparadas. En el VPH, la acumulación de ácido 5- amino levulínico favorece la lisis al ser fotosensible, se ha evidenciado resolución. Del 57 % de las lesiones tras la terapia fotodinámica, en relación con los efectos secundarios, se han reportado leves como dolor, edema y eritema local (19).

Inmunoterapia intralesional

Los últimos estudios han aplicado el uso de inmunoterapia mediante la aplicación de antígenos tipo Candidina que al ser inoculados directamente produce activación de los linfocitos TCD8 y las células Natural Killer. En la actualidad se están realizando estudios clínicos controlados aleatorizados, para valorar sus ventajas terapéuticas, por lo tanto, no se recomiendan directamente y su uso está limitado a formas graves de la enfermedad (20).

Vacunas profilácticas como tratamiento

Como método preventivo del cáncer cérvico uterino se han desarrollado dos vacunas, una tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18) y otra bivalente (VPH 16 y 18). Las cuales mimetizan la respuesta humoral celular favoreciendo la reacción antígeno anticuerpo. En la actualidad es de interés el desarrollo de vacunas con dianas terapéuticas contra las oncoproteínas del VPH, con la finalidad de actuar frente a formas avanzadas del cáncer cervicouterino (21).

PROTOCOLOS RECOMENDADOS PARA LA PREVENCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los protocolos recomendados para la prevención de la transmisión del VPH y, por lo tanto, el desarrollo del cáncer cervicouterino son los siguientes:

Empleo de Métodos de Barrera

El VPH se transmite principalmente por vía sexual, dentro de la cadena epidemiológica la mujer transmite la enfermedad y el hombre porta el vector, además en relación con la virulencia del VPH, las mujeres pueden infectar a más hombres. El uso de método de

barrera, funciona a partir del aislamiento físico de los órganos sexuales, en el estudio de Valasoulis et al (36), se evaluó el impacto del uso del condón en mujeres con VPH positivas que se encontraban en tratamiento, encontrándose que de 204 mujeres el 90% uso condón durante el tratamiento por un periodo de 6 meses, los resultados mostraron que al usar condón solo el 20% de las mujeres presentaron reinfección por VPH en comparación con el 62% de las mujeres que no utilizaron condón, en otra cohorte transversal realizado a los 2 años se evidenció resultados similares positividad del 13% a las mujeres que cumplían con el uso de condón y 71% de reinfección de quienes no lo utilizaban. Se concluyó que el uso de preservativos reduce significativamente ($p=0,0001$) la transmisión y reinfección del VPH (36)

Dejar de fumar

El tabaquismo es por sí solo un factor peligroso para el desarrollo de un gran número de enfermedades, una de ellas la predisposición a infección por VPH de alto riesgo. Se estima que el consumo mayor a 10 paquetes por año, está relacionado directamente con VPH. El fumar, a más de predisponer a formas graves de infección y cáncer cervicouterino, se relaciona también con cáncer orofaríngeo. En el estudio de Schostag et al (37), en que se realizó un estudio de cohorte retrospectivo a 953 pacientes de sexo femenino, que eran fumadoras regulares, se encontró que el 61% de las pacientes después de 4 a los de seguimiento y una edad mayor a 69 años había tenido un diagnóstico de cáncer orofaríngeo estadio I y recibido como tratamiento cirugía primaria. En otro estudio realizado por Du et al (38), en que se evaluó el cáncer de cabeza y cuello en mujeres fumadoras y con subtipos de VPH de alto riesgo 16 y 18 se encontró que, de 581 mujeres, el 69% presentó cáncer a nivel oral, seguido de la laringe 67% e hipofaringe 51%, se estimó que la supervivencia a 5 años de todos los casos fue solo del 58%.

Circuncisión masculina

A partir de análisis histológicos, se ha atribuido al prepucio y específicamente a la cavidad prepucial como un reservorio de microorganismos patológicos, razón por la que podría ser responsable de la transmisión de un gran número de enfermedades de transmisión sexual (39). En la revisión sistemática de Morris et al (39) se encontró que el cáncer cervicouterino se presentaba en 1 de cada 7 mujeres con pareja masculina no circuncidada, también se encontró que las mujeres con parejas judías tenían la incidencia más baja de cáncer cervicouterino, en el estudio se concluyó que el Cáncer cervicouterino tiene correlación significativa con mujeres con parejas masculinas no circuncidadas.

Vacunas contra el VPH



Las vacunas contra el VPH son la principal herramienta de prevención en más de 107 países se ha incorporado la vacunación contra el VPH dentro de su programa de salud pública; sin embargo, países de bajos recursos y subdesarrollados no ha logrado cumplir con las metas recomendadas (40). También se recomienda el extender la vacuna al sexo masculino que son los portadores del VPH (41) la principal meta para la prevención del VPH es la erradicación del VPH16 en la población general mediante la cobertura del 75 % de los adolescentes con vida sexual activa (42). Entre las principales barreras para la prevención del VPH se encuentran la falta de conocimiento sobre el VPH, los prejuicios contra la vacuna, varios factores socio demográficos y religiosos, el miedo a los efectos secundarios y el costo (43).

Una de las recomendaciones internacionales indica que las mujeres adolescentes deben vacunarse periódicamente, más la realización de screening anual, además se recomienda la vacunación de hombres de 13 a 26 años que no hayan recibido la vacuna contra el VPH o que no hayan completado las tres dosis requeridas. El tiempo entre cada dosis recomendado es el siguiente: la segunda dosis debe administrarse 1-2 meses después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse 6 meses después de la primera dosis (44).

Se han desarrollado tres tipos de vacunas contra el VPH: una vacuna contra el VPH bivalente, una vacuna contra el VPH tetravalente y una vacuna contra el VPH nonavalente. La vacuna bivalente protege contra HPV16 y HPV18; la vacuna tetravalente protege contra HPV6, HPV11, HPV16 y HPV18; y la vacuna nonavalente protege contra HPV6, HPV11, HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 y HPV58. Las vacunas descritas cubren los tipos HPV 16 y 18 de alto riesgo (45).

