

Examen de detección de virus papiloma humano en el tamizaje de cáncer cervicouterino en un Servicio de Salud de Santiago, Chile

SOLANA TERRAZAS¹, CAROLINA IBÁÑEZ¹, MARCELA LAGOS², HELENA POGGI^{2a}, JORGE BRAÑES³, MARÍA ISABEL BARRIGA³, JAIME CARTAGENA³, FELIPE NÚÑEZ³, FRANCISCA GONZÁLEZ^{1b}, PAZ COOK^{1c}, VANESSA VAN DE WYNGARD¹, CATTERINA FERRECCIO^{1,4}

Human papillomavirus testing in cervical cancer screening at a public health service of Santiago, Chile

Background: Molecular techniques for human papillomavirus (HPV) detection have a good performance as screening tests and could be included in cervical cancer early detection programs. We conducted a population-based trial comparing HPV detection and Papanicolaou as primary screening tests, in a public health service in Santiago, Chile. **Aim:** To describe the experience of implementing this new molecular test and present the main results of the study. **Material and Methods:** Women aged 25 to 64 enrolled in three public health centers were invited to participate. In all women, samples were collected for Papanicolaou and HPV DNA testing, and naked-eye visual inspection of the cervix with acetic acid was performed. Women with any positive screening test were referred to the local area hospital for diagnostic confirmation with colposcopy and biopsy of suspicious lesions. **Results:** Screening results were obtained for 8265 women, of whom 931 (11.3%) were positive to any test. The prevalence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse (CIN2+) was 1.1%; nine women had invasive cervical cancer. Sensitivities for the detection of CIN2+ were 22.1% (95% confidence interval (CI) 16.4-29.2) for Papanicolaou and 92.7% (95% CI 84.4-96.8) for HPV testing; specificities were 98.9% (95% CI 98.7-99.0) and 92.0% (95% CI 91.4-92.6) respectively. **Conclusion:** This experience showed that the implementation of a molecular test for cervical cancer screening is not a major challenge in Chile: it was well accepted by both the health team and the participants, and it may improve the effectiveness of the screening program.

(Rev Med Chile 2015; 143: 56-62)

Key words: Chile; DNA probes, HPV; Papanicolaou test; Uterine cervical neoplasms.

¹Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Laboratorios Clínicos, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Ginecología y Obstetricia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Advanced Center for Chronic Diseases CONICYT/FONDAP/15130011.

^aBioquímico.

^bEstadístico.

^cEnfermera Matrona.

Fuente de apoyo financiero Fondecyt n° 1090597.

Recibido el 28 de febrero de 2014, aceptado el 22 de noviembre de 2014.

Correspondencia a:

Dra. Catterina Ferreccio
Departamento de Salud Pública,
Escuela/Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica
de Chile.

Marcoleta 434, Santiago
8330073, Chile.

Teléfono (2) 2354 3038.
cferrec@med.puc.cl

El descubrimiento del virus papiloma humano (VPH) como causa necesaria del cáncer cervicouterino (CaCu)¹ ha llevado al desarrollo de técnicas moleculares eficaces para la detección de lesiones precancerosas en base a

la identificación del ADN de VPH de alto riesgo oncogénico. Estas técnicas pueden mejorar significativamente la efectividad de los programas de prevención de CaCu, pues permiten aumentar el intervalo entre tamizajes y disminuir las muertes

por este cáncer en hasta 50%². En Chile desde 1987 existe el Programa Nacional de Prevención de CaCu, basado en la realización de un Papanicolaou cada tres años. Entre 2009 y 2010 se realizó un estudio de comparación entre Papanicolaou y detección de VPH como exámenes de tamizaje primario, en un sistema de salud de Santiago³. Este manuscrito describe la experiencia de implementación de este nuevo examen y transcribe los principales resultados del estudio.

