

Cáncer de cuello uterino: factores de riesgo y prevención

*Corredor A. Luisa F**
*Salazar L. Stephani***
*Hincapié R. Dayana***

Resumen

El Cáncer de Cuello Uterino (CaCU) es uno de los problemas de salud pública de mayor importancia en el mundo debido a las altas tasas de morbi-mortalidad presentadas en los últimos años. En este documento se hace una revisión sobre el cáncer cervico-uterino y su relación con el Virus del Papiloma Humano (VPH), las lesiones producidas en el cérvix por este agente infeccioso, los factores de riesgo relacionados con su presentación y las medidas de prevención. Finalmente, se discute la importancia de las vacunas como método preventivo de la infección por VPH y de la citología como prueba de detección precoz aunada a un tratamiento adecuado y oportuno.

Palabras Clave: *cáncer de cuello uterino, Virus del Papiloma Humano, factores de riesgo, citología*

Cervical cancer: risk factors and prevention

Abstract

Cervical Cancer (CC) is one of the public health issues of greatest importance in the world, due to high rates of morbidity and mortality presented in recent years. This paper provides a review of cervical-uterine cancer and its relation to human papilloma virus (HPV), the lesions in the cervix are caused by this infectious agent, the risk factors associated with its presentation and the prevention measures. Finally, we discuss the importance of vaccines as a preventive of HPV infection and cytology as a screening test coupled with an adequate and timely treatment.

Keywords: *cervical cancer, human papilloma virus, risk factors, cytology*

* *Licenciada en Biología y Química, magister en Biología Molecular y Biotecnología. Docente Universidad Libre Pereira.*

** *Estudiantes de Enfermería. Universidad Libre Pereira. Integrantes del semillero de investigación: Genoma*

Introducción

La infección por el virus del papiloma humano, se considera una enfermedad de transmisión sexual, y junto con una serie de factores de riesgo, se encuentra asociado al cáncer de cuello uterino. Las regiones con mayor riesgo de cáncer cérvico-uterino incluyen el sur y este de África, el Caribe, Centroamérica y algunos países de Latinoamérica, donde la incidencia anual excede los 30 casos, por cada 100.000 mujeres. Cada año se estima que 273.000 mujeres fallecen de cáncer cérvico-uterino y en gran proporción, pertenecen a países en vías de desarrollo. Menos del 50% de las mujeres diagnosticadas con cáncer invasor en los países en vías de desarrollo, sobreviven más de 5 años. Muchas de las víctimas son habitualmente mujeres jóvenes en edad fértil. En contraste, en los países desarrollados, la sobrevivida alcanza cifras del 66% a 5 o 10 años, debido a que se han hecho esfuerzos importantes, en torno al diagnóstico temprano.^{1,2} Por ejemplo en España, el cáncer invasor de cuello uterino es el sexto más frecuente; constituye el 4,8% de los cánceres en la mujer, una de las tasas más bajas del mundo (entre 3,4 y 12,2 casos por 100.000 mujeres/año).²

Para disminuir las altas tasas de morbi-mortalidad por causa del CaCU, se pueden adoptar diferentes estrategias encaminadas hacia la prevención, que consisten en disminuir al máximo los factores de riesgo, la utilización de las vacunas disponibles para evitar la infección por VPH y la persistente realización de las pruebas de tamizaje como la citología cervico-uterina.^{3,4,5} Por consiguiente, el equipo de salud debe implementar estrategias de promoción y prevención, como el principal mecanismo para controlar y reducir los factores de riesgo que conllevan a padecer cáncer de cérvix. El estado, igualmente, debe garantizar la respuesta

oportuna y de alta calidad una vez realizados los diagnósticos, especialmente, en la disminución de las barreras para acceder a un tratamiento oportuno.

Virus del Papiloma Humano (VPH)

El virus del papiloma humano hace referencia a un grupo de virus que infectan piel y mucosas de humanos. Se han identificado más de cien tipos, alrededor de 40 de ellos han sido vinculados con lesiones genitales intraepiteliales e invasoras.^{6,7,8}

El VPH es un virus de ADN de doble cadena sin envoltura y simetría icosaédrica, con cápside de 72 capsómeros pertenecientes a la familia Papovaviridae. Este grupo se ha clasificado dependiendo del grado de las lesiones que pueda provocar. En un primer orden, tenemos los de alto riesgo que se asocian a lesiones cancerígenas (VPH: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58). En el otro grupo se encuentran los de bajo riesgo, relacionados con la aparición de verrugas genitales o condilomas acuminados y causan pequeños cambios a nivel del cuello uterino (VPH: 6, 11, 40, 42, 53, 54 y 57).^{9,10}