Resultado

Enumerar las opciones diagnosticas para tamizaje del virus del papiloma humano							
Autor	País	Título del Estudio	Año	Diseño del Estudio	Participantes	Resultados	Cuartil
Deguarra et al (52)	USA	Cervical cancer and screening: knowledge, awareness and attitudes of women in Malta	2020	Cohorte transversal	407 pacientes	De 407 mujeres (tasa de respuesta del 85%) fueron entrevistadas. Se encontró que el conocimiento de los factores de riesgo y los síntomas del cáncer de cuello uterino era significativamente mayor en las mujeres con un mayor nivel de educación ($p < 0,001$). El cribado cervical se realizó cada 3 años en el 69% de los encuestados. Los asistentes habituales tenían más probabilidades de tener hijos ($p = 0,001$), haber experimentado cáncer en un familiar cercano ($p = 0,002$) y tenían entre 35 y 44 años y entre 45 y 54 años ($p < 0,001$). Los principales motivos de inasistencia fueron la vergüenza, el miedo a la prueba y el miedo al resultado.	Q1
Saitoh et al (53)	Japon	Status of cervical cancer screening among adolescents and young adults (AYA) in Japan	2022	Corte transversal	140000	Las estadísticas se informan cada año para la detección a nivel nacional y, según ellas, la tasa de detección positiva es del 2,1% para todas las edades, pero del 4,5% y el 3,2% para los de 20 y 30 años, respectivamente. Por otro lado, el porcentaje de personas con resultados positivos que se someten a exámenes de seguimiento o pruebas confirmatorias debería ser al menos del 90%, pero es del 72,1% para todas las edades, del 72,0% para los de 30 años y aún más bajo para los de 20 años, con un 67,1%. Mejorar la tasa de personas que se someten a exámenes de detección y exámenes posteriores es un desafío incluso entre los jóvenes. Las estadísticas se informan cada año para la detección a nivel nacional y, según ellas, la tasa de detección positiva es del 2,1% para todas las edades, pero del 4,5% y el 3,2% para los de 20 y 30 años, respectivamente. Por otro lado, el porcentaje de personas con resultados positivos que se someten a exámenes de seguimiento o pruebas confirmatorias debería ser al menos del 90%, pero es del 72,1% para todas las edades, del 72,0% para los de 30 años y aún más bajo para los de 20 años, con un 67,1%.	Q1
Stoltzfus et al (54)	USA	Improving cervical cancer screening rates: a scoping review of resources and interventions	2023	Revision sistemática	Se realizó una revisión 66 artículos en bases de datos PubMed, SCOPUS, EMBASE, Google Scholar.	El tamaño medio general del efecto para las intervenciones fue un aumento del 11,3 % en las pruebas de Papanicolaou para la detección del cáncer de cuello uterino (rango = - 4-24 %). Las intervenciones que incluyeron trabajadores de salud comunitarios o interacción uno a uno tuvieron el mayor tamaño del efecto ($p < 0,05$). No se observaron asociaciones con el tamaño del efecto para el nivel de alfabetización, el número de componentes de la intervención o la orientación por raza/etnicidad.	Q1

Xue (55)	China	The challenges of colposcopy for cervical cancer screening in LMICs and solutions by artificial intelligence	2020	Revision sistemática	Se realizó una revisión 66 artículos en la bases de datos PubMed, SCOPUS, EMBASE, Google Scholar.	Una de las principales estrategias es evaluar al 70 % de las mujeres entre 35 y 45 años de edad y al 90 % de las mujeres manejarlas adecuadamente para 2030. Hasta el momento, aproximadamente el 85 % de los cánceres de cuello uterino ocurren en países de ingresos bajos y medianos (PIMB). La biopsia guiada por colposcopia es crucial para detectar la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y se convierte en el principal cuello de botella que limita el desempeño del tamizaje.	Q2
----------	-------	--	------	----------------------	---	--	----

Indicar las principales las técnicas para identificar las lesiones y los principales genotipos de virus del papiloma

