

DETECCIÓN DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO POR CAPTURA DE HÍBRIDOS 2 EN MUJERES DE LIMA, PERÚ

GUSTAVO SARRIA-BARDALES, JAVIER MANRIQUE-HINOJOSA MARÍA DEL CARMEN NÚÑEZ-TERÁN, ANALÍ MORA-ALFÉREZ, YSIS ROA-MEGGO, PATRICIA JUÁREZ-COELLO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES, LIMA, PERÚ

RESUMEN

OBJETIVO: Se implementó tamizaje local con el objetivo de determinar prevalencia de la infección del virus papiloma humano de alto riesgo a través del método captura de híbridos 2 en mujeres de Lima, durante el período 2012-2013. **MÉTODO:** Investigación transversal. Incluyeron 4 300 mujeres de 30 - 49 años de los centros de salud de Lima Norte y Centro de Perú. Se realizó un co-estudio: la prueba captura de híbridos 2 y citología en base líquida. **RESULTADOS:** La prevalencia de infección de virus papiloma humano de alto riesgo fue 15,5 % (668/4 300). De este grupo la citología en base líquida encontró 12,9 % (86/668) de atipias en células escamosas de significado indeterminado; 14,1 % (94/668) de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y 4,8 % (32/668) de lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Edad (P=0,014) y número de parejas sexuales (P=0,018) se relacionó significativamente con infección del virus papiloma humano de alto riesgo. **CONCLUSIÓN:** La prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo fue acorde a la reportada por estudios nacionales e internacionales. La implementación del co-estudio en el sistema de tamizaje Peruano podría mejorar la atención precoz, disminuyendo los costos y elevando los beneficios sobre los abordajes tradicionales.

PALABRAS CLAVE: Infecciones genitales, virus papiloma humano, captura de híbridos, VPH, mujeres.

SUMMARY

OBJECTIVE: A local screening was implemented with the aim to determine the prevalence of the high risk human papilloma virus infection through the hybrids capture 2 methods in the women from Lima, between 2012 and 2013. **METHOD:** The cross sectional research of 4 300 women between 30 and 49 years of age from the health centers of Lima Norte and Centro of Peru were included. They were co-tested: The hybrid captures 2 tests and the liquid based cytology. **RESULTS:** The prevalence of the high risk human papilloma virus infection was 15 % (668/4 300). Of this group the liquid based cytology found in 12.9 % (86/668) of the atypical squamous cells of undetermined significance; 14.1 % (94/668) of the low grade squamous intraepithelial lesion and 4.8 % (32/668) of the high grade squamous intraepithelial lesion. The age (P=0.014) and number of sexual partners (P=0.018) were related to high risk of the human papilloma virus infection. **CONCLUSION:** The prevalence of the high risk human papilloma virus was consistent with that reported by the national and international studies. The implementation of the co-study in the Peruvian screening system could improve early care, reducing costs and raising benefits over traditional approaches.

KEY WORDS: Genital infections, human virus papilloma, capture of hybrids, HPV, female.

Recibido: 20/08/2021 Revisado:12/12/2021

Acceptado para publicación:10/01/2022

Correspondencia: Dra. María del Carmen Núñez-Terán.

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú.

E-Mail: cnunez1529@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a las estimaciones de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2018 se diagnosticaron 569 847 casos nuevos y ocurrieron 311 365 muertes por cáncer de cuello uterino en regiones como: Asia Central-Sur, África Oriental y América del Sur las cuales cuentan con las mayores tasas de mortalidad ⁽¹⁾. En el Perú, durante el 2018 se registraron 4 103 casos nuevos, lo cual representa el segundo tipo de cáncer en mujeres con mayor incidencia en el país ⁽²⁾.

