

RECOMENDACIONES

FBA

#01

GT
SSR



Recomendación de tamizaje de cáncer de cuello uterino y lesiones precursoras VPH- relacionadas

Grupo de Trabajo en Salud Sexual y Reproductiva

PRESIDENTA:

Prof. Dra. Beatriz Perazzi
FFyB - UBA. CONICET. PROSAR - FBA

MIEMBROS:

Dr. Facundo Gomez Cherey
Hospital de Clínicas - UBA

Dra. Antonella Ledinic
Hospital de Clínicas - UBA

Dra. Verónica Maldonado
Hospital de Clínicas - UBA

Prof. Dra. Andrea Mangano
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". CONICET

Dra. María Florencia Fernández
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Dra. Lucía Cardinal Hospital de Clínicas
UBA

INTRODUCCIÓN

• Situación actual del Cáncer de Cuello uterino

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el segundo cáncer más común y la segunda causa más común de muerte por cáncer en mujeres en edad reproductiva en todo el mundo [1]. En Argentina se diagnosticaron en el año 2022, 4.696 casos nuevos por año y fallecieron 2.599 mujeres por esta enfermedad, aun cuando es una enfermedad prevenible con los conocimientos y tecnologías disponibles [2]. La Tasa Ajustada por Edad (TAE) de mortalidad por cáncer cervicouterino para Argentina durante el 2021 fue de 7,4 defunciones por 100.000 mujeres. La distribución de las tasas según provincia de residencia mostró importantes desigualdades. La mayor mortalidad se registró en Chaco (14,5/100.000 mujeres), seguida de la provincia de Misiones (14,2/100.000) y Formosa (12,6/100.000). Por otro lado, las jurisdicciones que presentaron las menores tasas ajustadas fueron CABA (4,1/100.000 mujeres), Santa Cruz (4,6/100.000) y La Pampa (4,9/100.000) [3].

En mayo de 2018 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un llamado a la acción para eliminar al CCU como un problema de salud pública. Para ello pone como objetivo que todos los países deben trabajar para lograr una tasa de incidencia inferior a 4 por 100.000 mujeres/año. Para lograrse, de aquí a 2030 deben alcanzarse los siguientes objetivos [4]:

- **El 90% de las niñas vacunadas totalmente con una vacuna contra el virus del Papiloma Humano (VPH) antes de cumplir los 15 años.**
- **El 70% de las mujeres examinadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y de nuevo antes de los 45 años.**
- **El 90% de las mujeres diagnosticadas con lesiones intraepiteliales y cáncer del cuello uterino reciben tratamiento.**

Luego de esta toma de posición por la OMS, la Fundación Bioquímica Argentina considera necesario realizar las recomenda-

INTEGRANTES:

Prof. Dra. Beatriz Perazzi, Dr. Facundo Gomez Cherey, Dra. Antonella Ledinic, Dra. Verónica Maldonado, Prof. Dra. Andrea Mangano, Dra. María Florencia Fernández, Dra. Lucía Cardinal

ciones sobre el tamizaje de cáncer de cuello uterino y lesiones precursoras VPH-relacionadas.

• Efecto de la microbiota en la adquisición, persistencia y progresión del VPH

Es conocido el hecho que un microbioma vaginal balanceado puede prevenir las infecciones del tracto genital inferior, la falta de lactobacilos favorece el desarrollo de vaginosis bacteriana (VB) e infecciones de transmisión sexual como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y VPH [5].

Sin embargo, evidencia reciente sugiere que el estado del microbioma podría influenciar el desarrollo del cáncer, situación que ya ha sido caracterizada para el microbioma gastrointestinal [6]. En cuanto a la relación entre el cáncer ginecológico y el desbalance del microbioma, el ejemplo más claro encontrado hasta este momento es el desarrollo de tumores VPH relacionados. De esta forma el microbioma vaginal podría jugar un rol en la displasia cervical como ha sido estudiado por diferentes grupos de trabajo [7-9].