Pacientes y Método

Población

Mujeres entre 25 y 64 años de edad beneficiarias de tres centros de atención primaria de Puente Alto, Santiago (Alejandro del Río, Cardenal Raúl Silva Henríquez y Padre Manuel Villaseca). En julio de 2009 se inició la difusión del estudio, informando a los usuarios de estos centros sobre la infección por VPH y los métodos de prevención de CaCu. Todas las mujeres que acudieron a realizarse un Papanicolaou fueron invitadas a participar en el estudio, hasta completar una muestra predeterminada de 8.500 mujeres.

Capacitación

El equipo del estudio fue capacitado mediante un seminario de ocho horas sobre CaCu y un taller de manejo de situaciones críticas; además se realizaron reuniones informativas y motivacionales para el personal de cada centro de salud. Las matronas recibieron una capacitación teórica-práctica en inspección visual con ácido acético (IVA), en base a los métodos recomendados por la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (IARC)⁴. La bioquímica encargada de la realización del examen de VPH asistió a un entrenamiento dictado por el fabricante del ensayo molecular.

Tamizaje

En el centro de salud las mujeres fueron recibidas por una técnico en enfermería quien explicó el estudio, obtuvo consentimiento informado y aplicó una encuesta sociodemográfica. Luego fueron atendidas por una matrona quien recolectó las muestras para los exámenes de tamizaje en un orden establecido: primero Papanicolaou y después el examen de VPH.

Papanicolaou: Se siguieron las normas del programa nacional, utilizando una espátula de Ayre (exocérvix) y una tórula de algodón (endocérvix). Las muestras se analizaron en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Sótero del Río. Se consideró "Papanicolaou positivo" toda muestra con resultado "células escamosas atípicas de significado indeterminado" (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*, ASCUS) o peor; los Papanicolaou inadecuados que no fueron repetidos se consideraron negativos.

Examen de VPH: Se introdujo un cepillo (*cytobrush*) en el orificio cervical rotándolo 360°, el que luego se depositó en un tubo con 1 ml de medio de transporte y se refrigeró entre 4 y 8°C hasta su envío semanal. El análisis se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular de la Pontificia Universidad Católica de Chile, donde se habilitó un espacio climatizado de 6 m², incubadora y congelador. El método usado de captura de híbridos (Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA test, Qiagen, Gaithersburg, MD) detecta un conjunto de 13 VPH de alto riesgo⁵, estimando la cantidad de ADN viral de manera cualitativa en RLU (*relative light units*), considerándose "prueba positiva" el valor 1 RLU o mayor.

Después de obtener las muestras para tamizaje, la matrona realizó una IVA, consistente en la observación del cérvix un minuto después de la aplicación de ácido acético 3-5% con un hisopo de algodón⁴. Se consideró "IVA positiva" la visualización de manchas blancas densas y definidas en o cerca de la unión escamo-columnar en la zona de transformación o cerca del orificio cervical externo cuando ésta no se visualizaba.

Confirmación diagnóstica

Se realizó mediante colposcopia y biopsia dirigida de toda lesión sospechosa. Las mujeres con cualquier examen de tamizaje positivo fueron contactadas telefónicamente por los investigadores para realizar una consejería y citar a colposcopia; cuando no se logró contacto telefónico, la técnico en enfermería del equipo realizó visitas domiciliarias. Las mujeres con IVA positiva fueron derivadas inmediatamente por la matrona del centro de salud. También se derivó un grupo control conformado por una muestra de mujeres con Papanicolaou y examen de VPH negativos y que tuviesen ya sea una IVA positiva o indeterminada o factores de riesgo para CaCu (edad mayor

de 35 años, fumadora o más de una pareja sexual en la vida).

Se estimó que un alto número de mujeres requerirían confirmación diagnóstica, por lo que se habilitó un policlínico de colposcopia exclusivo para el estudio en el Hospital Dr. Sótero del Río, donde las mujeres fueron recibidas por la técnico en enfermería del estudio y luego atendidas por gineco-oncólogos. Las biopsias se analizaron en la Unidad de Anatomía Patológica del hospital.

Registro y análisis de datos

Se generaron carnés de atención para apoyar la entrega de indicaciones a las participantes, formularios para realizar el seguimiento de las mujeres hasta que completaran su participación, y planillas para estandarizar el registro de resultados de IVA y colposcopia. Se creó una base de datos central que incluía los resultados desde el enrolamiento de la mujer hasta la biopsia. Los análisis se realizaron con SPSS 18.0.0 y SAS 9.1.

