

Impacto de revoluciones científicas en bioquímica y biología molecular en la prevención del cáncer cervicouterino

Impact of Scientific Revolutions in Biochemistry and Molecular Biology
On the Prevention of Cervical Cancer

Maydelín Frontela Noda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3817-0262>

Thalia Soto Salazar¹ <https://orcid.org/0000-0001-7393-3256>

Susana Domínguez Bauta¹ <https://orcid.org/0000-0001-7892-966X>

Tania Trujillo Perdomo¹ <https://orcid.org/0000-0001-6982-2035>

¹Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR).
La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: maydefrontela@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer cervicouterino es la cuarta neoplasia que afecta al sexo femenino a nivel mundial, cuyo principal agente etiológico es la infección persistente por los genotipos de alto riesgo oncogénico del virus del papiloma humano (VPH). Las estrategias de prevención del cáncer cervicouterino han evolucionado en el tiempo en consonancia con el desarrollo de las ciencias biológicas.

Objetivo: Analizar la influencia de las revoluciones científicas en bioquímica y biología molecular en las estrategias de prevención del cáncer cervicouterino.

Métodos: Se realizó una revisión de los textos publicados entre 1943 y 2022 en inglés y español, disponibles en las bases de datos PubMed, PubMed Central, Web of Science, Scopus, Google académico y SciELO. Las palabras clave que se

utilizaron en la búsqueda fueron: revoluciones científicas, bioquímica y biología molecular, prevención del cáncer cervicouterino, vacunas contra el virus del papiloma humano y pruebas moleculares para el virus del papiloma humano.

Desarrollo: Se abordaron aspectos relacionados con la epidemiología, la etiología y el diagnóstico de las lesiones premalignas y el cáncer cervicouterino. Se realizó una reseña histórica de las revoluciones científicas sucedidas en las ciencias biológicas y se describió su influencia en la evolución de las estrategias de prevención de esta neoplasia.

Conclusiones: El descubrimiento del virus del papiloma humano como factor etiológico principal del cáncer cervicouterino, unido a la aplicación de los avances científicos y tecnológicos que han acontecido en la bioquímica y la biología molecular, han permitido importantes cambios de paradigma en las estrategias de prevención de esta neoplasia. La vacunación y la detección molecular del virus del papiloma humano son aceptadas actualmente como estrategias preventivas eficaces, pero constituyen un reto para los países de medianos y bajos ingresos.

Palabras clave: revoluciones científicas; bioquímica y biología molecular; prevención del cáncer cervicouterino (CCU); virus del papiloma humano (VPH); vacunas anti-VPH; pruebas moleculares para VPH.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is the fourth neoplasm that affects women worldwide, the main etiological agent is persistent infection by high oncogenic risk genotypes of the human papillomavirus (HPV). Cervical cancer prevention strategies have evolved over time in line with the development of biological sciences.

Objective: To analyze the influence of scientific revolutions in biochemistry and molecular biology on cervical cancer prevention strategies.

Methods: A review was carried out of the texts published from 1943 to 2022 in English and Spanish, available in PubMed, PubMed Central, Web of Science, Scopus, Google Scholar and SciELO databases. The keywords used in the search were scientific revolutions, biochemistry and molecular biology, cervical cancer

prevention, human papillomavirus vaccines, and molecular testing for human papillomavirus.

Development: Aspects related to the epidemiology, etiology and diagnosis of premalignant lesions and cervical cancer were addressed. A historical review of the scientific revolutions that occurred in the biological sciences was carried out and their influence on the evolution of prevention strategies for this neoplasia was described.

Conclusions: The discovery of the human papillomavirus as the main etiological factor of cervical cancer, together with the application of the scientific and technological advances that have occurred in biochemistry and molecular biology, have allowed important paradigm shifts in cancer prevention strategies. this neoplasm. Vaccination and molecular detection of human papillomavirus are currently accepted as effective preventive strategies, but constitute a challenge for low- and middle-income countries.