En nuestra experiencia utilizando secuenciación de nueva generación (NGS) demostramos que en pacientes con HSIL/CCU se detectó una disminución de *L. crispatus* (11,5%) y aumento de *L. iners* (52,5%), *Gardnerella vaginalis* (19%) y *Atopobium vaginae* (7,2%). *Sneathia sanguinensis* estuvo ausente en el grupo VPH-negativo y aumenta conforme avanza la lesión. En el análisis de contraste (HSIL/CCU respecto control) se observó un aumento significativo de *Shuttleworthia satelles* ($p=0,01$), *G. vaginalis* ($p=0,01$), *S. sanguinensis* ($p=0,047$) y *L. gasseri* ($p=0,03$). En las pacientes VPH positivas los CST predominantes fueron CST III (41,2%) y CST IV-B (34,9%) [10].

METODOLOGÍAS DISPONIBLES EN EL TAMIZAJE

El objetivo final del tamizaje poblacional es detectar reales lesiones precursoras del CCU y la patología invasora asintomática inicial, e intenta evitar encontrar y tratar lesiones producidas por infecciones transitorias, que son la mayoría de las lesiones existentes, con lo cual, el margen de error y la posibilidad de producir daño es bastante importante.

En nuestro país se encuentran disponibles dos métodos de tamizaje secundario que son detallados a continuación:

1) Citología convencional

El análisis citológico cervical (prueba de Papanicolaou) identifica a mujeres con lesiones precursoras de cáncer. Se introdujo ampliamente como una prueba de detección durante el siglo XX sin haber sido evaluada en ensayos controlados aleatorizados. The International Agency for Research on Cancer (IARC) identificó 7 estudios de cohorte y 20 estudios de casos y controles realizados en varios países y concluyó que había evidencia suficiente de que la detección mediante citología convencional había reducido la incidencia y la mortalidad asociadas con el cáncer cervical [11]. En el año 1988 se introduce el sistema Bethesda como método de nomenclatura, en un intento de unificar la terminología empleada hasta ese momento. Este sistema está vigente hasta la fecha siendo su última actualización en el año 2014 (**Tabla 1**) [12].

La citología presenta como desventaja una baja sensibilidad para detectar lesiones de alto grado, una importante variabilidad interobservador y no identifica mujeres con mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras intraepiteliales. Una revisión sistemática que incluyó 94 estudios informan que la citología presenta una sensibilidad 30-87% y una especificidad de 86-100% [13].

Tabla 1. SISTEMA BETHESDA 2014

TIPO DE MUESTRA

Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.

ADECUACIÓN DE LA MUESTRA

Satisfactoria para evaluación:

- Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación.
- Indicador de calidad: parcialmente oscurecido por sangre, inflamación, etc.

Insatisfactoria para evaluación:

- Muestra rechazada no procesada por.....(especificar la razón).
- Muestra procesada y examinada pero inadecuada por....(especificar la razón).

Continúa en la página siguiente >>

INTEGRANTES:

Prof. Dra. Beatriz Perazzi, Dr. Facundo Gomez Cherey, Dra. Antonella Ledinic, Dra. Verónica Maldonado, Prof. Dra. Andrea Mangano, Dra. María Florencia Fernández, Dra. Lucía Cardinal

CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad.
- Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares).
- Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.

INTERPRETACIÓN/RESULTADO**Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad**

- No existe evidencia celular de neoplasia.

Hallazgos no neoplásicos (opcional):

- Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratósicos, metaplasia tubaria, atrofia y cambios asociados al embarazo
- Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluye reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino.
- Células glandulares en mujeres con histerectomía.

Organismos:

- *Trichomonas vaginalis*
- Elementos micóticos morfológicamente compatibles con *Candida* spp.
- Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.
- Bacterias de características morfológicamente compatibles con *Actinomyces* spp.
- Cambios celulares compatibles con Herpes simple.
- Cambios celulares compatibles con Citomegalovirus.