La información sensible de las participantes sólo fue manejada por el equipo central. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile y del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Resultados

Entre agosto de 2009 y junio de 2010, se contactaron 8.364 mujeres elegibles, de las cuales 8.309 (99,3%) aceptaron participar, obteniéndose resultados completos de tamizaje para 8.265 (98,8%) (Figura 1).

El promedio de edad fue $42,2 \pm 10,3$ años y el promedio de hijos fue $2,3 \pm 1,3$; la mayoría tenía entre 9 y 12 años de escolaridad, vivía con pareja estable, había tenido dos a tres parejas sexuales en la vida y no era fumadora actual (Tabla 1).

En total, 931 (11,3%) mujeres tuvieron algún examen de tamizaje positivo: sólo VPH 9,6%, sólo Papanicolaou 0,6%, ambos 1,1%. Estas mujeres, en comparación con las que tuvieron ambos exámenes de tamizaje negativos, eran más jóvenes, tenían más años de educación, tenían menos hijos, y con mayor frecuencia eran fumadoras, no tenían pareja estable, habían tenido su primera relación sexual más joven, habían tenido más de una pareja sexual en su vida, nunca se habían hecho un Papanicolaou y usaban con mayor frecuencia

preservativo (Tabla 2). En el modelo multivariado, los factores asociados para tener la prueba de VPH positiva fue edad menor a 30 años, no tener pareja estable, ser fumadora, tener más de 1 pareja sexual en la vida y el uso de preservativo.

Del total de mujeres con tamizaje positivo, 878 (94,3%) asistieron a colposcopia; aquellas que no asistieron no se diferenciaron de las asistentes en cuanto a características socio-demográficas (datos no se muestran) ni positividad a VPH (94,3% vs 94,9%, $p = 0,866$) o a Papanicolaou (11,3% vs 15,1%, $p = 0,458$). La colposcopia fue positiva en 315 (35,9%) mujeres de este grupo y en 91 (28,9%) de ellas se diagnosticaron lesiones NIE2+, lo que representa una prevalencia de 1,1% en el total de mujeres tamizadas. Al incluir el grupo control, en total se identificaron 96 mujeres con neoplasia intraepitelial grado 2 o peor (NIE2+): el examen de VPH detectó 91 (94,8%), el Papanicolaou 33 (34,4%) y 5 (5,2%) pertenecían al grupo control, todas del subgrupo de IVA positiva. De las 9 mujeres con cáncer invasor, el VPH fue positivo en 8, el Papanicolaou en 6 y una fue negativa para ambos exámenes, detectándose mediante la IVA (Figura 1).

La sensibilidad ajustada por sesgo de verificación (método de cálculo detallado en artículo previo³) para la detección de lesiones NIE2+ fue de 22,1% (IC95% 16,4-29,2) para Papanicolaou y 92,7% (84,4-96,8) para el examen de VPH; las especificidades correspondientes fueron 98,9% (98,7-99,0) y 92,0% (91,4-92,6), respectivamente.

Experiencia con el examen de VPH

La mayoría de las mujeres aceptó realizarse el examen de VPH y, si resultaba positivo, la mayoría aceptó concurrir para seguimiento: 94,1% de las participantes que sólo tuvieron el examen de VPH positivo asistieron a colposcopia, siendo similar a las que sólo tuvieron el Papanicolaou positivo (93,8%). Aunque no se buscó de forma dirigida información sobre el impacto de un resultado VPH positivo, se observó que lo que preocupaba a la mayoría de las mujeres era cómo habían adquirido la infección y cómo comunicarle este resultado a su pareja. En cuanto al equipo de salud, todas las matronas invitadas aceptaron participar en el estudio y capacitarse en la técnica de toma de muestra de VPH y en IVA, logrando incorporarlas a sus procedimientos habituales y manteniéndose comprometidas con el estudio hasta su finalización;