Existe una relación etiopatogénica entre el desarrollo del cáncer de cuello uterino y la infección de genotipos de alto riesgo de virus papiloma humano (VPH), específicamente los genotipos 16 y 18 causan el 70 % de los casos de cáncer y lesiones precancerosas. Desde los años 80, la introducción de pruebas moleculares para detectar el VPH se distinguió como una medida necesaria para la prevención de cáncer de cuello uterino; sin embargo, los países en desarrollo enfrentan dificultades para implementar este tipo de tecnologías en las actividades de prevención secundaria, situación que se agudiza con el limitado acceso a los tratamientos en estadios avanzados ^(3,4).

La captura de híbridos 2 (CH2) es una prueba de ADN que utiliza la alta especificidad de las sondas de ARN para detectar 13 genotipos de alto riesgo del VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68); es la prueba molecular más antigua de uso rutinario en las actividades de detección temprana. Tiene una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, si una mujer obtiene resultados negativos en la citología y en la prueba de captura de híbridos 2 tiene una probabilidad nula de tener lesiones al menos durante 5 a 7 años ⁽⁵⁾. De acuerdo a algunas experiencias de tamizaje local con CH2, en Dinamarca

(2014), Argentina (2015) y Holanda (2016) se encontraron prevalencias de infección del VPH de alto riesgo de 20,4 %, 12,7 % y 8,5 % en mujeres de 30 años a más ⁽⁶⁻⁸⁾.

En el Perú, se ha utilizado la CH2 en paralelo a la citología convencional, citología en base líquida (CBL) y la inspección visual con ácido acético (IVAA) para el proyecto “Tamizaje y Tratamiento Inmediato de lesiones cérvico uterinas” (TATI), una intervención liderada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Ministerio de Salud en la región San Martín, iniciada en 2001. La prevalencia de infección del VPH de alto riesgo fue 12,6 % en mujeres de 25 a 49 años, el programa enfatizó que la prueba de detección del VPH ofrece mejor perspectiva en la detección temprana al no depender de la habilidad y juicio humano, incluso en los entornos de bajos recursos ⁽⁹⁾.

La OMS sugiere a los países realizar idealmente una transición a las pruebas de detección de VPH como método principal de tamizaje de cáncer de cuello uterino ⁽¹⁰⁾, sin embargo, en la actualidad las únicas estrategias empleadas a nivel nacional son: IVAA y citología convencional, motivo por el cual se realizó la implementación de un tamizaje local que utilizara pruebas de detección de VPH como la de CH2 y para el seguimiento de los casos positivos, se realizó la CBL.

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de la infección de VPH de alto riesgo a través del método Captura de Híbridos 2 en mujeres de Lima, durante el período 2012-2013.

MÉTODO

El estudio incluyó a 4 300 mujeres de 30 a 49 años, que acudieron a la atención para solicitar el examen de citología convencional, como control preventivo anual, en los centros de salud de la Dirección de Redes Integradas de Salud (DIRIS) Lima Norte y Centro durante los años 2012-2013. Las participantes fueron

atendidas por profesionales obstetras capacitados en consejería de prevención de cáncer de cuello uterino y toma de muestras para la prueba de CH2 y CBL. Se excluyeron del estudio a las gestantes, mujeres que recibieron tratamiento por algún tipo de displasia y aquellas que auto reportaron tener lesiones pre-malignas.

INSTRUMENTO

Se recopiló información sobre las variables: edad, inicio de relaciones sexuales y número de parejas sexuales en los últimos 5 años y una ficha de recolección de datos con resultados de las pruebas: CH2 y CBL.

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

Los profesionales obstetras tomaron dos muestras por cada mujer, una para la CBL y la otra para la CH2, en los centros de salud de la DIRIS Lima Norte y Lima Centro. Se designaron 2 centros de salud como base de acopio de las muestras, donde se conservaron a temperatura ambiente. Cada 14 días los representantes del laboratorio Inmunochem® las recolectaron y trasladaron al laboratorio del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del INEN. La entrega de los resultados se realizó en plazo máximo de 15 días, los cuales fueron distribuidos por vía electrónica a los diferentes centros de salud por medio de sus coordinadoras generales, para el tratamiento de las mujeres con resultados positivos a cargo de los médicos especialistas y/o capacitados.