Anomalías en células epiteliales**Células escamosas:**

- Células escamosas atípicas
 - Células escamosas con atipia* de significado indeterminado (ASC-US).
 - Células escamosas con atipia* que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL): VPH / CIN 1 / displasia leve.
 - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL): CIN 2-3 / CIS / displasia moderada y severa.
- Carcinoma de células escamosas

Células glandulares:**• Atípicas***

- Células endocervicales NOS
- Células endometriales NOS
- Células glandulares NOS (cuando no se puede precisar origen).

• Atípicas*

- Células endocervicales sugestivas de neoplasia
- Células glandulares sugestivas de neoplasia.

• Adenocarcinoma endocervical in situ.**• Adenocarcinoma**

- Endocervical, endometrial, extrauterino.
- Sin especificar NOS.

• Otras neoplasias malignas (especificar)**Otro:**

- Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa)

PRUEBAS AUXILIARES

Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.

EVALUACIÓN AUTOMATIZADA

Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado

NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL):

Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).

*En Argentina se utiliza la palabra anormalidad de células escamosas y glandulares ya que la palabra atipia tiene una connotación de neoplasia.

2) Test de VPH

Se reconoce que existe un vínculo etiológico entre la infección persistente por VPH y el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino. Esto ha llevado a la idea de que la detección de secuencias del genoma del VPH podría convertirse en una herramienta de detección [11]. Ensayos clínicos controlados han demostrado que las mujeres con un resultado negativo en la prueba de ADN de VPH-ar tienen menores riesgos de CIN3 y cáncer de cuello uterino que las mujeres con citología cervical normal; por lo tanto, muchos países están avanzando hacia la detección con pruebas de VPH [14].

Las ventajas de las pruebas del VPH son una mayor sensibilidad, pero menor especificidad para lesión intraepitelial escamosa (SIL) de alto grado y mejor reproducibilidad que la citología.

La sensibilidad de las pruebas del VPH para SIL de alto grado debe ser superior o igual al 90%, y el porcentaje de mujeres de la población general que den falsos positivos debe ser inferior o igual a los umbrales establecidos de pruebas del ADN del VPH bien validadas (CH2- GP5+/GP6+ PCR-EIA) [15].

El análisis de modelado de microsimulación realizado para el United States Preventive Services Taskforce (USPSTF) demuestra que las pruebas primarias de VPH son más efectivas en comparación con la citología sola y son más eficientes que el cotesting (citología + Test de VPH) [16].

La detección de ADN del VPH en el contexto de programas de tamizaje puede realizarse mediante 3 tipos de pruebas (**Tabla 2**):

1. Pruebas directas: mediante captura de híbridos que permiten la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-ar) sin realizar amplificación previa del ADN.

2. Amplificación de un fragmento de ADN viral (con o sin genotipificación): amplifican un fragmento del ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para obtener millones de copias del mismo tanto de manera convencional como en tiempo real. Las pruebas de genotipificación permiten identificar los tipos virales de manera específica (usualmente de manera específica (usualmente el VPH 16 y 18).

3. Detección de ARNm: identifican la expresión de los genes de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH.

INTEGRANTES:

Prof. Dra. Beatriz Perazzi, Dr. Facundo Gomez Cherey, Dra. Antonella Ledinic, Dra. Verónica Maldonado, Prof. Dra. Andrea Mangano, Dra. María Florencia Fernández, Dra. Lucía Cardinal

Tabla 2. Tipo de pruebas de VPH utilizadas para tamizaje

| PRUEBAS | TIPOS DE TÉCNICAS |
|---------|--|
| ADN | Directas-Detección del genoma (Captura de Híbridos tipo 2) |
| | Amplificación de un fragmento de ADN viral |
| | Amplificación de un fragmento de ADN viral y genotipificación de VPH-ar (VPH-16, VPH-18 y otros tipos virales) (Real Time PCR) |
| ARN | Amplificación de proteínas E6/E7 de VPH-ar |
| | Anticuerpos monoclonales contra oncoproteínas virales |