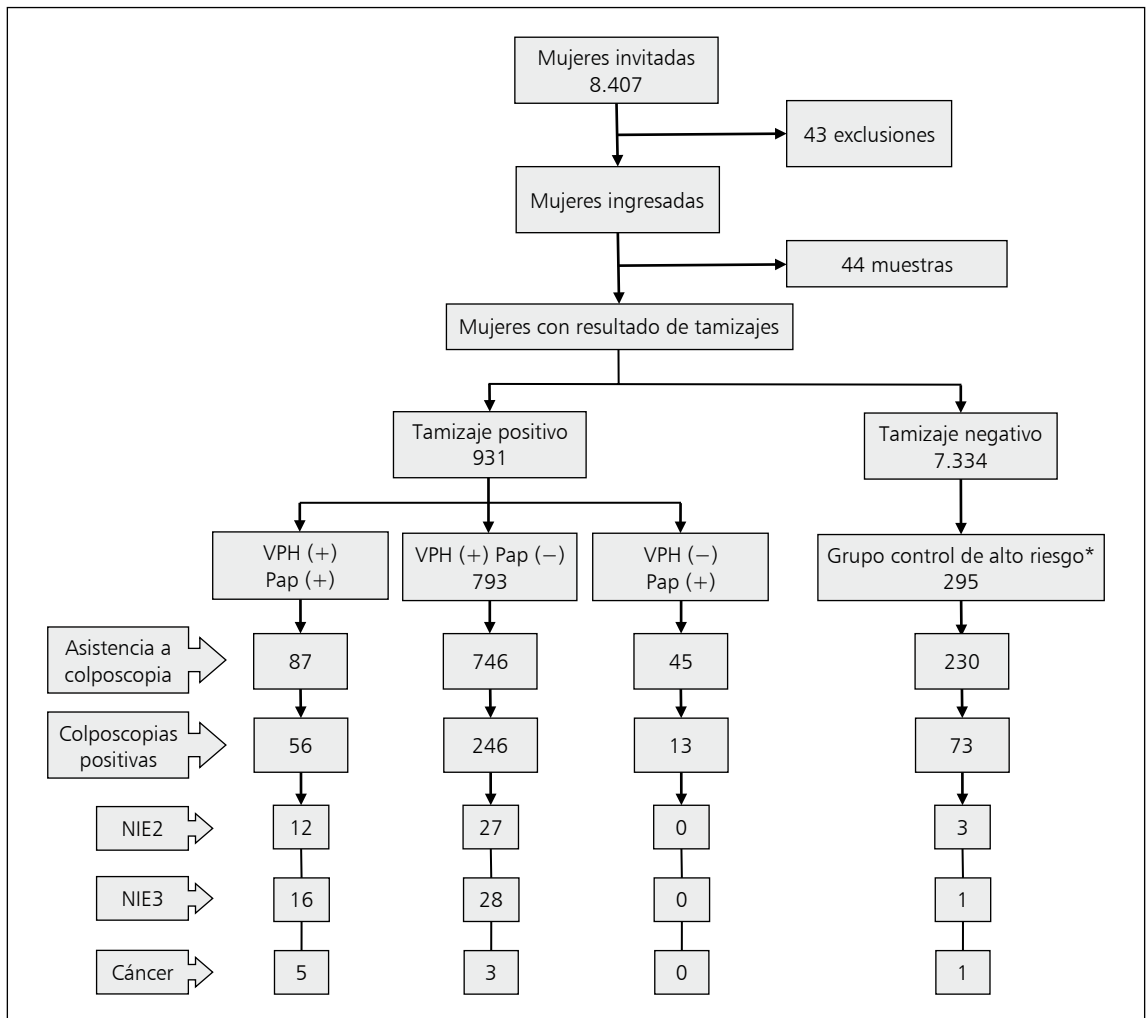


Figura 1. Enrolamiento y resultados de tamizaje, colposcopia e histología. *Incluye 227 mujeres con IVA positiva o indeterminada y 68 mujeres con IVA negativa pero con factores de riesgo de CaCu (edad mayor de 35 años, fumadoras o más de una pareja sexual en la vida).

por otro lado, el estudio significó un aumento del número habitual de colposcopias realizadas por los gineco-oncólogos del hospital, lo que no podría haber sido manejado sin los recursos adicionales del estudio. Con respecto a la implementación del examen de VPH, los requerimientos técnicos son los habituales para un laboratorio de biología molecular de rutina.