Las infecciones genitales por VPH son muy comunes, se transmiten sexualmente, afectando tanto a hombres como mujeres. Su prevalencia global es aproximadamente de un 30% antes de los 30 años de edad, decae gradualmente entre los 30 y los 50 años, y a menos de un 5% en los mayores de 50. Sin embargo, es difícil determinar con certeza el momento del contagio, ya que la mayoría de las infecciones por este virus son asintomáticas y desaparecen sin tratamiento en el transcurso de unos pocos años. Por el contrario, algunas veces persiste, causando o no alteraciones en las células, aumentando el riesgo en una mujer de presentar cáncer cervical.^{1,11,12} En el carcinoma de células

escamosas (CCE), VPH 16 es el tipo más prevalente (46%-63%), seguido por VPH 18 (10%-14%), 31 (2%-7%) y 33 (3%-5%) en todas las regiones excepto en Asia, donde los tipos VPH 58 (6%) y 52 (4%) son más frecuentemente identificados. En el carcinoma adenoescamoso, en las regiones de Asia, África, Europa, Norte, Centro y Sur América, la prevalencia por VPH es significativamente más baja (76.4%) que en el CCE (87.3%). El VPH 18 es el tipo más predominante en cada región (37-41%) seguido por el 16 (26-36%) y el 45 (5-7%).⁹

Se debe tener en cuenta que aunque la infección por VPH representa un factor de riesgo significativo en la mujer para contraer cáncer de cuello uterino, este virus también está asociado a tumores de la región anogenital, tracto respiratorio alto y digestivo.^{5,13}

VPH y su relación con el cáncer de cuello uterino

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres, con un estimado de 510,000 nuevos casos diagnosticados y 288,000 muertes. En países en vía de desarrollo, este cáncer es con frecuencia, el más común en las mujeres.^{14,15}

En Colombia para el año 2006, el CaCU fue el principal cáncer, con un estimado de 36,8 casos por cada 100,000 mujeres.¹⁵ Por consiguiente, se considera la principal causa de muerte por cáncer y la primera causa relacionada con la salud sexual y reproductiva.^{1,2,13,16,17}

Aunque en la mayoría de los casos el VPH aparezca como un factor de riesgo, se ha demostrado que este virus actúa en conjunto con otros factores, que a su vez, aumentan las posibilidades de que las lesiones en las células sean de un grado mayor de malignidad.¹⁸

El CaCU es el resultado de la evolución de una

serie de lesiones a lo largo del tiempo. Las células de la superficie del cérvix o cuello del útero, algunas veces parecen anormales pero no se consideran cancerosas. Los científicos creen que algunos cambios anormales en las células del cérvix, son el primer paso en una serie de cambios lentos que pueden conducir posteriormente al cáncer. Es decir, algunos cambios anormales considerados precancerosos, pueden convertirse en cancerosos con el tiempo.¹⁹

La lesión ocasionada en el cuello del útero, llamada Neoplasia Intraepitelial cervical (NIC), se clasifica como lesiones de bajo grado (LBG) y lesiones de alto grado (LAG), según el riesgo de transformación neoplásica, de la siguiente manera:¹³

Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
Se refiere a cambios precoces en el tamaño, forma y número de células que forman la superficie del cérvix. Algunas lesiones de bajo grado desaparecen por sí mismas. Sin embargo, con el tiempo, otras lesiones pueden crecer o hacerse más anormales y formar una lesión de alto grado. Las lesiones precancerosas de bajo grado también se llaman displasia leve o neoplasia intraepitelial cervical I (NIC 1).^{20,21}

Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
Significa que hay un gran número de células precancerosas que se ven muy diferentes de las células normales. Del mismo modo que las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, estos cambios precancerosos comprenden sólo células en la superficie del cuello del útero. Estas células no se harán cancerosas y no invadirán las capas más profundas del cérvix por muchos meses, tal vez años. A las lesiones de alto grado se les conoce como displasia moderada o severa, NIC 2 ó 3, respectivamente, o bien carcinoma *in situ*.^{20,21}