ETAPA PREANALÍTICA

Preparación para el examen:

Programar la toma de la muestra para citología fuera del periodo menstrual, pero si está presentando un sangrado inesperado, no postergar la toma. Dentro de las 48 horas anteriores al examen evitar lo siguiente: Duchas vaginales- Relaciones sexuales con penetración vaginal- Uso de tampones o realizar estudios con sonda transvaginal.

Es importante que se respete el orden en la toma de muestra, según se indica a continuación:

1. Toma de muestra para detección de VPH
2. Toma de muestra para citología

Paso 1.

- Introducir el cepillo y rótelo suavemente 1/4 o 1/2 vuelta en una dirección. **NO INTRODUCIR COMPLETAMENTE EL CEPILLO EN EL CANAL ENDOCERVICAL.**
- Evitar rotar el cepillo en demasía de manera de no provocar sangrado profuso, ya que la sangre puede interferir en la reacción. Las muestras con abundante presencia de sangre pueden ser rechazadas.
- Retirar el cepillo del canal y evitar tocar la superficie vaginal al retirar el cepillo.

Paso 2.

- Introducir el cepillo en el medio de recolección rápidamente.
- Rotar el cepillo por lo menos 10 veces mientras se presiona contra las paredes y el fondo del medio de recolección.
- Agitar vigorosamente el cepillo dentro del medio de recolección para desprender el material tomado.

Paso 3.

- Realizar toma de citología exo y endocervical con espátula de Ayre y cepillo endocervical.
- Realizar extensión de las muestras sobre portaobjetos limpios.
- Fijar la muestra inmediatamente con fijador celular aplicado a 10 cm de la misma.

ESTUDIO DE LA MICROBIOTA VAGINAL

Balance del contenido vaginal (BACOVA) y determinaciones complementarias: pH, prueba de aminas

La metodología del Balance del Contenido Vaginal (BACOVA) define cinco EVBs basados en el análisis morfológico del contenido vaginal en base a la relación del valor numérico (VN) y de la reacción inflamatoria vaginal (RIV), a través del examen en fresco y las coloraciones de Gram y Giemsa, identificándose 5 EVB adaptados a la mujer en edad fértil y la menopausia (**Tabla 3**) [17].

INTEGRANTES:

Prof. Dra. Beatriz Perazzi, Dr. Facundo Gomez Cherey, Dra. Antonella Ledinic, Dra. Verónica Maldonado, Prof. Dra. Andrea Mangano, Dra. María Florencia Fernández, Dra. Lucía Cardinal

Tabla 3. Estudio de los Estados Vaginales Básicos (EVV) mediante BACOVA en la mujer en edad fértil y menopausia.

| Estado Vaginal Básico (EVV) | Sigla | Valor numérico (VN) de la microbiota habitual (Mujer en edad Fértil) | Valor numérico (VN) de la microbiota habitual (Mujer en edad Menopáusica) | Reacción inflamatoria vaginal (RIV) |
|--------------------------------------|----------|--|---|-------------------------------------|
| I -Microbiota Normal | MN | 0 a 3 | 0 a 5 | NO |
| II-Microbiota Normal más RIV | MN + RIV | 0 a 3 | 0 a 5 | SI |
| III-Microbiota Intermedia | MI | 4 a 6 | 6 | NO |
| IV- Vaginosis Bacteriana | VB | 7 a 10 | 7 a 10 | NO |
| V- Vaginitis Microbiana Inespecífica | VMI | 4 a 6 7 a 10 | 6 7 a 10 | SI |

Lo real es que **BACOVA** con la detección de EVBs es la base de orientación de laboratorio de mayor valor costo beneficio positivo en el diagnóstico del complejo de síndromes que integran la disfunción vaginal. BACOVA no incorpora las determinaciones de pH y prueba de aminas. Sin embargo, si se dispone de estos criterios al momento de la toma de muestra, se contribuye eficientemente en la decisión de seguimiento.