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo principal evaluar el desempeño de un nuevo examen de

tamizaje para la prevención del CaCu en Chile, lo cual también incluye su aceptación por parte de la comunidad y de los profesionales de la salud involucrados. La implementación de este innovador examen fue bien aceptada por el equipo de salud dentro de sus actividades habituales y también fue ampliamente aceptada entre las mujeres que acudieron al centro de salud.

El desempeño del Papanicolaou ha mostrado gran variabilidad entre distintos estudios, reportándose una sensibilidad para NIE2+ de 30-60% en países Latinoamericanos^{6,7} y de 19-78% en Europa y Norteamérica⁸; la sensibilidad

Tabla 1. Características socio-demográficas de las 8.265 mujeres tamizadas con examen de VPH y Papanicolaou

Característica	Categoría	n	(%)
Edad (años)	< 25	185	(2,2)
	25-34	1.875	(22,7)
	35-44	2.614	(31,6)
	45-54	2.578	(31,2)
	55-64	999	(12,1)
	> 64	14	(0,2)
Estado civil	Soltera	1.489	(18,1)
	Casada/conviviente	5.744	(69,9)
	Separada/anulada	777	(9,5)
	Viuda	210	(2,6)
Escolaridad (años)	0	50	(0,6)
	1-8	2.096	(25,5)
	9-12	4.849	(59,0)
	> 12	1.221	(14,9)
Fumadora actual	Sí	3.385	(41,0)
n parejas sexuales	1	2.945	(36,1)
	2-3	3.688	(45,2)
	4-10	1.387	(17,0)
	> 10	131	(1,6)
Papanicolaou previo	Nunca	500	(6,1)
Edad 1ª relación sexual (años)	Media ± DE	18,7 ± 3,9	
Uso de condón	Nunca	6.501	(78,8)

en nuestro estudio (22%) está dentro de los más bajos reportados internacionalmente. La baja tasa de detección del Papanicolaou concuerda con el reporte que del total de casos de CaCu diagnosticados el 2011 en 27 de los 29 Servicios de Salud de Chile, 30% correspondieron a mujeres que tenían un Papanicolaou anterior vigente⁹. El desempeño del Papanicolaou depende de una serie de factores¹⁰, entre los que se encuentra la calidad de toma de muestra; en este estudio, sólo 3,7% de las muestras fueron inadecuadas, indicando que, en Chile, la baja sensibilidad del Papanicolaou no estaría relacionada con este punto. Otro factor del desempeño es la interpretación del frotis. El Programa Nacional de CaCu incluye un control de calidad de citología, que consiste en evaluar la concordancia entre los resultados de Papanicolaou

obtenidos en los laboratorios de la red pública y los de un laboratorio de referencia, observándose una buena concordancia¹¹; sin embargo, esta concordancia no informa sobre la sensibilidad del Papanicolaou, puesto que no se compara contra una técnica confirmatoria.

La baja sensibilidad del Papanicolaou ha generado la necesidad de innovar en estrategias de prevención del CaCu¹². La sensibilidad considerablemente mayor del examen de VPH ha llevado a la recomendación de que los programas basados en citología incorporen este examen para mejorar su eficacia^{13,14}. En nuestro estudio, el Papanicolaou no identificó lesiones adicionales a las detectadas por el examen de VPH y la sensibilidad del examen de VPH (93%) fue cuatro veces mayor a la del Papanicolaou, siendo similar a la reportada en estudios de Europa y Norteamérica¹³.