El desarrollo de CaCU pasará inicialmente por diversos estadíos iniciales de daño celular. En primer lugar, las lesiones aparecerán como cambios en la forma de las células con el tiempo, si estos cambios no desaparecen por sí mismos o son tratados, evolucionarán a una lesión de alto grado. En el más avanzado de los casos, si las células anormales logran diseminarse, es decir, si dejan de ser un carcinoma *in situ*, ya será conocido no como una lesión, sino como el cáncer cervical invasor.²²

Factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino

Los factores de riesgo son considerados un conjunto de diversas circunstancias, acciones, actividades y hábitos que contribuyen a producir un posible daño o incluso altamente probable. Los profesionales del área de la salud deben encaminar gran parte de sus actividades a la prevención, postulada como la mejor estrategia para combatir las enfermedades. Una manera adecuada de aplicarla, consiste en conocer la prevalencia, fisiopatología, riesgos de la enfermedad, entre otros. A continuación, se mencionan los factores de riesgo más conocidos y comunes respecto al cáncer de cuello uterino:

El virus del papiloma humano. es uno de los principales factores de riesgo que conlleva a la aparición del CaCU. Algunos autores lo han citado como la principal causa, en otras revisiones bibliográficas lo adjuntan a una serie de factores de riesgo, más no como un agente primordial o necesario para contraer la enfermedad. Son transmitidos de una persona a otra durante el contacto con la piel y las relaciones sexuales.^{1,2,9,21,23}

:

Tabaquismo. Se han aislado sustancias carcinogénicas presentes en el tabaco, en la mucosidad cervical de mujeres fumadoras.

Los investigadores creen que estas sustancias dañan el ADN de las células en el cuello uterino y pueden contribuir al desarrollo del cáncer. Sin embargo, aún no se conoce bien la dinámica de tal interacción.^{2,23,24}

Alcoholismo. las mujeres alcohólicas pueden tener un riesgo mayor para la progresión de una infección por papilomavirus hacia cáncer cervical invasivo y cáncer de vagina. Un estudio epidemiológico publicado por Weiderpassel, et al (2001), demuestra la asociación entre la lesión maligna y las conductas de mujeres alcohólicas, como la promiscuidad, el tabaquismo, el uso de anticonceptivos y las deficiencias dietarias.²⁵

El uso de anticonceptivos orales por largo tiempo (más de cinco años) al igual que ser múltipara (más de 5 embarazos a término). Estos dos factores aumentan el riesgo de desarrollar el cáncer de cuello uterino.^{2,28,29} Es importante mencionar, que una vez suspendido el anticonceptivo, el riesgo disminuye.

La inmunosupresión. especialmente cuando se tiene el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) o cualquier agente biológico que debilite el sistema inmunitario, es decir, que limite la capacidad del cuerpo para la producción de anticuerpos y de citoquinas.^{28,29}

Conductas sexuales. el inicio temprano de las relaciones sexuales, tener un compañero sexual con antecedentes de promiscuidad, así como múltiples compañeros sexuales.^{26,30}

La mala alimentación. una baja ingesta de frutas, verduras y demás alimentos, colaboran para que el cuerpo no genere suficientes anticuerpos con el fin de luchar más adelante contra el VPH o el cáncer mismo.^{23,31}

Coinfecciones. La *Chlamydia trachomatis* parece ser un cofactor que actúa por inducción de inflamación crónica y metabolitos mutagénicos. El herpes simple tipo II también parece actuar como cofactor, con una evidencia algo más dudosa.^{2,24}

Interrupción del proceso de atención. La no reclamación de los resultados citológicos, desencadenan en la interrupción del proceso de atención. En el cual, el propio paciente no garantiza un diagnóstico oportuno y aumenta el riesgo de mortalidad por cáncer.^{14,32}

Estrategias de prevención para el cáncer de cuello uterino

Teniendo en cuenta los factores de riesgo anteriormente mencionados, es pertinente referirse a la prevención, dando a conocer los principales enunciados que existen para disminuir el riesgo de infección, y por lo tanto, el establecimiento de la enfermedad.