CITOLOGÍA EN BASE LÍQUIDA

Se utilizó la guía “Procedimientos recomendados para *Liqui-PREP Cytology & Special Processing System*”⁽¹¹⁾. La técnica consistió en retirar el exceso de mucosidad del orificio externo del cuello uterino y de los alrededores del exo-cérvix con una torunda. Se introdujo el cepillo realizando un giro de 360° en sentido horario en el exo-cérvix y endo-cérvix, luego se desglosó la cabeza del cepillo y se

colocó en el frasco con la solución conservante *Liqui-PREP Collection Vial*. Las muestras para CBL se conservaron adecuadamente sin observar ninguna alteración celular para la lectura. Según indicaciones del fabricante las muestras pueden ser preservadas entre 10°C a 30°C por un tiempo de 60 días a una temperatura de 10°C a 30 °C⁽¹¹⁾.

CAPTURA DE HÍBRIDOS 2

Se utilizó la guía “Prueba digene HC2 HPV DNA: instrucciones de uso”⁽¹²⁾. Se introdujo entre 1 cm y 1,5 cm en el orificio externo del cuello uterino hasta que las cerdas exteriores del cepillo toquen el exo-cérvix, se giró tres veces por completo en sentido anti horario. Después se desglosó la mitad del cepillo y se colocó en el fondo del tubo de transporte que contenía *Device digene Specimen Transport Medium* (lo cual permite preservar la muestra por 14 días). Posterior a la colección de la muestra cervical, esta se podría preservarse hasta 14 días a una temperatura ambiente.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

DETECCIÓN DEL VPH

El método automatizado permitió procesar 352 muestras por corrida en un período de 3,5 h. El ensayo de hibridación con captura de anticuerpos y amplificación de la señal utilizó la detección por quimioluminiscencia en micro-placa. Las muestras que contenían el ADN diana se hibridaron con una sonda específica de ARN del VPH. A medida que la fosfatasa alcalina unida degradó el sustrato, se emitió una luz que se midió en unidades relativas de luz (*RLU, relative light units*) en un luminómetro. Una determinación de RLU igual o superior al valor de corte indicó la presencia de secuencias de ADN del VPH en la muestra. Una determinación de RLU inferior al valor de corte indicó la ausencia de las secuencias específicas de ADN del VPH analizadas o la presencia de niveles de ADN del VPH inferiores al límite de

detección del ensayo ⁽³⁾. La prueba CH2 tiene una sensibilidad y especificidad de 97,5 % y 84,3 % respectivamente.

Dentro de la valoración del puntaje de fluorimetría, se consideró el parámetro definido por la prueba; menos de 1 y cercano a 1 RLU/CO como “zona gris”, las muestras con esos valores fueron repetidas desde el ADN extraído.

Solo las muestras de CH2 con resultados positivos se procesaron para la prueba de CBL en el Laboratorio de Citopatología del INEN. El cito-patólogo clasificó los hallazgos de acuerdo a la nomenclatura Bethesda.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó el programa SPSS versión 21, se realizó un análisis univariado que presentó frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central para variables cuantitativas. El análisis bivariado se realizó por medio de la prueba de Chi cuadrado para observar la distribución de las variables: edad, inicio de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales según la variable de infección de VPH de alto riesgo.

ASPECTOS ÉTICOS

Se administró y obtuvo el consentimiento informado de las participantes del estudio. Se contó con la aprobación del Comité de Ética del INEN.

