

TAMIZAJE DE CÁNCER CERVICOUTERINO EN CHILE: ¿PAP O VPH-TEST? UNA REVISIÓN DE LITERATURA

Florencia Aguirre Mitrovic^a

María Elisa Ariztía Moreno^a

Isidora Castillo Muratto^a

Paula Medina Muñoz^a

María Belén Rivera Castro^{a*}

María Gracia Stanke Lobo^a

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 30 de marzo, 2021. Aceptado en versión corregida el 11 de julio, 2021.

RESUMEN

Introducción: el cáncer cervicouterino es un problema de salud pública nacional e internacional por su elevada incidencia y mortalidad. El tamizaje es una estrategia de prevención de cáncer cervicouterino que contribuye a la reducción de mortalidad. En Chile, el Papanicolau es la técnica de tamizaje de elección para este cáncer.

Objetivo: explorar las intervenciones recomendadas para el tamizaje de cáncer cervicouterino a nivel internacional y las estrategias vigentes en Chile, para identificar brechas a partir de un análisis crítico, permitiendo dar paso a futuras intervenciones que disminuyan la mortalidad de cáncer cervicouterino en Chile. **Metodología:** se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scielo, Cochrane, WHO, IRIS-PAHO, y otros textos de búsqueda libre, además de guías clínicas y publicaciones nacionales. Se seleccionaron textos entre los años 2015 y 2020. **Resultado y Discusión:** el Papanicolau tiene una sensibilidad de 51%, variable entre 30% y 87%. Sin embargo, el VPH-test como tamizaje inicial es más sensible. Chile tiene un programa de tamizaje organizado para cáncer cervicouterino, pero no ha alcanzado el porcentaje de cobertura objetivo, que corresponde a un 80%. La auto-recolección de muestra para VPH-test es una alternativa viable para el tamizaje de cáncer cervicouterino, ya que es una técnica aceptada y preferida por las mujeres por razones de privacidad y comodidad. **Conclusión:** se recomienda VPH-test sobre el Papanicolau, debido a características intrínsecas de cada prueba de tamizaje. Chile cuenta con un programa de screening organizado desde hace más de 30 años, por lo que, hacer un cambio en el tipo de examen, es posible.

Palabras clave: Neoplasias del cuello uterino, Tamizaje masivo, Prueba de Papanicolaou.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCU), es una enfermedad crónica, que corresponde a una alteración celular originada en el epitelio del cuello uterino. Inicialmente, se manifiesta a través de lesiones precursoras, de evolución lenta y progresiva, las cuales se desarrollan en estadios¹. El 99,7% de los casos de CaCU se relacionan con el virus papiloma humano (VPH)². Existen varios serotipos de VPH: 16 y 18 producen cáncer en mayor frecuencia (60% y 10-20% respectivamente), mientras que 6 y 11 producen mayormente verrugas benignas³.

El CaCU es un problema de salud pública nacional e internacional, ocupando el cuarto lugar en incidencia y mortalidad para cáncer en mujeres a nivel mundial el 2018⁴. En Chile, el año 2020 se observó una tasa de incidencia de 11,1 por 100 mil mujeres, ocupando el tercer lugar después del cáncer de mama y colorrectal, y el quinto lugar en muerte por cáncer en mujeres chilenas⁵.

Existen distintas estrategias de prevención de CaCU, que se clasifican según niveles de prevención: a) prevención primaria: que consiste en prevenir la enfermedad, y se aborda principalmente con la vacuna contra VPH; b) prevención secundaria: que tiene por objetivo detectar la enfermedad temprana mediante tamizaje; y c) prevención terciaria, que

corresponde al tratamiento de la enfermedad instalada^{6,7}. El 2014, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) incluyó la vacuna contra VPH cuadrivalente (serotipos 6, 11, 16 y 18) en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) a niñas entre 9 y 13 años^{1,8}. El 2019 se incluyeron a niños de la misma edad⁹. El examen Papanicolau (PAP), es la técnica de tamizaje de elección para CaCU, dirigida a mujeres entre 25 y 64 años cada 3 años¹.

Desde el año 2003, el CaCU corresponde a una patología GES (Garantías Explícitas en Salud), garantizando prestaciones a mujeres de cualquier edad con sospecha, diagnóstico o reaparición de CaCU, con tiempos máximos de espera^{10,11}.