Keywords: scientific revolutions; biochemistry and molecular biology; cervical cancer (CCU) prevention; human papillomavirus (HPV); anti-HPV vaccines; Molecular testing for HPV.

Recibido: 23/06/2022

Aprobado: 23/08/2022

Introducción

El cáncer cervicouterino (CCU) es la cuarta neoplasia que afecta al sexo femenino a nivel mundial, con 604 127 nuevos casos (3,1 %) y 41 831 muertes (3,4 %) en 2020.⁽¹⁾ Todos los países están afectados, pero la incidencia y la mortalidad es mayor en aquellos de bajos y medianos ingresos. La proporción de mujeres con CCU que fallecen en los países en vías de desarrollo supera el 60 %, en contraste con los países desarrollados donde solo ocurren el 30 % de las muertes por esta causa.⁽²⁾

Las tasas de incidencia en África subsahariana, Melanesia, América del Sur y Sudeste asiático son las más altas entre todos los países del mundo.⁽³⁾

En Cuba, el CCU ocupó el cuarto lugar en incidencia (2017) y el quinto en mortalidad (2020) entre las neoplasias que afectan el sexo femenino, según datos publicados en el Anuario Estadístico de Salud Pública, 2020 (MINSAP, 2021).⁽⁴⁾ Si no se implementan estrategias de prevención más efectivas, se estima que para el año 2030 ocurra un incremento de un 21 % de los casos y un 27 % de las muertes con respecto al 2018. La mayoría de ellos ocurrirá en países de bajos y medianos ingresos, lo que refleja las severas diferencias existentes en la morbilidad y mortalidad por CCU a nivel global.⁽⁵⁾

El principal agente causal del CCU es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH),^(6,7) que constituye una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes en el mundo. Las estrategias de prevención del CCU han evolucionado en el tiempo en consonancia con el desarrollo de las ciencias biológicas, con una marcada influencia de las revoluciones científicas ocurridas en las disciplinas de bioquímica y biología molecular.

Desde 1940, se implementó la citología (prueba de Papanicolaou), que conjuntamente con la confirmación por estudios colposcópicos e histológicos, permiten la detección y el tratamiento temprano de las lesiones premalignas y del CCU.⁽⁸⁾ Sin embargo, los programas de tamizaje para el CCU se han reevaluado frecuentemente en las dos últimas décadas, de acuerdo a la disponibilidad de nuevas tecnologías para el diagnóstico, y en la medida en que avanzaron los estudios epidemiológicos, se alcanzó una mejor comprensión de la historia natural del desarrollo del CCU. También se han considerado la facilidad, aceptabilidad, sostenibilidad y la relación costo/beneficio asociadas a la implementación de estos programas.

Las estrategias preventivas se han extendido con la incorporación de otra herramienta de prevención primaria de gran importancia, la vacunación contra el VPH, que debe contribuir a disminuir el CCU y otros cánceres asociados en los próximos años.⁽⁹⁾ Este trabajo tiene el objetivo de analizar el impacto de las

revoluciones científicas en bioquímica y biología molecular en las estrategias de prevención del CCU.

Conceptos de revolución científica, paradigma y cambio de paradigma

El filósofo e historiador de la ciencia, Thomas S. Kuhn, en su obra *La estructura de las revoluciones científicas* (1962),⁽¹⁰⁾ define los términos de revoluciones científicas, paradigma y cambio de paradigma. El concepto kuhniano de revolución científica tiene en cuenta la relación entre las condiciones socioeconómicas y el entorno intelectual. Se concibe como el momento en que la producción científica deja de reproducir los esquemas aceptados hasta ese momento del desarrollo de la ciencia y se produce un cambio en el conjunto de conocimientos admitidos por la comunidad científica. Kuhn utilizó el término paradigma para describir el conjunto de prácticas y saberes que definen una disciplina científica durante un período específico. Posteriormente, Kuhn redefine esta visión y lo relaciona con lo que él denomina una *matriz disciplinar*, que no es más que el conjunto de concesiones a las que llega un determinado grupo en cuanto a la forma de enfrentar los dilemas impuestos por la investigación.⁽¹¹⁾