RESULTADOS

Las características generales que presentaron las 4 300 mujeres incluidas en el estudio, indican que la edad promedio fue 37,2 años con un rango de 30 a 49 años, el inicio de relaciones sexuales se dio a los 18,7 años con un rango de 9 a 40 años, es relevante precisar que el 67,4 % empezó su vida sexual durante la adolescencia, incluso el 7,6 % la inició antes de los 15 años. La media

de parejas sexuales fue 2,1, solo el 2,3 % reportó tener de 6 a más parejas durante su vida sexual activa (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características generales de las participantes

Características	N	%
Edad (x) DE		
Rango	37,2 ± 4,6	[30-49]
▪ 30-35	1 729	40,2
▪ 36-40	1 431	33,3
▪ 41-45	1 036	24,1
▪ ≥ 46	104	2,4
Inicio de relaciones sexuales (x) DE		
Rango	18,7 ± 3,7	[9-40]
▪ ≤ 14	296	7,6
▪ 15-19	2 316	59,8
▪ 20-25	1 055	27,2
▪ ≥ 26	205	5,3
Número de parejas sexuales (x) DE		
Rango	2,1 ± 2	[1-70]
▪ 1-2	2 911	74,5
▪ 3-5	907	23,2
▪ ≥ 6	91	2,3

DE: desviación estándar

En relación con los resultados de la prueba de CH2, la prevalencia del VPH de alto riesgo fue de 15,5 %. De acuerdo a los resultados de la CBL del grupo de mujeres con VPH de alto riesgo, se calificó al 9,1 % de muestras como inadecuadas para el examen, el 58,7 % presentó resultados negativos de alteraciones citológicas; en el 12,9 % se identificó células escamosas de significado indeterminado (ASC-US); en el 14,1 %, lesiones escamosas intra-epiteliales de bajo grado (LEIBG); en el 4,8 %, lesiones escamosas intra-epiteliales de alto

grado (LEIAG), y en el 0,1 % , cáncer; según clasificación Bethesda (Cuadro 2).

Cuadro 2. Resultados de la prueba Captura de Híbridos 2 y Citología en base líquida

DNA Viral	N	%
▪ Negativo (RLU-PC <1)	3 632	84,5
▪ Positivo (RLU-PC >1)	668	15,5
Citología en base líquida		
▪ Muestra inadecuada	61	9,1
▪ Negativo	392	58,7
▪ ASCUS	86	12,9
▪ ASCH	1	0,1
▪ LEIBG	94	14,1
▪ LEIAG	32	4,8
▪ AGC	1	0,1
▪ Cáncer	1	0,1

RLU-PC: unidades relativas de luz en comparación con 1 pg / mL de muestras de control positivo

ASCH: Célula escamosa atípica no puede excluirse una lesión de alto grado

LEIBG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

LEIAG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

AGC: Célula glandular atípica

En relación con las características estudiadas, se encontró que el inicio de las relaciones sexuales (≤ 17 años y ≥ 18 años) no presentaron significancia estadística. Sin embargo, la edad de la mujer ($P = 0,014$) y el número de parejas sexuales ($P = 0,018$) sí se relacionaron con el resultado negativo y positivo para el VPH de alto riesgo, estas variables presentaron significancia estadística. En las mujeres de 30 a 39 años se halló mayor proporción de casos de VPH de alto riesgo en comparación de aquellas de 40 años a más (71,3 % vs. 28,7 %), asimismo, en las mujeres que reportaron tener de 3 a más parejas sexuales se identificó mayor proporción de casos de VPH de alto riesgo en relación con las que indicaron tener 1 a 2 parejas sexuales (68,8 % vs. 31,2 %) (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

La implementación de un tamizaje local en mujeres de 30 a 49 años en Lima Norte y Centro, identificó la prevalencia de 15,5 % de VPH de alto riesgo, valor superior al 12,6 % encontrado en el único estudio nacional previo que utilizó