El Programa Nacional de CaCu se basa en una gran red compuesta por centros de atención primaria que realizan la toma de muestra, laboratorios de citopatología en los hospitales de referencia que analizan las muestras y centros de colposcopia que estudian las mujeres con exámenes alterados. En este estudio se confirmó que es un sistema bien organizado que funciona adecuadamente. Por otro lado, es un programa que ha sido incorporado positivamente por las mujeres chilenas, habiéndose logrado que aproximadamente 60% de ellas estén al día en su tamizaje¹⁵; asimismo, la alta participación en este estudio demuestra la gran motivación de las mujeres para iniciar acciones preventivas de cuidado de salud, probablemente resultado del efecto histórico de la difusión realizada por el programa nacional, el que fue fuertemente reforzado por este estudio. En este contexto, el Programa actual sólo requeriría cambios marginales para la incorporación de tamizaje en base a VPH, puesto que la toma de muestra no implica diferencias significativas para las matronas ni para las mujeres y la técnica de laboratorio puede realizarse en cualquier hospital base del país dado que todos cuentan con laboratorios de biología molecular. El Papanicolaou seguiría realizándose, pero no se depositaría en éste toda la demanda de prevención primaria, sino que podría ser utilizado como un examen posterior a un resultado VPH positivo. La alta positividad del examen de VPH, y en particular, la mayor tasa de falsos positivos, hace necesario identificar una estrategia de estratificación de riesgo entre las mujeres VPH posi-

Tabla 2. Características socio-demográficas de las 8.265 mujeres tamizadas con examen de VPH y Papanicolaou, según resultados de tamizaje e histología

Característica	Categoría (n)	VPH (-) Pap (-) N = 7.335	Total VPH (+) N = 882	Total Pap (+) N = 138	Total NIE3+ N = 52*
Edad (años)	Media ± DE (8.265)	42,7 ± 10,1	38,6 ± 11,1 ^a	38,4 ± 9,8 ^a	37,7 ± 9,7 ^a
	< 30 (1.161)	926 (12,6)	227 (25,7) ^a	30 (21,7) ^a	12 (22,2)
	30-49 (5.054)	4.531 (61,8)	492 (55,8) ^a	89 (64,5)	37 (68,5)
	> 49 (2.050)	1.878 (25,6)	163 (18,5) ^a	19 (13,8) ^a	5 (9,3)
Pareja estable**	No (2.476)	2.036 (27,9)	423 (48,2) ^a	55 (40,1) ^a	21 (39,6)
Escolaridad (años)	≤ 8 (2.146)	1.944 (26,5)	192 (21,7) ^a	26 (19,1) ^a	11 (20,8)
n hijos	Media ± DE (8.195)	2,4 ± 1,3	2,1 ± 1,4 ^a	2,0 ± 1,2 ^a	2,3 ± 1,8
Fumadora actual	Sí (3385)	2.889 (39,4)	472 (53,5) ^a	73 (53,3) ^a	28 (52,8)
Papanicolaou previo	Nunca (500)	401 (5,5)	98 (11,1) ^a	8 (5,8)	3 (5,9)
Edad 1ª relación sexual (años)	Media ± DE (8.130)	18,8 ± 3,9	17,9 ± 3,3 ^a	17,9 ± 3,5 ^a	17,6 ± 3,1 ^a
n parejas sexuales	> 1 (5.206)	4.449 (61,6)	722 (82,5) ^a	107 (78,1) ^a	40 (75,5) ^a
Uso de condón	Nunca (6.501)	5.825 (79,4)	639 (72,4) ^a	97 (70,3) ^a	42 (79,2)

A menos que se indique, los números en paréntesis son porcentajes. NIE3+: neoplasia intraepitelial grado 3 o peor. DE: desviación estándar. *No incluye los dos casos de cáncer invasor detectados en el grupo control. **Incluye estado civil soltera, separada/anulada y viuda. ^ap < 0,05 diferencia vs mujeres con ambos exámenes negativos, en análisis univariado.

tivas. Entre las alternativas de estratificación de las mujeres con VPH positivo, se ha considerado la citología (convencional o de base líquida), en medios en que la citología ha demostrado sensibilidades superiores al 70%. Se ha sugerido que reservar la citología para este grupo reducido de mujeres con mayor riesgo, permitiría mejorar su calidad¹³. Otras opciones de estratificación están actualmente siendo evaluadas en varios países y en nuestro medio, tales como la genotipificación de los VPH 16 y 18, el uso de métodos visuales y varios marcadores moleculares de integración viral o de avance de las alteraciones celulares causadas por el VPH¹⁶.