- Evitar las relaciones sexuales a temprana edad.^{2,33}
- Limitar el número de compañeros sexuales, evitar un compañero sexual con antecedentes de promiscuidad y el uso indispensable del preservativo al momento de practicar relaciones sexuales, reduce de igual manera el riesgo de contraer VPH y otras enfermedades de transmisión sexual.^{26,30}
- Vacunas profilácticas contra VPH: Vacuna tetravalente recombinante no infecciosa (GARDASIL®) y vacuna bivalente recombinante no infecciosa (CERVARIX™).^{3,33,34}
- Practicarse la citología cervico-uterina de forma regular, se considera una

estrategia de prevención secundaria, ya que no disminuye el riesgo de la infección, ni el establecimiento de la enfermedad. La citología es una prueba de tamizaje, ampliamente aplicada en diferentes países, observándose importantes reducciones de la mortalidad por cáncer de cuello uterino.¹⁵ Esta prueba puede ayudar a detectar anomalías del cérvix, que pueden estar en estadios precancerosos, con lo cual se consigue establecer el tratamiento antes de convertirse en cáncer cervical. Las normas vigentes estipulan la realización de la citología entre los 25 a 69 años de edad, en un esquema que incluye una citología negativa inicial, una citología negativa al año y luego controles cada tres años si la citología sigue siendo negativa; esquema conocido como 1-1-3.^{15,26}

Inmunización contra el VPH

En la actualidad, se han mejorado los métodos que impiden que este virus siga afectando de manera tan abrumadora, sobre todo a la población femenina. Se desarrollaron dos vacunas: la vacuna tetravalente recombinante no infecciosa y la vacuna bivalente recombinante no infecciosa.³³

Se debe tener en cuenta que, ninguna de las dos vacunas actualmente disponibles para la prevención del cáncer de cuello uterino son terapéuticas, éstas son profilácticas y por ello es importante saber que su función no radica en tratar o curar lesiones producidas por VPH, sino en prevenirlas.^{5,14,35,36} Si en el momento de la vacunación la mujer ya está infectada por alguno de los tipos de VPH incluidos en la vacuna, ésta quedará protegida con un 100% de eficacia frente a los otros tipos de VPH de la vacuna, pero no frente a los que ya estaba infectada. Así mismo, la vacuna no tiene

efecto sobre la evolución de una eventual lesión o neoplasia cervical que esté ya presente en el momento de la vacunación.^{5,8,37}

Ambas vacunas, son suspensiones líquidas, estériles, preparadas a partir de partículas proteicas de las cápsides virales L1 del VPH.^{14,35,36}

La vacuna tetravalente recombinante no infecciosa (GARDASIL®, comercializada por Merck Sharp & Dohme/Sanofi Pasteur MSD), está diseñada para las mujeres, protegiéndolas contra cuatro tipos de VPH: 6, 11, 16 y 18. Adicional a ello, está destinada a prevenir del cáncer cervico-uterino, vulvar y vaginal, de las lesiones precancerosas o displásicas y de las verrugas genitales.^{5,12,35,36}

Su efectividad es mayor en personas que no hayan estado expuestas a algún tipo de VPH por lo cual se recomienda aplicación en personas (mujeres) que no han iniciado su vida sexual.^{5,14}

Tiempo de Aplicación

Se recomienda su aplicación en niñas y adolescentes entre 9 y 17 años y mujeres de 18 a 26 años. Se administra en forma de tres dosis individuales de 0.5 ml, conservando el siguiente esquema: la primera dosis en la fecha elegida por el paciente, a los dos meses de ésta se procederá con la segunda y a los seis meses después de la primera se habrá completado el esquema, con la tercera y última dosis.^{5,38}

Por otro lado, la vacuna bivalente recombinante no infecciosa (CERVARIX™, producida por Glaxo SmithKline), es una vacuna indicada para proteger a las mujeres frente a la infección por VPH 16 y 18 (responsables de aproximadamente el 70% de los casos de CaCU).^{5,35,36}

Estas enfermedades incluyen:

- Cáncer de cérvix (cuello del útero o matriz).
- Lesiones cervicales precancerosas (cambios en las células del cuello de útero que tienen riesgo de convertirse en cáncer).³⁶

CERVARIX™ está indicada en mujeres de 10 años de edad en adelante. Se aplica igualmente en tres dosis individuales de 0.5 ml, con el siguiente esquema: la primera dosis en la fecha elegida, un mes después de la primera se llevará a cabo la segunda, y la tercera dosis, seis meses después de la primera.⁵

Discusión

A pesar de que el virus del papiloma humano, guarda una estrecha relación con el cáncer de cuello uterino, es esencial dejar en claro que no se postula como el único agente causal de esta enfermedad, ya que se han determinado otros factores que, independientemente de la presencia del virus, pueden considerarse etiológicamente responsables de desencadenar dicha patología.