Autor	País	Título del Estudio	Año	Diseño del Estudio	Participantes	Resultados	Cuartil
Arbyn et al (23)	INGLATERRA	Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses	2019	Revision Sistemática	Se realizó una revisión 66 artículos en la bases de datos PubMed, SCOPUS, EMBASE, Google Scholar,	Se incluyeron 56 estudios de precisión y 25 ensayos de participación. Los ensayos de hrHPV basados en la reacción en cadena de la polimerasa fueron tan sensibles en muestras propias como en muestras clínicas para detectar CIN2+ o CIN3+ (proporción combinada 0,99, intervalo de confianza del 95 % 0,97 a 1,02). Sin embargo, los ensayos de hrHPV basados en la amplificación de la señal fueron menos sensibles en las muestras propias (proporción agrupada 0,85, intervalo de confianza del 95 % 0,80 a 0,89).	Q1
Mao X Et al (24)	USA	Clinical validation of the Cervista® high-risk human papillomavirus test in Chinese women from Fujian province: a cross-sectional study	2018	Revision Sistemática	Se realizó una revisión 66 artículos en la bases de datos PubMed, SCOPUS, EMBASE, Google Scholar,	La prevalencia global de VPH-AR fue del 16,57%. Entre 10.229 casos, 976 tuvieron resultados citológicos anormales, de los cuales, la tasa de positividad de HR- HPV fue del 60,35 % en esta población de cribado oportunista. El estilo de infección por VPH-AR más común fue una infección simple. La especie más común fue A9, que también fue la especie más prevalente en todas las edades. Las mujeres con CIN2+ (lesión intraepitelial escamosa de alto grado [HSIL]), especialmente cáncer, se concentraron mayoritariamente en la edad de 51 a 60 años. El pico de prevalencia de CIN1 (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LSIL) fue en mujeres de 31 a 40 años. Al utilizar CIN1+, CIN2+ y CIN3+ como criterios de valoración observados, las sensibilidades fueron del 86,07 %, 92,73 % y 93,30 % y el índice de probabilidad negativo (VPN) fue del 99,15 %, 99,75 % y 99,83 %, respectivamente.	Q1
Guo et al (25)	USA	Validation of cobas 4800 HPV assay in SurePath Papanicolaou specimens for cervical cancer screening	2021	Cohorte transversal	138 muestras de citología de Papanicolaou	Los ensayos cobas HPV y Cervista HPV HR mostraron una buena concordancia (89,1 %), con un valor kappa de 0,78 (IC del 95 %: 0,675-0,885). Quince especímenes mostraron resultados discrepantes entre los 2 ensayos. De 7 casos con cobas+/Cervista-, 5 (71%) fueron confirmados positivos por PCR. De 8 casos con cobas-/Cervista+, 4 (50%) fueron confirmados positivos por PCR. cobas HPV y Cervista HPV HR mostraron la misma tasa de VPH positivo en casos de ASC-H, LSIL o HSIL con diagnóstico patológico. Las sensibilidades y especificidades para detectar VPH de alto riesgo de cobas HPV (93,7 %, 97,3 %) y Cervista HPV HR (92,1 %, 94,7 %) fueron comparables. El ensayo cobas HPV tuvo resultados falsos negativos en 4 casos (5,2 %), incluido 1 caso falso negativo que no logró predecir CIN3.	Q1

Bonifaz et al (26)	Brasil	MOLECULAR IDENTIFICATION OF ONCOGENIC HPVS BY REAL TIME PCR WITH TAQMAN PROBES	2020	Cohorte transversal	151 muestras de citoología de Papanicolaou	En la identificación de los VPH de Alto Riesgo se obtuvo un total de 41 casos positivos, muestras que fueron seleccionadas para realizar la genotipificación de VPH 16 y VPH 18 mediante la técnica de PCR en Tiempo Real. La mayor presencia de estos virus oncogénicos se determinó en mujeres de 15 a 29 años (40% y 26,7% respectivamente)	Q1
--------------------	--------	---	------	---------------------	--	--	----

Detallar las opciones terapéuticas disponibles en el manejo del virus del papiloma humano

Autor	País	Título del Estudio	Año	Diseño del Estudio	Participantes	Resultados	Cuartil
Nofal et al (46)	USA	Intralesional versus intramuscular bivalent human papillomavirus vaccine in the treatment of recalcitrant common warts.	2020	Ensayo Clínico Controlado	44 pacientes	Se observó aclaramiento completo de las verrugas en 18 pacientes (81,8%) del grupo intralesional y 14 pacientes (63,3%) del grupo intramuscular; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los efectos adversos fueron transitorios e insignificantes, y no se informó recurrencia en ninguno de los grupos.	Q3
Lei et al (47)	Suecia	HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer	2020	Estudio de Casos y controles	557 pacientes	La incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino fue de 47 casos por 100.000 personas entre las mujeres que habían sido vacunadas y 94 casos por 100.000 personas entre las que no habían sido vacunadas. Después del ajuste por edad en el seguimiento, la tasa de incidencia para la comparación de la población vacunada con la población no vacunada fue de 0,51 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,32 a 0,82). Después de un ajuste adicional por otras covariables, la tasa de incidencia fue de 0,37 (IC del 95 %, 0,21 a 0,57). Después del ajuste por todas las covariables, la tasa de incidencia fue de 0,12 (IC del 95 %, 0,00 a 0,24).	Q1

Yuan et al (48)	China	Analysis on cancer incidence and mortality attributed to human papillomavirus infection in China, 2016	2022	Estudio de Cohorte transversal	Se consultaron 124772 registros	En 2016, un total de 124 772 nuevos casos de cáncer (6,32 por 100 000) se atribuyeron a la infección por VPH en China, incluidos 117 118 casos en mujeres y 7 654 casos en hombres. De estos cánceres, el cáncer de cuello uterino fue el más común, seguido del cáncer de ano, cáncer de orofaringe, cáncer de pene, cáncer de vagina, cáncer de laringe, cáncer oral y cáncer de vulva. Un total de 41 282 (2,03 por 100 000) muertes se atribuyeron a la infección por VPH, de las cuales 37 417 ocurrieron en mujeres y 3865 en hombres.	Q1
Youn et al (49)	China	Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: interim results of a single-arm, phase 2 trial	2020	Ensayo Clínico Controlado	36 pacientes	El tratamiento con la vacuna terapéutica GX-188E más pembrolizumab para pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o avanzado fue seguro y los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron manejables. Esta terapia combinada mostró actividad antitumoral preliminar en este análisis intermedio, lo que podría representar una nueva opción de tratamiento potencial para esta población de pacientes. Este juicio está en curso.	Q1
Polterauer et al (50)	USA	Topical imiquimod compared with conization to treat cervical high-grade squamous intraepithelial lesions: Multicenter, randomized controlled trial	2020	Ensayo Clínico Controlado aleatorizado	93 pacientes	Dentro de los 3 años, 93 pacientes fueron aleatorizados, recibieron el tratamiento asignado y estuvieron disponibles para el análisis ITT. En el grupo IMQ se observó una prueba de VPH negativa a los 6 meses después del inicio del tratamiento en 22/51 (43,1 %) de los pacientes en comparación con 27/42 (64,3 %) en el grupo LLETZ en el análisis ITT (diferencia de tasas 21,2 % puntos, 95 % IC bilateral: 0,8 a 39,1). En el grupo IMQ se observó regresión histológica 6 meses después del tratamiento en 32/51 (63%) de los pacientes y se observó remisión histológica completa en 19/51 (37%) de los pacientes. Se observó resección quirúrgica completa en el 84% después de LLETZ.	Q1
Fonseca et al (51)		Topical Imiquimod for the Treatment of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix: A Randomized Controlled Trial	2021	Ensayo Clínico Controlado aleatorizado	90 pacientes	Se inscribieron 90 mujeres: 49 en el grupo experimental y 41 en el grupo de control. En la población PP, se observó regresión histológica en 23 de 38 participantes (61 %) en el grupo experimental en comparación con 9 de 40 (23 %) en el grupo de control (p = 0,001). Los márgenes quirúrgicos fueron negativos para HSIL en 36 de 38 participantes (95 %) en el grupo experimental y 28 de 40 (70 %) en el grupo de control (p = 0,004).	