- **Identificación de las especies de lactobacilos**

Proteómica

Mediante la espectrometría de masa el estudio proteómico utiliza con preferencia el MALDI-TOF MS. Esta metodología muestra una alta eficiencia en la caracterización proteómica que permite la caracterización de diferentes especies bacterianas de un mismo género, en función de la detección simultánea de proteínas con diferentes actividades biológicas [18]. En este sentido la proteómica permite la caracterización de las especies de ***Lactobacillus cultivables***. Al respecto, Champer et al. [6], demostraron que la falta de especies de lactobacilos productoras de agua oxigenada como *L. crispatus* y el predominio de especies con menor producción o no productoras de este metabolito como *L. gasseri* y *L. iners*, incrementa el riesgo de adquisición de VB. Asimismo, Perazzi et al. [19], demostraron que la proteómica mostró una excelente correlación con la secuenciación del gen ARN ribosomal 16S (método de referencia) en la identificación de las especies de lactobacilos del contenido vaginal (CV).

Genómica

Se puede caracterizar la totalidad de las especies de lactobacilos (cultivables y no cultivables) del CV y determinar su proporción relativa mediante **Metagenómica** (secuenciación masiva del gen bacteriano ARNr 16S, determinando la proporción según la abundancia de dicho gen). Si no es posible realizar metagenómica para caracterizar las especies de lactobacilos, una alternativa es realizar a partir del CV una amplificación génica de las principales especies de lactobacilos tanto protectoras como no protectoras, por ejemplo, mediante una **PCR multiplex** con primers específicos dirigidos hacia *L. crispatus* como especie protectora y hacia a *L. gasseri* y *L. iners* como especies con menor rol protector.

INTEGRANTES:

Prof. Dra. Beatriz Perazzi, Dr. Facundo Gomez Cherey, Dra. Antonella Ledinic, Dra. Verónica Maldonado, Prof. Dra. Andrea Mangano, Dra. María Florencia Fernández, Dra. Lucía Cardinal

CONCLUSIONES

1. La citología presenta una sensibilidad baja, sin embargo, sigue siendo un método utilizado por el bajo costo de su realización.
2. Los test de VPH elevan la sensibilidad de detección y permiten identificar el grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar lesiones precursoras y CCU.
3. La disbiosis vaginal es un factor de riesgo para la persistencia y progresión de las lesiones intraepiteliales escamosas.

**RECOMENDACIONES DE LA FUNDACIÓN
BIOQUÍMICA ARGENTINA:****Inicio de Tamizaje**

Debido a la historia natural de la enfermedad se recomienda iniciar el tamizaje para CCU a los 3 años de inicio de las relaciones sexuales, en todo individuo con cuello uterino independientemente de su género. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con factores de riesgo que pueden tener una evolución más rápida de la enfermedad en quienes se recomienda comenzar al año del inicio de las relaciones sexuales.

Métodos de Tamizaje

- Citología sola
- Test de VPH sin genotipificación (en pacientes a partir de los 30 años)
- Test de VPH con genotipificación (en pacientes a partir de los 25 años)