Cuadro 3. Resultados de la prueba Captura de Híbridos según características

DNA Viral	Negativo (RLU-PC < 1)		Positivo (RLU-PC >1)		P
Características					
Edad					
30-39 años	2 412	66,4 %	476	71,3 %	0,014
≥ 40 años	1 220	33,5 %	192	28,7 %	
Inicio de relaciones sexuales					
≤ 17 años	1 433	40,1 %	118	38,9 %	0,680
≥ 18 años	2 136	59,8 %	185	61,1 %	
Número de parejas sexuales					
1- 2 parejas	2 699	74,9 %	96	31,2 %	0,018
≥ 3 parejas	902	25,0 %	212	68,8 %	

RLU-PC: unidades relativas de luz en comparación con 1 pg / mL de muestras de control positivo

P: Prueba de Chi cuadrado

CH2⁽⁹⁾. En Latinoamérica, las investigaciones que emplearon esta prueba molecular hallaron prevalencias acordes a la encontrada, se obtuvo 13,2 % en Venezuela⁽¹³⁾, 16,4 % en Brasil⁽¹⁴⁾ y 12,7 % en Argentina⁽⁷⁾; sin embargo, un estudio en México reportó una proporción de 37,2 %, el cual se realizó en un grupo de embarazadas y concluyó que la prevalencia del VPH de alto riesgo es mayor en este grupo a comparación de las mujeres no gestantes⁽¹⁵⁾.

La prueba de la CBL realizada en las mujeres con resultados positivos de CH², identificó 14,1 % de LIEBG y 4,8 % de LIEAG, a diferencia del antecedente nacional en donde se observó 28 % de LIEBG y 19,3 % de LIEAG⁽⁹⁾, sin embargo, esta investigación fue desarrollada en 2007 en la ciudad de San Martín, que se caracteriza por tener una alta proporción de casos de cáncer de cuello uterino⁽¹⁶⁾. En algunos estudios Latinoamericanos se encontraron valores distintos, es así que se reportó 57,5 % de LIEBG y 5 % de LIEAG en Venezuela⁽¹³⁾, 7,9 % de LIEBG y 4,3 % de LIEAG en Brasil⁽¹⁴⁾. De igual manera otras investigaciones internacionales evidenciaron proporciones mayores; en Luxemburgo se halló 33 % de LIEBG y 6,8 % de LIEAG⁽¹⁷⁾, en China, 25,8 de LIEBG y 4 % de LIEAG⁽¹⁸⁾; en el Congo 36,6 % de LIEBG y 40 % de LIEAG⁽¹⁹⁾, a excepción de un estudio en Tailandia que presentó valores similares a los encontrados en el presente estudio (16,1 % de LIEBG, 2,9 % de LIEAG)⁽²⁰⁾. Las diferencias entre los resultados probablemente estuvieron influenciadas por los criterios de inclusión de algunas investigaciones que enrolaron a mujeres con sintomatología de afecciones ginecológicas^(18,19).

La CBL es una alternativa para disminuir los factores que afectan la calidad de la muestra en la citología convencional, entre ellos: los elementos perturbadores (procesos inflamatorios, moco cervical, sangre) y una deficiente técnica de fijación, que limitan la lectura citológica⁽²¹⁾. Se ha demostrado que la CBL obtiene menor

número de frotis insatisfactorios y mayor tasa de detección para neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1 y NIC 2)⁽²²⁾.

Las características en relación al resultado de la infección del VPH de alto riesgo que presentaron significancia estadística fueron la edad de la mujer ($P=0,014$) y el número de parejas sexuales ($P=0,018$). De acuerdo a la literatura internacional, las mujeres más jóvenes y el mayor número de parejas sexuales, son considerados factores asociados a la infección en contextos como Tanzania⁽²³⁾, México⁽²⁴⁾, Paraguay⁽²⁵⁾, China⁽²⁶⁾, Rumania⁽²⁷⁾, Italia⁽²⁸⁾ donde estas investigaciones describen una disminución de la prevalencia del VPH alto riesgo conforme aumenta la edad, aunque también señalan un segundo pico menor en edades alrededor de la menopausia. Por otro lado, se relaciona la edad temprana con mayores comportamientos sexuales de riesgo como el tener mayor número de parejas sexuales que incrementan la probabilidad de infección.