Determinar los principales protocolos para prevención para Cáncer cervicouterino por virus del papiloma humano.

Autor	País	Título del Estudio	Año	Diseño del Estudio	Participantes	Resultados	Cuartil
-------	------	--------------------	-----	--------------------	---------------	------------	---------

Zibako et al (56)	AFRICA	Knowledge, attitude and practice towards cervical cancer prevention among mothers of girls aged between 9 and 14 years: a cross sectional survey in Zimbabwe	2021	Cohorte transversal	406 pacientes	Los factores asociados al conocimiento son: no contar con asistencia médica (odds: 0,17, IC 95%: 0,05-0,59, p = 0,005) y nivel educativo alto (odds nivel secundario: 4,20; IC 95%: 2,25-7,84 p < 0,001 y probabilidades de educación terciaria: 7,75; IC del 95%: 2,04-29,45, valor de p: 0,003 en comparación con la educación primaria). La actitud hacia la gestión de CC estuvo impulsada por los niveles de educación (probabilidades de nivel secundario: 0,39, IC del 95 %: 0,20-0,78, p = 0,007 y probabilidades de terciario: 0,12, IC del 95 %: 0,04-0,33, p < 0,001), el mismo factor aumenta las probabilidades de buenas prácticas (odds secundarias: 3,78, IC 95%: 1,99-7,18, p < 0,001 y odds terciarias: 3,78, IC 95%: 1,99-7,18, p < 0,001).	Q1
Sundstrom (57)	USA	Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination?	2020	Revision Sistemática	Se realizó una revisión 66 artículos en las bases de datos PubMed, SCOPUS, EMBASE, Google Scholar,	Para que ocurra la eliminación, se requerirán mayores inversiones y una vigilancia constante. Gavi, The Vaccine Alliance logró alcanzar su objetivo inicial de 1 millón de niñas vacunadas para 2015 en países elegibles, pero la organización ha declarado recientemente que el objetivo de 30 millones de niñas vacunadas para 2030 está en riesgo	Q1
Lefevre et al (58)	FRANCIA	The New HPV Vaccination Policy in France	2018	Revision Sistemática	Se revisó 66 artículos en base de datos francés	Desde principios de enero de 2018, un total de 11 vacunas son obligatorias en Francia. Esta es una verdadera revolución. No obstante, persisten los problemas de ambigüedad y baja confianza con respecto al uso de muchas vacunas no obligatorias, incluidas las vacunas contra la influenza, la varicela, el virus de la hepatitis A y, especialmente, el virus del papiloma humano (VPH). El nivel de cobertura contra el VPH sigue siendo singularmente bajo en Francia, con una tasa de vacunación completa del 19 % entre niñas de 16 años en 2016, muy por debajo de la tasa entre grupos similares en países con altos niveles de cobertura (p. ej., >80 % en Australia, el Reino Unido y España) o niveles intermedios (por ejemplo, 40 a 50% en los Estados Unidos y Alemania).	Q3
Foss (59)	USA	Communication around HPV vaccination for adolescents in low- and middle-income countries: systematic scoping overview of systematic reviews	2018	Revision Sistemática	Se realizó una revisión 66 artículos en la bases de datos PubMed, SCOPUS, EMBASE, Google Scholar,	Incluimos doce revisiones en nuestro resumen. Cuatro revisiones evaluaron la efectividad de las intervenciones de comunicación. Estas intervenciones pretendían informar o educar sobre el VPH y la vacunación contra el VPH, como videos y hojas informativas, o para recordar o recordar, como recordatorios de mensajes de texto. Ocho revisiones evaluaron los factores asociados con la aceptación de la vacuna contra el VPH, incluidos los factores relacionados con la comunicación, como si un médico recomendó la vacuna y el conocimiento de las personas sobre la vacuna. Nueve revisiones buscaron estudios de LMIC, pero la mayoría encontró solo una pequeña cantidad de estudios de estos países.	Q1

Discusión

Enumerar las opciones diagnósticas para tamizaje del virus del papiloma humano.

En relación, al conocimiento del screening en el estudio de Deguara et al (52) en el que se realizó un análisis de screening para cribado de VPH, se encontró que de 407 mujeres solo el 69% se había realizado frotis cervical, el 31% restante no había accedido por discriminación, vergüenza y miedo al resultado.

En contraposición con los hallazgos, en el estudio de Saitoh et al (53) en el que se realizó el análisis del screening de VPH en Japón, se evidenció que a las mujeres japonesas en el año 2019 en relación con el antecedente de Papanicolau o frotis cervical solo el 15% se había realizado entre los 20 a 24 años, el 36% a los 25 a 29 años y 49,4% después de los 30 años, los hallazgos fueron positivos para el 2,1%, 4,5% y 3,2% respectivamente. Además, se evidenció que solo el 60% de las personas con pruebas positivas se realizó seguimiento.