Aunque no fue parte de los objetivos del estudio la medición del impacto psicosocial que genera en las mujeres un resultado VPH positivo, esto ha sido demostrado en otros estudios^{17,18}. Por lo tanto, al implementar un programa de tamizaje basado en la identificación del virus, se recomienda informar a la comunidad sobre VPH y CaCu y realizar consejerías a las mujeres afectadas¹⁹.

En conclusión, nuestra experiencia demostró que en Chile la incorporación de un examen de tamizaje molecular que usa el mismo soporte a

nivel de atención primaria que el Papanicolaou no significa un desafío mayor, dado que ya existe un sistema organizado de tamizaje de CaCu en todo el país. Por lo tanto, con los recursos ya existentes se podría mejorar la efectividad y eficiencia del programa en corto plazo, cambiando el examen de detección en base a presencia de lesiones celulares por uno mucho más sensible en base a la identificación del agente causal.

Agradecimientos: A todo el personal del policlínico de Patología Cervical del Centro de Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Dr. Sótero del Río. A Daisy Viñales por su apoyo en la realización de este proyecto. A todas las matronas y técnicos en enfermería de los centros de atención primaria que colaboraron en el estudio.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses. Lyon, France: IARC; 2007.

2. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *N Engl J Med* 2009; 360 (14): 1385-94.
3. Ferreccio C, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Poggi H, González F, et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. *Int J Cancer* 2013; 132 (4): 916-23.
4. Sankaranarayanan R, Wesley RS. *A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia*. IARC Technical Publication N° 41 ed. Lyon, France: IARC Press; 2003.
5. Lorincz AT. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22 (6): 629-36.
6. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmeron J, Ferreccio C, et al. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America. *Salud Publica Mex* 2010; 52 (6): 544-59.
7. Herrero R, Ferreccio C, Salmeron J, Almonte M, Sánchez GI, Lazcano-Ponce E, et al. New approaches to cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 11: L49-58.
8. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119 (5): 1095-101.
9. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Estadísticas Programa Cáncer cervicouterino, Informe 2011 de 27/29 Servicios de Salud. 2013; Available at: http://www.redcronicas.cl/index.php?option=com_docman&Itemid=301/. Consultado el 5 de octubre de 2013.
10. Stein MD, Fregnani JH, Scapulatempo C, Mafra A, Campacci N, Longatto-Filho A, et al. Performance and Reproducibility of Gynecologic Cytology Interpretation Using the Focal Point System: Results of the RODEO Study Team. *Am J Clin Pathol* 2013; 140 (4): 567-71.
11. Lewis M. *A situational analysis of cervical cancer in Latin America and the Caribbean*. Washington, D.C.: PAHO Library Catalog; 2004.
12. Safaeian M, Sherman ME. From papanicolaou to papillomaviruses: evolving challenges in cervical cancer screening in the era of human papillomavirus vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (20): 1524-6.
13. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Mayrand MH, Ronco G, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26 (suppl 10): K29-K41.
14. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156 (12): 880-91, W312.
15. Ministerio de Salud. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Cobertura (%) Pap vigente en mujeres beneficiarias de 25-64 años. 2013; Available at: <http://www.deis.cl/cobertura/>. Consultado el 24 de septiembre de 2013.
16. Tota JE, Ramana-Kumar AV, El-Khatib Z, Franco EL. The road ahead for cervical cancer prevention and control. *Curr Oncol* 2014; 21 (2): e255-64.
17. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004; 328 (7451): 1293.
18. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2006; 82 (2): 169-74.
19. Papa D, Moore Simas TA, Reynolds M, Melnitsky H. Assessing the role of education in women's knowledge and acceptance of adjunct high-risk human Papillomavirus testing for cervical cancer screening. *J Low Genit Tract Dis* 2009; 13 (2): 66-71.