La aplicación de las pruebas CH² y CBL (co-estudio), buscó no perder la oportunidad de realizar la CBL en pacientes con resultados positivos de CH². El co-estudio es recomendado en las mujeres mayores de 30 años por el *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, debido a que cuenta con mayor sensibilidad para la detección de LIEAG y cáncer, además si los resultados son negativos las pacientes tienen un intervalo de hasta 5 años para solicitar un nuevo co-estudio⁽⁵⁾. Se estima que la implementación de esta intervención puede representar la disminución del costo anual de la estrategia de detección que asume el sistema de salud, en comparación a realizar sólo el examen de Papanicolaou convencional⁽²⁹⁾, sin embargo, existe el desafío de lograr que el personal de salud cumpla con indicar el plazo recomendado para un nuevo co-estudio⁽³⁰⁾.

Los resultados del co-estudio fueron comunicados a los coordinadores por vía

electrónica, los cuales son susceptibles de ser enviados utilizando la Telemedicina, esto constituye una ventana de oportunidades para mejorar la adherencia y el seguimiento de las pacientes intervenidas. Otro valor agregado de la intervención potencialmente, sería identificar a la mayoría de mujeres que podrán prescindir de un nuevo tamizaje durante 5 o más años, liberando la gran demanda de servicios de salud.

Los autores recomiendan la inclusión del co-estudio en los programas peruanos de tamizaje a fin de optimizar la inversión y mejorar los resultados. La dinámica del proceso de esta investigación, insertada en el sistema de salud peruano, demostró la factibilidad de la misma, con la sensibilidad esperada permitiendo el diagnóstico oportuno, herramienta esencial para la intervención definitiva de las pacientes afectadas.

Se concluye que la prevalencia de VPH de alto riesgo a través del método Captura de Híbridos 2 en mujeres de Lima es acorde a la reportada por antecedentes nacionales e internacionales. Con los resultados obtenidos en esta investigación, se considera que la implementación del co-estudio en el sistema de tamizaje peruano podría mejorar la atención precoz en comparación a los abordajes tradicionales, por lo que se requieren mayores estudios que evalúen su costo-efectividad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero a la empresa Qiagen mediante su representada en el Perú Inmunochem y a las obstetras del Ministerio de Salud que participaron en la toma de muestra para el estudio.

REFERENCIAS

1. WHO/International Agency for Research on Cancer Cervix Uteri Source: Globocan 2018. [Internet]. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
2. WHO/International Agency for Research on Cancer Peru Source: Globocan 2018. [Internet]. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
3. WHO/Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cérvico-uterino 2009. [Internet]. Disponible en: URL: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
4. Tota J, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan M, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med.* 2017;98:5-14.
5. OPS. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cérvico-uterino. Manual para gerentes de programas de salud. 2016. [Internet]. Disponible en: URL: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31223>
6. ACOG. Clinical Cervical Cancer Screening (Update) [Internet]. Disponible en: URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2018/08/cervical-cancer-screening-update>
7. Fornari D, Rebolj M, Bjerregard B, Lidang D, Christensen I, Høgdalland E, et al. Hybrid Capture 2 and Cobas human papillomavirus assays perform similarly on SurePath samples from women with abnormalities. *Cytopathology.* 2016;27(4):249-260.
8. Arrossi S, Thouyaret L, Laudi R, Marín O, Ramirez J, Paolino M, et al. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1709-1718.
9. Huijsmans C, Geurts-Giele W, Leeijen C, Hazenberg H, van Beek J, de Wild C, et al. HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, Cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer.* 2016;16(1):922.
10. Almonte M, Ferreccio C, Winkler J, Cuzick J, Tsu V, Robles S, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer.* 2007;121(4):796-802.
11. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Disponible en: URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
12. Liqui-PREP. Procedimientos recomendados para Liqui-PREP Cytology & Special Processing System. [Internet]. Disponible en: URL: <https://liquipreagents.com/wp-content/uploads/2018/02/QF-720-101-050916-Universal-Package-Insert.pdf>