En una revisión sistemática realizada por Popalis et al (54) en la que se analizó los métodos de screening Papanicolau y detección de virus de papiloma humano de alto riesgo molecular, se encontró que el 80% de la población entre 20 a 60 años tiene unscrening, mientras que el 11% de las que presentaron una prueba positiva de frotis cervical, se realizó una prueba molecular para detección de VPH de alto riesgo.

En relación con la aplicación de la Colposcopia en el estudio de Xue et al (55) se corroboró que se debe evaluar al 70 % de las mujeres entre 35 y 45 años de edad y al 90 %. Se debe destacar que el 85 % del cáncer cérvico uterino se ha reportado en países en desarrollo y bajos recursos, por lo tanto, se recomienda la colposcopia en países subdesarrollados para screening y manejo adecuado.

Indicar las principales técnicas para identificar las lesiones y los principales genotipos de virus del papiloma

En relación con la identificación de los genotipos del VPH, se corroboró en el estudio de Arbyn et al (59) el uso del PCR-EIA permite determinar hasta 37 subtipos diferentes. Su sensibilidad y especificidad es elevada 89 a 88% respectivamente; sin embargo, solo se emplea con fines investigativos, no se encuentra comercialmente (23).

Otro método con alta sensibilidad y especificidad es el modelo Cervista HPV HR y Cervista HPV 16/18, en el estudio de Mao et al (24) se corroboró que la prueba cervista mediante la degradación enzimática de la nucleasa 5, reduce el sesgo de detección de falsos positivos y permite reconocer los principales genotipos que detecta son

16,18,31,33,35, 39, 45, 51,52, 56, 58, 59, 66 y 68. En contraposición, los métodos en tiempo real, como el Cobas 4800 el cual mediante el uso de la enzima AmpErase, se ha corroborado en el estudio de Guo et al (25) que el método evita el reporte de falsos negativos, entre los subtipos de VPH que detecta se encuentran los de alto riesgo como 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, su sensibilidad y especificidad es del 97,3% y 84,5% respectivamente (25).

En relación con los métodos invitro, empleado con fines investigativos en el estudio de Bonifaz et al (26) se ha corroborado que mediante el uso de primers basados en los genotipos de alto riesgo, su empleo permite reconocer los subtipos de alto riesgo del VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 (26). En el estudio realizado por Bonifaz et al (26), se analizaron 150 muestras con el método RealTime evidenciándose que el 40% y 26% tenía subtipos 16 y 18, concluyendo que el empleo de métodos moleculares permite discriminar mejor los subtipos VPH y su potencial oncológico.

Detallar las opciones terapéuticas disponibles en el manejo del virus del papiloma humano

En relación con el manejo del VPH, en el estudio de Nofal et al (46) en que se trató a 44 personas con vacuna bivalente contra el VPH, las 22 recibieron dosis intramuscular y las otras 22 por vía intralesional, los resultados corroboraron que los pacientes con aplicación intralesional tuvo mejor resolución en comparación de la dosis intramuscular 82% Vs. 63%. En contraposición con los resultados obtenidos, en el estudio de Lei et al (47) en que se evaluó la efectividad de la vacuna tetravalente del VPH, se encontró que, de 1 672 983 mujeres en edad fértil, durante un seguimiento de 11 años, 557 mujeres presentaron cáncer cérvico uterino de las cuales 19 habían recibido vacuna tetravalente y 530 no tenían registro de vacuna anti VPH, se concluyó que la incidencia de cáncer cervicouterino en personas vacunadas vs. no vacunadas fue de 12% Vs. 37%.

Es importante destacar que la incidencia y mortalidad de VPH en cáncer cervicouterino se corroboró en el estudio de Yuan et al (48) el VPH está asociado con cáncer orofaríngea, pene, vaginal y cervicouterino, su morbimortalidad aumenta con la edad, siendo su mortalidad a nivel global de 2,03 por cada 100000 muertes.

En relación al impacto de la inmunoterapia en tratamiento del VPH, en el estudio de Youn et al (49) se evidenció que el tratamiento de Pembrolizumab, durante un seguimiento de 6 meses, se observó que en 46 mujeres con cáncer de cuello uterino presentaron resolución completa de la enfermedad en el 15% de los casos y el 27% respuesta parcial, se concluyó que el manejo con pembrolizuman es seguro y efectivo. Resultados similares

se corroboraron en el estudio de Polterauer et al (50) en que se empleó el imiquimod para tratamiento de lesión endotelial de alto grado por VPH, se distribuyeron 93 pacientes en dos grupos 42 y 51 al primer grupo de inicio imiquimod y al otro placebo, a los 6 meses el grupo con imiquimod el 43% presentó citología VPH negativo más resolución completa a los 6 meses de tratamiento en el 37%, el resto de pacientes completó el tratamiento con resolución quirúrgica.

Datos similares se corroboró en el estudio de Fonseta et al (51) en el que se realizó un ensayo clínico controlado a 90 mujeres con lesión intraepitelial escamosa, se dividieron en dos grupos, al primer grupo se aplicó imiquimod 5% tópicamente observando que en 3 meses que el 61% presentó regresión histológica en comparación del 23% del grupo placebo, él estudió reportó reacciones adversas leves.

Determinar los principales protocolos para prevención para Cáncer cervicouterino por virus del papiloma humano

Los protocolos para la prevención del VPH incluyen medidas higiénicas y realizarse pruebas de detección temprana, en el estudio de Zibaco et al (56), en el que se realizó un estudio de cohorte transversal para evaluar el grado de conocimiento y práctica de las medidas preventivas se encontró que en 406 mujeres se detectó que el 58% no conocía la causa del cáncer cervicouterino, además no contaban con asistencia médica regular y su nivel educativo fue bajo, además el 90% de las madres no aceptaba la vacuna y solo el 8% había vacunado a sus hijas.