Dentro de las alternativas más eficaces de prevención, encontramos las vacunas profilácticas (Cervarix™ y Gardasil®). Estas se convierten en un factor protector de libre elección, más aun en Colombia, donde el costo de cada dosis debe ser financiado individualmente, puesto que en la actualidad no se encuentra incluido en el plan ampliado de inmunizaciones (PAI). Acerca de estas vacunas, es importante resaltar que no son curativas o terapéuticas, son profilácticas. No obstante, hoy en día, existen alternativas de prevención, tales como la citología, siendo ésta una prueba de tamizaje de fácil acceso que se encuentra dentro del plan obligatorio de salud (POS).

Sin embargo, este programa de detección precoz se ha tornado ineficaz, debido a la no reclamación de resultados que desencadenan la interrupción del proceso de atención, sobre todo en mujeres con resultados anormales que requieren tratamiento.¹⁴ Adicionalmente, el actual Sistema de Seguridad Social en Salud del país, dificulta el acceso de las mujeres a un tratamiento adecuado y oportuno.³⁹

La ineficacia surgida de las dificultades en la continuidad del diagnóstico y tratamiento del CaCU está respaldada por estudios.^{40,41} Estos muestran que el impacto sobre la mortalidad por cáncer de cérvix, depende no solo de la captación oportuna de los casos, mediante la citología, sino también de su apropiado tratamiento y seguimiento.

Referencias

1. Nazzari, N. O., et al. Lesiones Preinvasoras de Cuello Uterino: Una Visión Actual. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 7: 341-348. 2006
2. Diestro, T. M., Serrano, V. M. y Gómez-Pastrana, N. F. Cáncer de Cuello Uterino. Estado Actual de las Vacunas Frente al Virus del Papiloma Humano (VPH). *Oncología.* 30:42-59. 2007.
3. Conejero, R. C., et al. Prevención de Infecciones por HPV. *Rev. Sogia.* 11: 58-63. 2004.
4. Denny, L., et al. Screen-and-Treat Approaches for Cervical Cancer Prevention in Low-Resource Settings. *JAMA.* 294: 2173-2181. 2005.
5. Widdice, L. E. and Kahn, J. A. Using the New HPV Vaccines in Clinical Practice. *Cleve. Clin. J. Med.* 73: 929-935. 2006.
6. Rivera, Z. R., et al. Mecanismo de Infección y Transformación Neoplásica Producido por Virus Papiloma Humano en el Epitelio Cervical. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 71: 135-140. 2006.
7. Woodman, C. B., Collins, S. I. and Young, L. S. The Natural History of Cervical HPV Infection: Unresolved Issues. *Nature Rev.* 7: 11-18. 2007.
8. García, M. P. Vacunas Profilácticas frente al Virus del Papiloma Humano. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas. 2008.
9. Clifford, G. M., et al. Human Papillomavirus Types in Invasive Cervical Cancer Worldwide: a Meta-analysis. *BJ Cancer.* 88: 63-73. 2003.
10. Longworth, M. S. and Laimins, L. A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 68: 362-372. 2004.
11. Lacruz, P. C., Di Martino, O. B. y Álvarez, F. E. Incidencia de los Diferentes Tipos de Papiloma Virus Humano (HPV) en las Lesiones Escamosas del Cérvix Uterino. *Rev Esp Patol* 36: 79-84. 2003.
12. Instituto Nacional de Cancer. [Sitio en Internet] [Consultado 1 de noviembre de 2009] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/hojas-informativas/vacuna-VPH-respuestas#>.
13. Melo, A. A., et al. Tipificación del virus del papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX región-chile. *Rev Med. Chile.* 131: 1382-1390. 2003.
14. Saslow, D., et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin.* 57:7-28. 2007.
15. Ortiz, R, et al. Factores De Riesgo Para Cáncer De Cuello Uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 55:146-160. 2004.
16. Piñeros, M., et al. Cobertura de la citología de cuello uterino y factores relacionados en Colombia. *Rev. Salud Pública.* 9:327-341. 2006.
17. Wiesner, C. C., Cendales, D.R. y Tovar, M. S. Aplicación de un modelo para el control del cáncer de cuello uterino en Soacha, Colombia. *Rev. Salud Pública.* 10: 691-705. 2008.
18. Amado, H. A., et al. Seguimiento a mujeres con resultado de lesiones intraepiteliales en citología vaginal ESE Salud Pereira 2006. *Rev. Cult. Enfer. Univ. Libre Secc. Pereira Col.* 4: 5-14. 2007.
19. Schlecht, N. F., et al. Modeling the Time Dependence of the Association between Human Papillomavirus Infection and