Este artículo tiene por objetivo explorar las intervenciones recomendadas para tamizaje de CaCU a nivel internacional y las estrategias vigentes en Chile, y surge para identificar brechas a partir de un análisis crítico, permitiendo dar paso a futuras intervenciones que disminuyan la mortalidad de la enfermedad en el país.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de literatura entre abril y diciembre de 2020, planteándose las siguientes preguntas de investigación:

*Correspondencia: maririverac@udd.cl
2021, Revista Confluencia, 4(1), 98-103



1. ¿Qué estrategias o intervenciones se recomiendan a nivel internacional para el tamizaje de CaCU?
2. ¿Qué estrategias existen actualmente en Chile para tamizaje de CaCU?
3. ¿Existen brechas entre lo recomendado internacionalmente y lo desarrollado actualmente en Chile?

Se examinaron artículos científicos publicados en español e inglés y documentos correspondientes a literatura gris. Se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed (NCBI), SciElo Citation Index (Clarivate), y Cochrane Library. La búsqueda de literatura gris se llevó a cabo en sitios web de las siguientes instituciones: Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (IRIS-PAHO), MINSAL y Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología (SOCHOG). Adicionalmente, se seleccionaron 18 textos de búsqueda libre.

Se determinaron palabras clave y sus respectivos términos MeSH (Medical Subject Headings), combinándolos con los operadores booleanos (AND, OR, NOT). Las palabras claves utilizadas en inglés fueron: “uterine cervical neoplasm”, “Papanicolaou test”, “Human Papillomavirus DNA tests”, “early detection”, “cervical cancer”, y “screening”. Las palabras clave utilizadas en español fueron: “cáncer cervicouterino”, “tamizaje”, y “screening”. En aquellas bases que no permitían el uso de términos MeSH, se realizó la búsqueda con términos libres. Se utilizó el filtro de idioma incluyendo artículos en español o inglés, considerando meta-análisis, revisiones sistemáticas y revisiones, con límite de años 2015-2020.

Selección de artículos y documentos

Se hizo una revisión de títulos y resúmenes eliminando duplicados. Los documentos seleccionados fueron leídos por el equipo investigador, y discutidos a la luz de las preguntas de investigación, sistematizando los hallazgos. Se realizó un análisis crítico a partir de las diferencias encontradas en la literatura internacional y nacional. El flujograma de búsqueda se detalla en la Figura 1.

RESULTADO Y DISCUSIÓN

Se encontraron 217 textos que cumplían con los criterios señalados en la sección de metodología; después de la lectura de título y resumen, se seleccionaron 196 textos para lectura de texto completo, de los cuales 41 fueron incluidos.

Evidencia internacional

Se identificaron distintos métodos de tamizaje para el CaCU: Papanicolaou, VPH-test y Co-test, descritos a continuación.