En el estudio de Sundström et al (57) se plantean los enfoques a los cuales debe estar dirigida la prevención del cáncer cérvico uterino, se destaca que se debe alcanzar un 90% de vacunación y 70% de examinación al año, además se debe contar con el 80% de las pruebas de detección, se deben realizar campañas de vacunación, actualmente en Latinoamérica solo el 1% está vacunado contra el HPV.

En Francia, según el estudio de Lefevre et al (58), se ha protocolizado incluir dentro de las 11 vacunas obligatorias la vacuna contra el VPH, con esta política Francia ha alcanzado una tasa de inmunización del 19% en personas entre la primera y segunda década de la vida, así Francia ha logrado estar a la par de países como Estados Unidos y Alemania en donde el 40% al 50% de los recursos se dirigen a la prevención del VPH y cáncer cervicouterino. Datos similares se corroboraron en el estudio de Foss et al (59) en el que mediante una revisión sistemática se encontraron que las principales limitantes para acceder a la prevención mediante inmunización contra el HPV fue padres

inmigrantes, aceptación de inicio de vida sexual activa, padres de hijos adolescentes, falta de conocimientos y actitudes sobre la prevención del cáncer cérvico uterino.

Conclusiones

- En la actualidad se disponen de varios métodos de diagnóstico y screening para la detección VPH, se ha evidenciado que cuentan con adecuada sensibilidad y especificidad.
- Es importante implementar los protocolos para la prevención del VPH, y estos deben ser neutrales y socializados adecuadamente, para lograr la inmunización al mayor número de personas de riesgo.
- En relación con los genotipos virales del VPH, se debe priorizar el empleo de métodos para screening de VPH de alto riesgo, serotipo 16 y18, los cuales están relacionados directamente con el cáncer de cuello uterino

Referencias bibliográficas

- 1.-de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV vaccine: Updates and highlights. Acta Cytol 2019;63(2):159–68. <http://dx.doi.org/10.1159/000497617>
- 2.- Schellenbacher C, Roden RBS, Kirnbauer R. Developments in L2-based human papillomavirus (HPV) vaccines. Virus Res. 2017;231:166–75. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.020>
- 3.- Renschmidt C, Walter D, Schmich P, Wetzstein M, Deleré Y, Wichmann O. Knowledge, attitude, and uptake related to human papillomavirus vaccination among young women in Germany recruited via a social media site. Hum Vaccin Immunother 2014;10(9):2527–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4161/21645515.2014.970920>
- 4.- Quang C, Chung AW, Frazer IH, Toh ZQ, Licciardi PV. Single-dose HPV vaccine immunity: is there a role for non-neutralizing antibodies? Trends Immunol . 2022;43(10):815–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2022.07.011>
- 5.- Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, Lewis RM, Crane B, Querec TD, et al. Human Papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: Evaluation of one, two, and three doses. J Infect Dis. 2020;221(6):910–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz555>
- 6.- Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination

recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR MorbMortal Wkly Rep. 2015;64(11):300–4.

7.- Luciani S, Bruni L, Agurto I, Ruiz-Matus C. HPV vaccine implementation and monitoring in Latin America. Salud Publica Mex . 2018;60(6):683–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21149/9090>

8.- Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. Cancer Lett . 2020;471:88–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>

9.- Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, Lewis RM, Crane B, Querec TD, Hsiao A, Aukes L, Timbol J, Weinmann S, Liu G, Steinau M, Unger ER. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against HPV Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses. J Infect Dis. 2020 Mar 2;221(6):910-918. doi: 10.1093/infdis/jiz555.PMID: 31784749.

10.- Naslazi E, Et al. The Differential Risk of Cervical Cancer in HPV-Vaccinated and -Unvaccinated Women: A Mathematical Modeling Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021 May doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1321.

11. Marys B. La vacunación frente al virus del papiloma humano. Adolescencia y vacunas. 2019;63–76.

12.- Yupanqui Galvez J. Conocimiento y aceptación de la vacuna del virus del papiloma humano en padres de familia de una institución educativa privada, Miraflores, 2022. Universidad Privada Norbert Wiener; 2022.

13.- De La Fuente J, Hernandez Aguado JJ, San Martín M, Ramirez Boix P, Cedillo Gómez S, López N. Estimating the epidemiological impact and costeffectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. Hum Vaccin Immunother 2019 15(7– 8):1949–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30698488/>

14.- Salazar Fajardo LJ, Benavides Delgado MR, Boogaard S, Marín Y. Estrategias Latinoamericanas para la vacunación contra el virus del papiloma humano – una revisión temática. Hacia Promoc Salud . 2017;22(2):129–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17151/hpsal.2017.22.2.10>

15.- Carrión Ordóñez JI, Soto Brito Y, Pupo Antúnez M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres del Cantón Cañar, Ecuador. Rev Cubana Med Trop . 2020 72(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375->

16.- Largeron N, Rémy V, Oyee J, San-Martín M, Cortés J, Olmos L. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988708719150>

17.- Peng HH, Huang YT, Cheng ZX, Lee CL, Lin CT. Immunomodulating Therapy by Picibanil-based Imiquimod and Virotherapy for Advanced Uterine Cancer after Laparoscopic Surgery. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2021 Aug 3;10(3):191-194. doi:10.4103/GMIT.GMIT_153_20.

18.- de Aguinaga IAE, Ruiz LP, Ramírez PM. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2020;18(3):215-228

19.- Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm infecc microbiol clin* 2019 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>

20.- Narvaez h, soledad d. Frecuencia y resultados de electrofulguración en el manejo de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado del cervix. *Fcm-unca*; 2019.

21.- Rengifo R, et al. Virus del papiloma humano (VPH): microbiología, relación con el cáncer de pene y características de la vacuna. *Rev. mex. urol*. 2020 Disponible en: <https://doi.org/10.48193/revistamexicanadeurologia.v80i4.536>.

22.- Mayer C, Mahdy H. Abnormal Papanicolaou Smear. 2023 Jan 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809685.