- Cervical Cancer Precursor Lesions. *Am J Epidemiol.* 158:878–886. 2003.
20. Aoyama, C., et al. Histologic and Immunohistochemical Characteristics of Neoplastic and Nonneoplastic Subgroups of Atypical Squamous Lesions of the Uterine Cervix. *Am J Clin Pathol*; 123:699-706. 2005.
 21. Doorbar, J. The Papillomavirus Life Cycle. *J Clin Virol.* 32S: S7-S15. 2005.
 22. Valente, P. T. Squamous and Glandular Lesions of the Cervix Can They Be Reliably Distinguished in Cervical Smears?. *Lab Med.* 32 : 35-39. 2001.
 23. American Cancer Society. [Sitio en Internet] [Consultado 1 de noviembre de 2009] Disponible en : [http://www.cancer.org/docroot/esp/content/ esp_5_1x_prevenccion_y _factores _de_resgo_8.asp#prevent](http://www.cancer.org/docroot/esp/content/esp_5_1x_prevenccion_y_factores_de_resgo_8.asp#prevent). Consultado: 01/11/09.
 24. Simen, K. A., et al. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks. *Am J Epidemiol.* 169:480-488. 2009.
 25. Weiderpass, E., et al. Alcoholism and Risk for Cancer of the Cervix, Uteri, Vagina, and Vulva. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10: 899–901. 2001.
 26. National Institutes of health. United States National Library of Medicine. [Sitio en Internet] [Consultado 4 de noviembre de 2009] Disponible en : <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000893.htm>.
 27. Madeleine, M. M., et al. Human Papillomavirus and Long-term Oral Contraceptive Use Increase the Risk of Adenocarcinoma in Situ of the Cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10: 171–177. 2001.
 28. Holmes, R. S., et al. HIV Infection as a Risk Factor for Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia in Senegal. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18: 2442-2446. 2009.
 29. División de Prevención y Control del Cáncer y Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud. Información Básica sobre el Cáncer de Cuello Uterino. [Sitio en Internet] [Consultado 4 de noviembre de 2009] Disponible en: http://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic_info/. Actualizado en: 24 de diciembre de 2008.
 30. Thomas D. B. Human Papillomaviruses and Cervical Cancer in Bangkok. III. The Role of Husbands and Commercial Sex Workers. *Am J Epidemiol* 153: 740-748. 2001.
 31. Marés Bermudez, J., et al. Vacuna frente a Papilomavirus humano. Asociación Española de Pediatría (AEP). Comité Asesor de Vacunas. 2007.
 32. Pollack, A.E., Balkin, M.S. and Denny L. Cervical cancer: A call for political will. *Int J Gynaecol Obstet.* 94: 333—342. 2006.
 33. Ehrhardt, J. What School Nurses Need to Know About Cervical Cancer, HPV, and the New Vaccine. *J Sch Nurs.* 23: 310-314. 2007.
 34. Ministerio de Sanidad y Consumo, Subdirección General de Planificación Farmacéutica. Nuevos principios activos: Revisión 2007. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 32:17-25. 2008.
 35. Stanley, M. HPV vaccines: are they the answer?. *Br Med Bull.* 88: 59-74. 2008.
 36. Bosch, F. X., Bernalola, I. E. La vacuna frente al virus del papiloma humano y la incorporación de la pediatría a la prevención del cáncer de cuello uterino. *An Pediatr (Barc).* 65:411-3. 2006.
 37. European Cervical Cancer Association (ECCA) y Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). El primer informe sobre la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) revela desigualdades en la prevención del cáncer cervical en Europa y en España. [Sitio en Internet] [Consultado 1 de noviembre de 2009] Disponible en: http://www.aepcc.org/download/documentos/aepcc/comunicados/Nota_Prensa_ECCA-AEPCC.pdf.

38. Merck Sharp and Dohme de México, S.A. De C.V. [Sitio en Internet] [Consultado 27 de octubre de 2009] Disponible en: <http://plm.wyeth.com.mx/src/Prods/41859.htm>.
39. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Programas eficaces de cribado del cáncer cervicouterino en los países en desarrollo de ingresos bajos y medios. Boletín Organización Mundial de la Salud. 79: 954-972. 2001.
40. Escobar, J.I. Perfil epidemiológico de Pereira 2007. [Sitio en Internet] [Consultado 6 de noviembre de 2009] Disponible en: www.salud.pereira.gov.co.
41. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva: WHO. 2006.