Seguimiento: Ver algoritmos a continuación

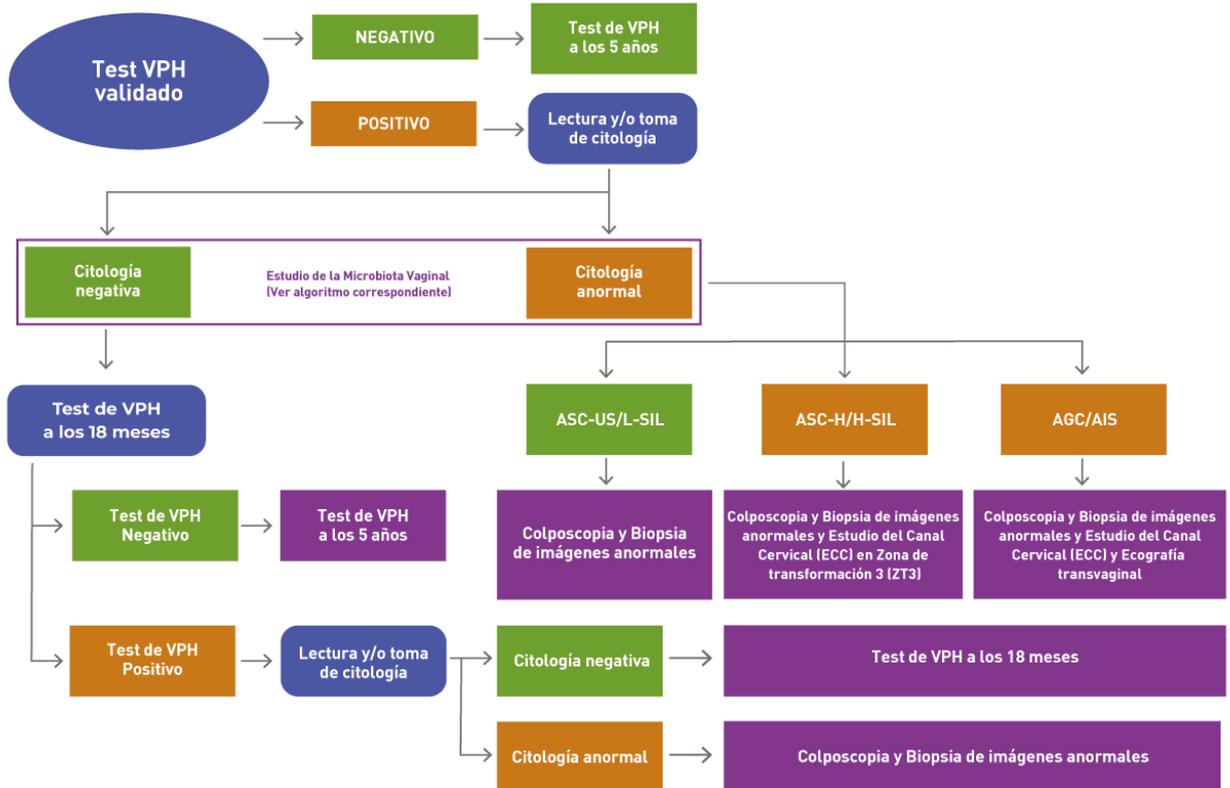
- **Algoritmo 1: Tamizaje y seguimiento de mujeres según resultado de la citología y pacientes sin disponibilidad para realizar detección de VPH**