23.- Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al.; Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. Detección de cáncer de cuello uterino: declaración de recomendación del Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. *JAMA*. 2018; 320 (7): 674- 686. doi: 10.1001/jama.2018.10897

24.- Machado EP, Et al. Resultados histopatológicos frente à presença de ASC-US pela citologia de Papanicolaou no rastreio do câncer cervical. *RBAC 2022* Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.202202191>

25.- Ciavattini A, Clemente N, Tsioglou D, Sopracordevole F, Serri M, Delli Carpini G, Papiccio M, Cattani P. Seguimiento en mujeres con diagnóstico de biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado cervical (LSIL): ¿cuánto tiempo debería ser? *Arch Gynecol Obstet*. 2017 abril; 295 (4):997-1003.

26.- Khieu M, Butler SL. High Grade Squamous Intraepithelial Lesion. 2022 Jan 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28613479.

- 27.- Pyo JS, Kang G, Yoon HK, Kim HJ. Diagnostic Test Accuracy Review of Cytology for Squamous Intraepithelial Lesion and Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix. *J Korean Med Sci.* 2019 Jan 2;34(2):e16. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e16. PMID: 30636946; PMCID: PMC6327093.
- 28.- Goillot V, Paté M, Delaitre A, Akladios C, Baldauf JJ, Lecointre L. Recours au test virologique HPV dans la prise en charge des atypies glandulaires en Alsace entre 2014 et 2016 [Use of HPV virologic test for atypical glandular cells in Alsace between 2014 and 2016]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019 Nov;47(11):802-807. French. doi: 10.1016/j.gofs.2019.07.005. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31336187.
- 29.- Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):869-878. doi: 10.1097/AOG.0000000000003761. PMID: 32168211; PMCID: PMC7098444.
- 30.- Voidăzan TS, Uzun CC, Kovacs Z, Rosznayai FF, Turdean SG, Budianu MA. The Hybrid Capture 2 Results in Correlation with the Pap Test, Sexual Behavior, and Characteristics of Romanian Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 21;20(5):3839. doi: 10.3390/ijerph20053839. PMID: 36900850; PMCID: PMC10001103.
- 31.- Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(8):1083–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>
- 32.- Paboriboune P, Phongsavan K, Arounlangsy P, Flaissier B, Aphayarath O, Phimmasone P, et al. Efficacy of careHPV TM human papillomavirus screening versus conventional cytology tests for the detection of precancerous and cancerous cervical lesions among women living with HIV-1 in Lao People's Democratic Republic. *Cancer Med* [Internet]. 2022;11(9):1984–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.4502>
- 33.- Çali A, Aslan R, Çelikk C, Alım A. Fda-approved molecular tests used to define human Papillomavirus (hpv) infections which cause cervix cancer. *Cumhur Med J* [Internet]. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7197/cmj.1187503>
- 34.- Guo M, Shlyakhova N, Khanna A, Tinnirello AA, Schmeler KM, Hwang J, et al. Validation of cobas 4800 HPV assay in SurePath Papanicolaou specimens for cervical

cancer screening. J Am Soc Cytopathol [Internet]. 2021;10(4):399-405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasc.2021.04.002>

35.- Bonifaz Pérez Diego, Rocabado Calizaya Omar. IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS VPH ONCOGÉNICOS MEDIANTE PCR EN TIEMPO REAL CON SONDAS TAQMAN. Rev Cient Cienc Méd 2020 Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332020000200002&lng=es.

36.- Valasoulis G, Michail G, Pouliakis A, Androutsopoulos G, Panayiotides IG, Kyrgiou M, Daponte A, Paraskevaidis E. Effect of Condom Use after CIN Treatment on Cervical HPV Biomarkers Positivity: Prolonged Follow Up Study. Cancers (Basel). 2022 Jul 20;14(14):3530. doi: 10.3390/cancers14143530.

37.- Schostag K, Lynch PT, Leavitt T, Sumer BD, Yang A, Shah A, Emmet TR, Sher DJ, Day AT. Smoking and other patient factors in HPV-mediated oropharynx cancer: A retrospective cohort study. Am J Otolaryngol. 2022 Sep-Oct;43(5):103555. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103555.

38.- Du E, Mazul AL, Farquhar D, Brennan P, Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Weissler MC, Hayes DN, Olshan AF, Zevallos JP. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. Laryngoscope. 2019 Nov;129(11):2506-2513. doi: 10.1002/lary.27807.

39.- Morris BJ, Hankins CA, Banerjee J, Lumbers ER, Mindel A, Klausner JD, Krieger JN. Does Male Circumcision Reduce Women's Risk of Sexually Transmitted Infections, Cervical Cancer, and Associated Conditions? Front Public Health. 2019 Jan 31;7:4. doi: 10.3389/fpubh.2019.00004.

40.- Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, Afsar OZ, LaMontagne DS, Mosina L, Contreras M, Velandia-González M, Pastore R, Gacic-Dobo M, Bloem P. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. Prev Med. 2021 Mar;144:106399. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106399.

41.- Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, Luostarinen T, Eriksson T, Natunen K, Apter D, Baussano I, Harjula K, Hokkanen M, Kuortti M, Palmroth J, Petäjä T, Pukkala E, Rekonen S, Siitari-Mattila M, Surcel HM, Tuomivaara L, Paavonen J, Dillner J, Dubin G, Garnett G. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). Int J Cancer. 2018 Mar 1;142(5):949-958. doi: 10.1002/ijc.31119. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29055031.