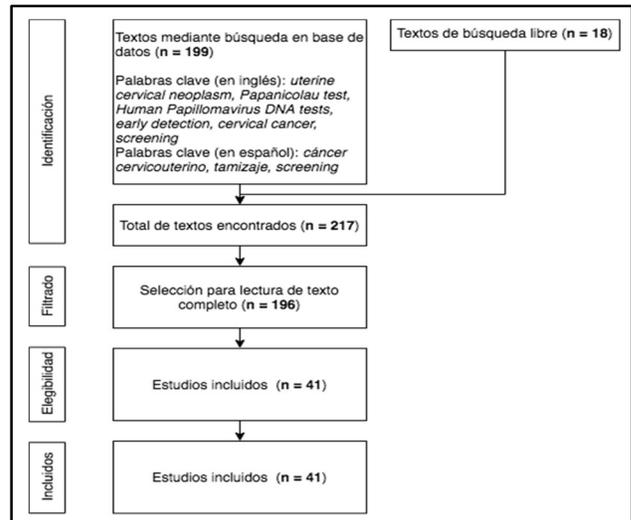


Figura 1. Flujograma de búsqueda

a) Papanicolaou

El PAP es una técnica de citología, que consiste en una muestra de la zona de transformación del cuello uterino (zona entre el tejido cervical interno y externo)¹². Esta técnica de tamizaje se ha utilizado por más de 50 años para la prevención de CaCU, y es efectivo en la disminución de incidencia y mortalidad en países desarrollados¹³. En EEUU ha contribuido a una disminución de la incidencia en un 50% en los últimos 30 años¹⁴. Sin embargo, países latinoamericanos de bajos y medianos ingresos mantienen altas tasas de incidencia y mortalidad, desafiando la necesidad de implementar nuevas técnicas de tamizaje^{14,15}. Esto se debe a problemas de infraestructura y garantía en la calidad del programa de tamizaje [15]. El PAP tiene una sensibilidad de 51% (varía entre 30-87%) y una especificidad de 98% (varía entre 86-100%)^{14,15}. Su sensibilidad es limitada por error en la toma de muestra (falta de células de la zona de transición en el frotis), asociada a un error en la interpretación. Además, puede ser informado como células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS), lo cual es un resultado no concluyente, generando incertidumbre en el personal de salud respecto a la conducta a seguir¹⁶.

La recomendación actual de la US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF) es realizar tamizaje para CaCU con Pap cada 3 años en mujeres entre 21 y 65 años¹⁷. No está recomendado el tamizaje en menores de 21 años dada la baja incidencia de CaCU en este grupo etario¹⁸. No se ha demostrado beneficio de continuar el tamizaje en mujeres mayores de 65 años con tamizaje previo adecuado¹⁸.

b) VPH-test

El VPH-test es una técnica de tamizaje que detecta el material genético del virus¹⁹, a través de



una muestra de fluido cervical. De esta forma previene el desarrollo de una futura lesión, a diferencia del PAP, que detecta la lesión. El VPH-test es más sensible que el PAP, ya que detecta 2 a 3 veces más lesiones premalignas de Neoplasia Intraepitelial Tipo III (NIE-III)¹⁷. Tiene una sensibilidad de 87-98% y especificidad de 86-95%²⁰.

Por otro lado, su alto valor predictivo negativo, cercano a 100%, permite aumentar el intervalo de tiempo de screening a 5 años²¹. Al comparar el intervalo de screening entre 3 y 5 años con VPH-test, se demostró que los años de vida ganados son similares con ambos intervalos de tiempo, y que realizar tamizaje cada 3 años sólo aumentaría el número de exámenes y procedimientos¹⁸. Si bien instaurar el VPH-test como tamizaje exige una inversión inicial (costo del test, equipamiento, entrenamiento del personal de salud), a largo plazo es más costo-efectivo ya que previene el cáncer invasor, reduciendo el número de mujeres que necesitan tratamiento del cáncer y previniendo muertes evitables^{19,21,22}. Su principal limitación es la baja especificidad, por lo que son frecuentes los falsos positivos en mujeres menores de 30 años^{17,23}. Esto lleva a un mayor número de colposcopías, (examen que se realiza cuando una prueba de tamizaje tiene un resultado anormal o inconcluso, para discriminar qué lesiones requieren mayor estudio y tratamiento), lo que podría tener complicaciones asociadas como dolor, sangrado e infección^{17,24}. Además, expone a las mujeres a una mayor carga psicológica debido al diagnóstico de un presunto cáncer²¹.

La muestra para VPH-test se puede recolectar mediante dos métodos: por un profesional de salud o auto-recolección (sin necesidad de asistencia por el personal de salud). Esta última es una alternativa viable para el tamizaje de CaCU, permitiendo llegar a poblaciones que no tienen suficiente cobertura de tamizaje con el PAP^{17,25}. El VPH-test por muestra auto-recolectada reduce barreras personales y culturales en relación a la comodidad y privacidad de la paciente^{19,25,26} y económicas, al disminuir la brecha de acceso a los servicios de salud (disponibilidad de horas médicas, distancia y transporte)^{12,25}. Una revisión sistemática publicada el año 2020 estudió poblaciones africanas, y mostró alta concordancia entre los resultados del VPH-test por muestra auto-recolectada y obtenida por personal de salud (89% y 80% respectivamente, sin diferencias significativas)²⁵. El 96% de las mujeres prefirió la auto-recolección de muestra por sobre la recolección por personal de salud²⁵. También es ampliamente aceptado y preferido por las mujeres en países de Latinoamérica, África y Asia, por razones de privacidad y comodidad^{19,25,26}. Una desventaja es la inseguridad de las pacientes en torno a la manipulación y calidad de la muestra^{19,27}. Además, existe resistencia del personal de salud en relación a

la calidad de la muestra tomada por las pacientes¹⁹. Sin embargo, la infección por VPH no está limitada al cuello uterino, sino que puede estar presente en vagina, vulva y región anal¹⁹, favoreciendo el auto-muestreo, porque no es necesario llegar al cérvix para que la muestra contenga virus.