13. Qiagen Prueba digene® HC2 HPV DNA: Instrucciones de uso. Germantown: Qiagen. [Internet]. Disponible en URL: <https://www.qiagen.com/uz/resources/download.aspx?id=6396d4fd-c301-4fea-b5b1-01924735d980&lang=es-ES>
14. Núñez-Troconis J, Delgado M, González J, Mindiola R, Velásquez J, Conde B, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in a Venezuelan urban area. *Invest. clin.* 2009;50(2):203-212.
15. Utagawa M, Pereira S, Longatto A, Martins C, Aguiar L, Pittoli J, et al. Citología de base líquida asociada á captura de híbridos para DNA-HPV pode otimizar a qualidade diagnóstica do método de Papanicolaou? *Rev Ins Adolfo Lutz.* 2004;63(1):100-103.
16. Hernández-Girón C, Smith J, Lorincz A, Arreola E, Lazcano E, Hernández-Ávila M, et al. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. *Salud Pública Méx.* 2005;47(6):423-429.
17. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. [Internet]. Disponible en: URL: https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/asis/asis_2020.pdf
18. Latsuzbaia A, Hebette G, Fischer M, Arbyn M, Weyers S, Vielh P, et al. Introduction of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Luxembourg. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(5):384-390.
19. Xue-Lian Z, Shang-Ying H, Qian L, Don L, Rui-Mei F, Ross H, et al. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(4):e30
20. Anicet L, Qmichou Z, Mouallif M, Attaleb M, El Mzibri M, Hilali L, et al. Human papillomavirus genotypes distribution by cervical cytologic status among women attending the General Hospital of Loandjili, Pointe-Noire, Southwest Congo (Brazzaville). *J Med Virol.* 2015;87(10):1769-1776.
21. Siriaunkgul S, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Suprasert P, Kasatpibal N, et al. Population-based cervical cancer screening using high risk HPV DNA test and liquid-based cytology in northern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6837-6842.
22. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Radberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program. *Cancer.* 2007;111(5):285-291.
23. Ito K, Kimura R, Konishi H, Ozawa N, Yaegashi N, Ohashi Y, et al. A comparison of liquid-based and conventional cytology using data for cervical cancer screening from the Japan Cancer Society. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(2):138-144.
24. Mchome B, Kjaer S, Manongi R, Swai P, Waldstroem M, Iftner T, et al. HPV types, cervical high-grade lesions and risk factors for oncogenic human papillomavirus infection among 3 416 Tanzanian women. *Sex Transm Infect.* 2021;97(1):56-62.
25. 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.
26. Kasamatsu E, Rodríguez M, Soilan AM, Ortega M, Mongelo's 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.
27. Quan-fu M, Yu-lin G, Han G, Bin Y, Xuan D, Meng X, et al. Prevalence and determinants of high-risk HPV infection among 11 549 women from an opportunistic screening in Hubei Province. *Curr Med Sci.* 2019;39(4):622-630.
28. Huică I, Iancu I, Botezatu A, Pleșa A, Socolov D, Telesman S, et al. Factors associated with persistence of HPV genital infection in a small cohort of Romanian women. *Acta Clin Croat.* 2019;58:410-416.
29. Martora F, Della M, Grimaldi E, Franci C, Folliero V, Petrillo A, et al. Seven years prevalence and distribution of high and low risk HPV genotypes in women living in the metropolitan area of Naples. *Cancer Epidemiol.* 2019;3:101625.
30. Petry K, Barth C, Wasem J, Neumann A. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual Papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:132-139.
31. Roland K, Benard V, Greek A, Hawkins N, Manninen D, Saraiya M. Primary care provider practices and beliefs related to cervical cancer screening with the HPV test in Federally Qualified Health Centers. *Prev Med.* 2013;7(5):419-425.