- 42.- Vänskä S, Luostarinen T, Baussano I, Apter D, Eriksson T, Natunen K, Nieminen P, Paavonen J, Pimenoff VN, Pukkala E, Söderlund-Strand A, Dubin G, Garnett G, Dillner J, Lehtinen M. Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human Papillomaviruses If a Gender-Neutral Strategy Is Applied. *J Infect Dis.* 2020 Aug 17;222(6):948-956. doi: 10.1093/infdis/jiaa099. PMID: 32161969; PMCID: PMC7430169.
- 43.- Grandahl M, Nevéus T. Barriers towards HPV Vaccinations for Boys and Young Men: A Narrative Review. *Viruses.* 2021 Aug 19;13(8):1644. doi: 10.3390/v13081644.PMID: 34452508; PMCID: PMC8402923.
- 44.- Oshman LD, Davis AM. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *JAMA.* 2020 Feb 4;323(5):468-469. doi: 10.1001/jama.2019.18411. PMID: 31930397.
- 45.- Luciani S, Bruni L, Agurto I, Ruiz-Matus C. HPV vaccine implementation and monitoring in Latin America. *Salud Publica Mex.* 2018 Nov-Dic;60(6):683-692. English.doi: 10.21149/9090. PMID: 30699273.
- 46.- Nofal A, Marei A, Ibrahim AM, Nofal E, Nabil M. Intralesional versus intramuscular bivalent human papillomavirus vaccine in the treatment of recalcitrant common warts. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jan;82(1):94-100. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.070. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31369771.
- 47.- Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338. PMID: 32997908.
- 48.- Yuan MW, Wang HH, Duan RF, Xu KP, Hu SY, Qiao YL, Zhang Y, Zhao F. [Analysis on cancer incidence and mortality attributed to human papillomavirus infection in China, 2016]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2022 May 10;43(5):702-708. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20211010-00777. PMID: 35589576.
- 49.- Youn JW, Hur SY, Woo JW, Kim YM, Lim MC, Park SY, Seo SS, No JH, Kim BG, Lee JK, Shin SJ, Kim K, Chaney MF, Choi YJ, Suh YS, Park JS, Sung YC. Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: interim results of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1653-1660. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30486-1. PMID: 33271094.
- 50.- Polterauer S, Reich O, Widschwendter A, Hadjari L, Bogner G, Reinthaller A, Joura E, Trutnovsky G, Ciresa-Koenig A, Ganhoer-Schimboeck J, Boehm I, Berger

R, Langthaler E, Aberle SW, Heinze G, Gleiss A, Grimm C. Topical imiquimod compared with conization to treat cervical high-grade squamous intraepithelial lesions: Multicenter, randomized controlled trial. *Gynecol Oncol.* 2022 Apr;165(1):23-29. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.01.033. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35177279.

51.- Fonseca BO, Possati-Resende JC, Salcedo MP, Schmeler KM, Accorsi GS, Fregnani JHTG, Antoniazzi M, Pantano NP, Santana IVV, Matsushita GM, Dos Reis R. Topical Imiquimod for the Treatment of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):1043-1053. doi: 10.1097/AOG.0000000000004384. PMID: 33957649; PMCID: PMC8132915.

52.- Deguara M, Calleja N, England K. Cervical cancer and screening: knowledge, awareness and attitudes of women in Malta. *J Prev Med Hyg.* 2021 Jan 14;61(4):E584-E592. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.4.1521. PMID: 33628965; PMCID: PMC7888396.

53.- Saitoh E, Saika K, Morisada T, Aoki D. Status of cervical cancer screening among adolescents and young adults (AYA) in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2022 Mar;27(3):473-480. doi: 10.1007/s10147-021-02100-w. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35015196.

54.- Popalis ML, Ramirez SI, Leach KM, Granzow ME, Stoltzfus KC, Moss JL. Improving cervical cancer screening rates: a scoping review of resources and interventions. *Cancer Causes Control.* 2022 Nov;33(11):1325-1333. doi: 10.1007/s10552-022-01618-2. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35980511; PMCID: PMC10124066.

55.- Xue P, Ng MTA, Qiao Y. The challenges of colposcopy for cervical cancer screening in LMICs and solutions by artificial intelligence. *BMC Med.* 2020 Jun 3;18(1):169. doi: 10.1186/s12916-020-01613-x. PMID: 32493320; PMCID: PMC7271416. 48

56.- Zibako P, Tsikai N, Manyame S, Ginindza TG. Knowledge, attitude and practice towards cervical cancer prevention among mothers of girls aged between 9 and 14 years: a cross sectional survey in Zimbabwe. *BMC Womens Health.* 2021 Dec 20;21(1):426. doi: 10.1186/s12905-021-01575-z. PMID: 34930221; PMCID: PMC8691087.

57.- Sundström K, Elfström KM. Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination? *PLoS Med.* 2020 Jan 28;17(1):e1003035. doi: 10.1371/journal.pmed.1003035. PMID: 31990905; PMCID: PMC6986699.

58.- Lefèvre H, Moro MR, Lachal J. The New HPV Vaccination Policy in France. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1160. doi: 10.1056/NEJMc1801036. PMID: 29562152.

59.- Foss HS, Oldervoll A, Fretheim A, Glenton C, Lewin S. Communication around HPV vaccination for adolescents in low- and middle-income countries: a systematic scoping overview of systematic reviews. Syst Rev. 2019 Aug 1;8(1):190. doi: 10.1186/s13643-019-1100-y. PMID: 31370886; PMCID: PMC6670

Conflicto de intereses:

El autor declara que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

Agradezco a Dios quien ha sido mi guía y mi fortaleza durante esta hermosa etapa de mi vida, A Franklin, mi padre quien desde el cielo me acompañado, cuidado y bendecido a lo largo de toda mi vida. A mis Padres Juan y María, ya que gracias a su ejemplo de superación, amor y sacrificio han formado de mí como buena persona con valores y sentimientos, apoyando de manera incondicional a cumplir mis metas. A mis Abuelos, los cuales siempre confiaron en mí, quienes con su bendición, apoyo, amor y consejos me han llevado por el camino del bien, fomentando en mis deseos de superación.

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.