Países de Latinoamérica (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, El Salvador, México, y Nicaragua), han implementado el tamizaje con VPH-test como plan piloto, demostrando ser una alternativa viable y con buena aceptación para el auto-muestreo¹³. Argentina el año 2011 implementó el VPH-test como examen de elección en su programa de tamizaje para CaCU a nivel de salud pública, aumentando la cobertura del tamizaje¹³.

La U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recomienda realizar tamizaje para CaCU con VPH-test cada 5 años, en mujeres entre 30 y 65 años^{17,25}. La edad de inicio es mayor en comparación al PAP, ya que cuando la infección se contrae a edades tempranas, en el 80% de los casos la infección es autolimitada, ya que el sistema inmune del huésped logra eliminar el virus antes de producir una lesión premaligna³. Es decir, entre los 21 y 29 años, el tamizaje con VPH-test produce sobrediagnóstico y sobretratamiento de infecciones transitorias, recomendando para este grupo solo tamizaje con PAP¹⁸.

Existen distintas marcas comerciales de VPH-test, y sólo algunas están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para tamizaje primario de CaCU²⁸.

c) Co-test

El Co-test es una técnica combinada que consiste en realizar simultáneamente VPH-test y PAP²⁹. Tiene una sensibilidad de 96% y especificidad de 81%³⁰. El valor predictivo negativo del Co-test es similar al del VPH-test, lo que permite realizarlo en un intervalo de 5 años¹⁹. Si bien el Co-test detecta ligeramente más lesiones precursoras que el VPH-test, su costo es mayor, ya que conlleva a un aumento considerable de toma de muestras y procedimientos, por lo que no siempre es una alternativa económicamente sostenible^{18,31}. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS), recomienda utilizar esta técnica como alternativa al VPH-test, utilizando un VPH-test no aprobado por la FDA acompañado de PAP en mujeres entre 25 y 65 años, cada 5 años²⁸.

Evidencia nacional

En Chile existe un programa de tamizaje para CaCU desde 1987, que utiliza el PAP como examen de elección³². Al ser una patología GES, se garantiza el tamizaje con PAP a mujeres entre 25 y 64 años, cada 3 años, confirmación diagnóstica y tratamiento, estableciendo tiempos máximos de espera¹¹. Existe una Guía Clínica AUGE para CaCU, publicada el año 2015, que entrega orientaciones basadas en



recomendaciones internacionales a autoridades sanitarias y prestadores de salud de distintos niveles de atención¹.

Pese a que al inicio del programa hubo un aumento en la cobertura del tamizaje, no se ha alcanzado la cobertura objetivo del 80% para reducir la mortalidad^{32,33}. Desde la introducción del programa, la mortalidad ha disminuido de 13 por cada 100 mil mujeres en el año 1987, a 5,2 por cada 100 mil mujeres en el año 2020^{34,35}. Asimismo, según la Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional (CASEN), la cobertura del programa ha aumentado de un 67,8% el año 2009, a un 72,8% en el año 2017³⁶. Además, existe inequidad en la cobertura del programa al comparar el subsistema público y privado, ya que la cobertura del PAP es 10% menor en el sector público³².

Un estudio publicado por la Pontificia Universidad Católica de Chile el 2015, que incluyó 8.265 mujeres, mostró que el PAP tiene una sensibilidad de 22,1% y especificidad de 98,9%. Esta sensibilidad informada se encuentra por debajo de lo reportado internacionalmente³⁷. Más aún, sólo el 3,7% de las muestras fueron mal tomadas, por ende, la baja sensibilidad del PAP dependería de la validez interna de la prueba³⁷. La sensibilidad del VPH-test fue evaluada en 93%, valor similar a lo reportado en estudios de Europa y Norteamérica³⁷.