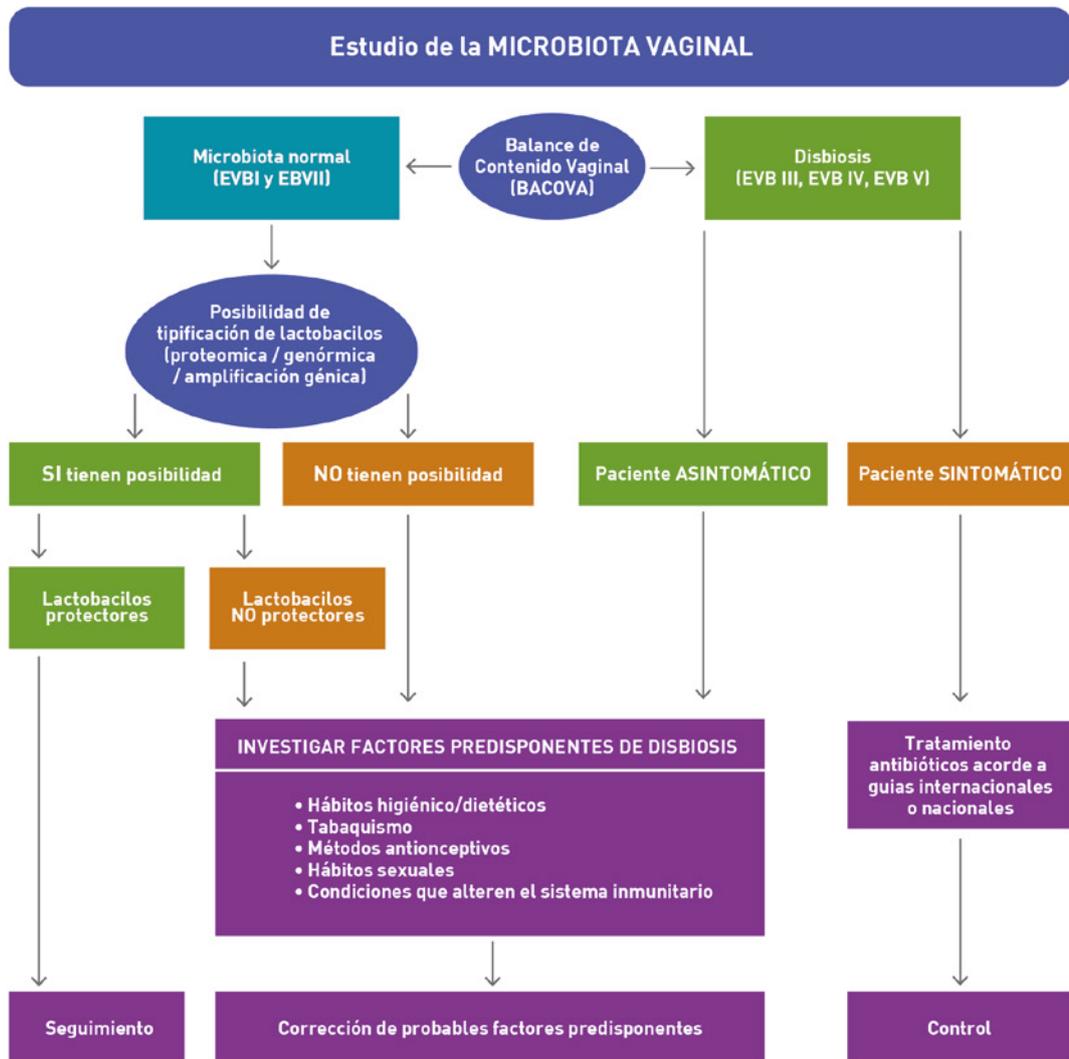
INTEGRANTES:

Prof. Dra. Beatriz Perazzi, Dr. Facundo Gomez Cherey, Dra. Antonella Ledinic, Dra. Verónica Maldonado, Prof. Dra. Andrea Mangano, Dra. María Florencia Fernández, Dra. Lucía Cardinal

• **Algoritmo 2: Tamizaje de mujeres según resultado del test de VPH y su seguimiento**



• **Algoritmo 3: Algoritmo del Estudio de la Microbiota Vaginal**



INTEGRANTES:

Prof. Dra. Beatriz Perazzi, Dr. Facundo Gomez Cherey, Dra. Antonella Ledinic, Dra. Verónica Maldonado, Prof. Dra. Andrea Mangano, Dra. María Florencia Fernández, Dra. Lucía Cardinal

BIBLIOGRAFÍA

1. Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., & Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet. Global health*, 8(2), e191–e203.
2. Global cancer observatory. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2022 (<https://gco.iarc.fr/>).
3. Mortalidad por cáncer cervicouterino, Instituto Nacional del Cancer, 2023 <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad-ccu>
4. World Health Organization. (2013). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/94384>
5. Gao, W., Weng, J., Gao, Y., & Chen, X. (2013). Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*, 13, 271. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-271>
6. Champer, M., Wong, A. M., Champer, J., Brito, I. L., Messer, P. W., Hou, J. Y., & Wright, J. D. (2018). The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 125(3), 309–315.
7. Audirac-Chalifour, A., Torres-Poveda, K., Bahena-Román, M., Téllez-Sosa, J., Martínez-Barnetche, J., Cortina-Ceballos, B., López-Estrada, G., Delgado-Romero, K., Burguete-García, A. I., Cantú, D., García-Carrancá, A., & Madrid-Marina, V. (2016). Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PloS one*, 11(4), e0153274.
8. Brotman, R. M., Shardell, M. D., Gajer, P., Tracy, J. K., Zenilman, J. M., Ravel, J., & Gravitt, P. E. (2014). Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *The Journal of infectious diseases*, 210(11), 1723–1733.
9. Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., Bhatia, R., Lyons, D., Paraskevaidis, E., Li, J. V., Holmes, E., Nicholson, J. K., Bennett, P. R., & Kyrgiou, M. (2015). Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific reports*, 5, 16865.
10. Payalef, S., Gomez Cherey, JF., Fernandez, M., Reyes, A., Maldonado, V., Losada, M., Cardinal, L., Ruhke, M., Vaty, C., Famiglietti, A., Fleider, L., Mangano, A., Tatti, S., Perazzi, B., (2023). Desbalance del microbioma vaginal y su relación con la progresión de lesiones relacionadas al virus del papiloma humano. CUBRA. Libro de Resúmenes, 49.
11. ARC (2022). Cervical cancer screening. IARC Handb Cancer Prev. 18:1–456. Available from: <https://publications.iarc.fr/604>.
12. Nayar, R., & Wilbur, D. C. (2015). The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer cytopathology*, 123(5), 271–281.
13. Nanda, K., McCrory, D. C., Myers, E. R., Bastian, L. A., Hasselblad, V., Hickey, J. D., & Matchar, D. B. (2000). Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 132(10), 810–819.
14. Machalek, D. A., Roberts, J. M., Garland, S. M., Thurloe, J., Richards, A., Chambers, I., Sivertsen, T., & Farnsworth, A. (2019). Routine cervical screening by primary HPV testing: early findings in the renewed National Cervical Screening Program. *The*

Recomendaciones de tamizaje de cáncer de cuello de uterino y lesiones precursoras VPH-relacionadas.

Medical journal of Australia, 211(3), 113-119.

15. Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H. W., Killackey, M., Kulasingam, S. L., Cain, J. M., Garcia, F. A., Moriarty, A. T., Waxman, A. G., Wilbur, D. C., Wentzensen, N., Downs, L. S., Jr, Spitzer, M., Moscicki, A. B., Franco, E. L., Stoler, M. H., Schiffman, M., Castle, P. E., Myers, E. R., Chelmow, D., Waldman, J. (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Journal of lower genital tract disease*, 16(3), 175-204.
16. Kim, J. J., Burger, E. A., Regan, C., & Sy, S. (2018). Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
17. Proyecto BACOVA, Programa PROSAR, Fundación Bioquímica Argentina. Manual de Procedimientos BACOVA 2018. Disponible en: <http://www.fba.org.ar/PROSAR>
18. Karas, M., Krger, R. Ion Formation in MALDI: The Cluster Ionization Mechanism. *Chemical Reviews* 2003; 103: 427440. Doi: 10.1021/cr010376a.
19. Perazzi, B. E., Menghi, C. I., Coppolillo, E. F., Gatta, C., Eliseth, M. C., de Torres, R. A., Vay, C. A., & Famiglietti, A. M. (2010). Prevalence and comparison of diagnostic methods for *Trichomonas vaginalis* infection in pregnant women in Argentina. *The Korean journal of parasitology*, 48(1), 61-65.