En Santiago de Chile, el año 2010, se estudió la aceptación de la auto-recolección de muestra vaginal en mujeres no adherentes al tamizaje de CaCU con PAP. Se reclutaron 1.254 mujeres entre 30 y 64 años, sin PAP en los últimos 3 años, de las cuales un 86,5% aceptó la auto-recolección de muestra. Se demostró que esta técnica es una estrategia adecuada para mejorar la efectividad y cobertura del programa de tamizaje del país, ya que es preferida por las mujeres^{24,26,38}. En síntesis, el tamizaje se realiza en mujeres entre 25 y 64 años, cada 3 años y en caso de tener disponibilidad de VPH-test, se debe realizar como tamizaje primario y luego priorización de riesgo con PAP en mujeres entre 30 y 65 años^{1,39}. Sin embargo, pese a que el programa nacional sólo incluye el PAP, si recomienda el VPH-test en caso de tener recursos disponibles¹.

DISCUSIÓN

El objetivo de un programa de tamizaje es detectar el mayor número de casos posible, sin embargo, el PAP tiene baja sensibilidad, por lo que surge la necesidad de buscar alternativas a este examen¹⁴. En contraste, el VPH-test tiene mayor sensibilidad, y retrasa la edad de inicio de tamizaje a los 30 años, ya que la evidencia sustenta que la mayoría de las mujeres menores de 30 años logra eliminar el virus espontáneamente, permitiendo extender el intervalo de tamizaje a 5 años^{3,17,20,21,25}.

Si bien el principal examen de tamizaje realizado en Chile es el PAP, la cobertura del 80% con este

método está lejos de ser alcanzada por el sector público^{37,40,41}. La realización del VPH-test no significa un desafío mayor para su implementación, dado que ya existe un programa organizado de tamizaje para CaCU en todo el país y las condiciones técnicas y económicas se encuentran disponibles para hacer este cambio^{37,40}. Además, la toma de muestra no significa mayores cambios, para el personal de salud ni las pacientes, ya que todos los hospitales del país cuentan con laboratorios de biología molecular (técnica necesaria para VPH-test)^{37,40,41}.

Es importante implementar estrategias que consideren las barreras sociales, culturales, económicas y personales que impiden el acceso a este procedimiento.

El VPH-test por muestra auto-recolectada ha demostrado aumentar la adherencia y la cobertura del tamizaje²⁵. Además de la comodidad, tiene ventajas prácticas como el ahorro de tiempo (tomar la muestra en casa, versus pedir hora en el consultorio), y menor dificultad logística (coordinar con jornada laboral, cuidado de hijos, entre otros), considerando que para el año 2017 el cuarto motivo de las mujeres chilenas para no realizarse el PAP fue la “falta de tiempo”³⁶. Al ser un examen con alta aceptación por las mujeres tanto a nivel internacional como nacional, facilita el cambio del tipo de examen de tamizaje^{19,25,26}.

CONCLUSIÓN

Dado que en Chile no se ha alcanzado la cobertura objetivo en el programa de tamizaje para CaCU, surge la necesidad de reestructurar este programa, cambiando el método de tamizaje por una prueba más sensible que detecta el virus, a diferencia del PAP que detecta la lesión premaligna. La evidencia encontrada recomienda el VPH-test sobre el PAP, debido a características intrínsecas de cada prueba y la posibilidad de aumentar la cobertura mediante la auto-toma de VPH-test. A pesar de que las guías clínicas nacionales señalan que el costo del VPH-test es una barrera para la implementación de este como test principal en el CaCU, la evidencia internacional señala que su costo efectividad es mayor que la del PAP.

La presente revisión cumple con el objetivo general, explorar las intervenciones recomendadas para tamizaje de CaCU a nivel internacional y las estrategias vigentes en Chile, identificando brechas a partir de un análisis crítico, permitiendo dar paso a futuras intervenciones que disminuyan la mortalidad de la enfermedad en el país. El CaCU es un problema de salud pública relevante para seguir investigando.

La principal limitación de este estudio es el número insuficiente de publicaciones nacionales sobre el tema. Se requiere mayor evidencia nacional que respalde la costo-efectividad del VPH-test sobre el PAP. Faltan herramientas que evalúen las intervenciones actuales que midan el verdadero



impacto en la reducción de morbimortalidad por CaCU.

Realizar una revisión de literatura fortalece el rol de la investigación, competencia necesaria para los profesionales de la salud. Además, contribuye a desarrollar el pensamiento crítico, cuestionando los métodos actuales y colaborando con futuros cambios y mejoras en el sistema de salud.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Epidemiología y Políticas de Salud de la Universidad del Desarrollo. A Macarena Hirmas Adauy y Claudia González Wiedmaier por su colaboración en esta revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ministerio de Salud, Chile. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino [Internet]. Santiago: MINSAL; 2015 [citado el 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>
- Sanjosé S, García AM. Virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y prevención [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología; 2017 [citado el 24 de marzo de 2020]. 144 p. Disponible en: <https://www.seepidemiologia.es/documents/dum/my/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>
- Domínguez S, Trujillo T, Aguilar K, Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2018 [citado el 24 de marzo de 2020];44(1):1-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100017&lng=es
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Heal. 2020;8(2):e191-203.
- GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, Chile, females, all ages [Internet]. 2020 [citado el 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=152&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%252D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%252D&population_group_globocan_id=
- Urrutia MT. Cáncer cervicouterino en Chile: análisis de un nuevo paradigma preventivo [Internet]. Santiago: Repositorio UC; 2015 [citado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://repositorio.uc.cl/handle/11534/45708>
- Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de cuello uterino (PDQ®) - Versión para profesionales de salud [Internet]. Santiago: Instituto Nacional del Cáncer; 2021 [citado el 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/tratamiento-cuello-uterino-pdq>
- Ministerio de Salud, Chile. Programa Nacional de Inmunizaciones [Internet]. Santiago: MINSAL; 2020 [citado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/programa-nacional-de-inmunizaciones/>
- Ministerio de Salud, Chile. Autoridades de Salud inician primera vacunación en niños para prevenir el Virus del Papiloma Humano [Internet]. Santiago: MINSAL; 2019 [citado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/autoridades-de-salud-inician-primera-vacunacion-en-ninos-para-prevenir-el-virus-del-papiloma-humano-vph/>
- Urrutia MT. Creencias sobre Papanicolaou y cáncer cervicouterino en un grupo de mujeres chilenas. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2012 [citado el 8 de junio de 2020];77(1):3-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262012000100002>
- Ministerio de Salud, Chile. Problema de salud GES N°3: Cáncer Cervicouterino - Orientación en Salud [Internet]. Santiago: Superintendencia de Salud; 2020 [citado el 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-567.html>
- Organización Panamericana de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [citado el 16 de octubre de 2020]. 432 p. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28512/9789275318799_spa.pdf
- Sichero L, Picconi MA, Villa LL. The contribution of Latin American research to hpv epidemiology and natural history knowledge. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2020 [citado el 16 de octubre de 2020];53(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20199560>
- Mitteldorf C. Cervical cancer screening: From Pap smear to future strategies. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2016 [citado el 16 de octubre de 2020];52(4):238-45. Disponible en: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160040>
- Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN, Campos NG, Mitchell SM, Sekikubo M, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. Int J Cancer. 2017;141(3):437-46.
- Zaldívar-Lelo G, Martín-Molina F, Sosa-Ferreira CF, Ávila-Morales J, Lloret-Rivas M, Vega-Malagón G. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Rev. Chil. Obstet. Ginecol. [Internet]. 2012 [citado el 16 de octubre de 2020];77(4):315-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262012000400014>.
- Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrick MS. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force. J Am Med Assoc. 2018;320(7):687-705.
- Curry SJ. Screening for Cervical Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;320(7):674-86. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/cervical-cancer-screening#:~:text=Recommendation%20Summary&text=For%20women%20aged%2030%20to%20ombination%20with%20cytology%20cotesting>
- Pan American Health Organization. Integrating HPV testing in cervical cancer screening programs. A manual for program managers [Internet]. Washington DC: OMS; 2016 [citado el 16 de octubre de 2020]. 68 p. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/manual-VPH-English---FINAL-version.pdf>
- Martínez LMR, Peralta DMG. Las pruebas de AdN para el Virus Papiloma Humano -Vph. Los nuevos retos en la tamización para cáncer de cuello uterino [Internet]. Colombia: GOV.CO; 2012 [citado el 16 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/354cd559443a595ea80d9dd1b968974e_Hechos%20y%20Acciones%20VIA%20VILI.pdf



21. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD008587. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008587.pub2>
22. Ronco G, Giorgi Rossi P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:107-18. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.002
23. Zeferino LC, Bastos JB, do Vale DBAP, Zanine RM, de Melo YLMF, Primo WQSP, et al. Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(06):360-8. DOI: 10.1055/s-0038-1657754.
24. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki A-B, et al. ASCCP Colposcopy Standards. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):223-9.
25. Nodjikuambaye ZA, Adawaye C, Mboumba Bouassa RS, Sadjoli D, Bélec L. A systematic review of self-sampling for HPV testing in Africa. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):123-9. doi: 10.1002/ijgo.13112
26. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: A systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections.* 2017;93(1):56-61. DOI: 10.1136/sextrans-2016-052609.
27. Braz NS, Lorenzi NP, Sorpreso IC, Aguiar LM, Baracat EC, Soares-Júnior JM. The acceptability of vaginal smear self-collection for screening for cervical cancer: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(3):183-7. doi: 10.6061/clinics/2017(03)09.
28. Elizabeth T. H. Fontham, Andrew M. D. Wolf. Cervical Screening for Average Risk. *Am Cancer Soc [Internet].* 2020 [citado el 8 de junio de 2020];70(5):321-46. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21628>
29. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Ginebra: Washington D.C.; 2013.
30. Costa S, Venturoli S, Origoni M. Rendimiento de la prueba del ADN del VPH en el seguimiento post-tratamiento de lesiones cervicales de alto grado, adenocarcinoma in situ (AIS) y carcinoma microinvasivo [Internet]. Italia: Ecancer; 2015. 16 p. Disponible en: <https://ecancer.org/es/journal/article/528-performance-of-hpv-dna-testing-in-the-follow-up-after-treatment-of-high-grade-cervical-lesions-adenocarcinoma-in-situ-ais-and-microinvasive-carcinoma/pdf/es>
31. Jin XW, Lipold L, Foucher J, Sikon A, Brainard J, Belinson J, et al. Cost-Effectiveness of Primary HPV Testing, Cytology and Co-testing as Cervical Cancer Screening for Women Above Age 30 Years. *J Gen Intern Med [Internet].* 2016 [citado el 8 de junio de 2020];31(11):1338-44. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-016-3772-5>
32. Fica A. Prevención del cáncer cérvico-uterino en Chile. Mucha vacuna y poco Papanicolaou. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(2):196-203.
33. Urrutia MT, Gajardo M. Población objetivo del tamizaje de cáncer cervicouterino en el sistema público de atención chileno y su relación con la cobertura de PAP. Implicancias en políticas de salud y asignación de recursos públicos. *Rev Med Chil [Internet].* 2016 [citado el 8 de junio de 2020];144(12):1553-60. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016001200006
34. World Health Organization. Mortality from Cervical Cancer Chile - Age-standardised rate (World) all ages [Internet]. WHO: International Agency for Research on Cancer; 2021 [citado el 16 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/Graph4p.asp?cancer%5B%5D=102&female=2&country%5B%5D=2120&Year=1950&Year=2020&stat=3&age_from=1&age_to=18&orientation=1&window=1&grid=1&line=2&moving=1&scale=0&submit=%A0%A0%A0Execute%A0%A0%A0
35. World Health Organization. Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, Chile, females, all ages [Internet]. WHO: International Agency for Research on Cancer; 2020 [citado el 16 de octubre de 2020]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=152&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
36. Ministerio de Desarrollo Social y Familia. Base de datos Encuesta CASEN 2017 [Internet]. Santiago: 2017 [citado el 20 de enero de 2021]. Disponible en: <http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/encuestas-casen-2017>
37. Terrazas S, Ibáñez C, Lagos M, Poggi H, Brañes J, Barriga MI, et al. Human papillomavirus testing in cervical cancer screening at a public health service of Santiago, Chile. *Rev Med Chil [Internet].* 2015 [citado el 20 de enero de 2021];143(1):56-62. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n1/art07.pdf>
38. Léniz J, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Puschel K, Ferreccio C. HPV vaginal self-sampling among women non-adherent to Papanicolaou screening in Chile. *Salud Publica Mex.* 2013;55(2):162-9.
39. Urrutia MT, Gajardo M. Características del papanicolaou y de la atención recibida como factores para adherir (o no) al tamizaje. Estudio cualitativo en mujeres chilenas. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018;83(5):471-7.
40. Ferreccio C. Nuevas estrategias de prevención y control de cáncer de cuello uterino en Chile. *Salud Publica Mex.* 2018;60(6, nov-dic):713.
41. Léniz Martelli J, Van De Wyngard V, Lagos M, Barriga MI, Puschel Illanes K, Read CF. Detección precoz del cáncer cervicouterino en Chile: Tiempo para el cambio. *Rev Med Chil.* 2014;142(8):1047-55.