Kuhn distingue cronológicamente tres etapas del desarrollo de la ciencia: fase precientífica, fase de ciencia normal y fase de ciencia revolucionaria. La primera etapa se da una sola vez y se caracteriza por presentar numerosas teorías incompatibles e incompletas. Si los individuos de una comunidad precientífica logran un consenso sobre métodos, terminología y tipos de experimentos, se acepta un paradigma y se da comienzo a la segunda fase. En esta se desarrolla la ciencia bajo la anuencia de la comunidad científica, sin embargo, cuando empiezan a aparecer fenómenos que no pueden ser explicados por el paradigma aceptado, comienza a generarse uno nuevo. La tercera fase puede ocurrir varias veces en el desarrollo de la ciencia. Se caracteriza por la asimilación de un nuevo tipo de

fenómeno o de una nueva teoría científica que implica un cambio de paradigma, mediante una revolución científica, que rechaza al paradigma anterior.⁽¹²⁾

Revoluciones científicas y cambios de paradigma en la bioquímica y la biología molecular

A lo largo de la historia de las ciencias biológicas han existido varias revoluciones científicas, que han dado lugar a un cambio radical en el enfoque que hasta ese momento se daba a la disciplina. Como ejemplos de estas revoluciones en el campo de la bioquímica y la biología molecular, se puede citar:

- Revolución mendeliana o revolución genética (1866-1953). Trabajos de Gregor Mendel (1865, *Experimentos sobre la hibridación de plantas*) en genética, sientan las bases de la teoría genética clásica al proponer las leyes sobre la herencia de caracteres.⁽¹³⁾
- Revolución bioquímica (1953-1990). Descubrimiento de la estructura del ADN por Watson y Crick (1953), definición “molecular” del gen (como fragmento de ADN) y el código genético.^(14,15) Establecimiento del dogma central de la biología molecular (1958),⁽¹⁶⁾ que puede considerarse la contribución más importante a las ciencias biológicas en el siglo XX. Esto dio lugar a lo que se ha denominado la teoría genética molecular.⁽¹⁷⁾

Se desarrollaron las técnicas de secuenciación de primera generación,⁽¹⁸⁾ la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *Polimerase chain reaction*),⁽¹⁹⁾ con sus modificaciones como la RT-PCR (reverso transcripción seguida de PCR)⁽²⁰⁾ para la detección del ARN, además de las técnicas basadas en la hibridación de ácidos nucleicos.⁽²¹⁾ El advenimiento de la tecnología del ADN recombinante en la década de los 80 del siglo XX, revolucionó el desarrollo de la biología y permitió la producción de una amplia gama de productos farmacéuticos como la producción de anticuerpos y sus derivados, desarrollo de vacunas, proteínas y hormonas recombinantes, así como medicamentos contra enfermedades hereditarias y el cáncer.⁽²²⁾

- Revolución genómica (1990-2003). En este período, el avance de las técnicas de secuenciación del ADN condujo a la secuenciación del genoma humano (Proyecto Genoma Humano). El concepto de expresión génica cambió a lo largo del tiempo al hacerse cada vez más sofisticado. Se describieron diferentes tipos de ARN (mensajero, transferencia, ribosomal, no codificante [microRNA]) y se modificaron los conceptos de gen, expresión génica, así como el dogma central de la biología molecular.⁽¹⁷⁾ En esta etapa se desarrolló la PCR múltiple y desde inicios de la década del 90 del siglo pasado, la técnica se convirtió en cuantitativa (qPCR). Mediante la qRT-PCR se fortaleció el estudio de la expresión génica.⁽²³⁾

Adicionalmente, desde finales de la década del 80 con los progresos de la nanotecnología, surgieron los microarreglos de ADN,⁽²⁴⁾ que permiten analizar el comportamiento de miles de genes simultáneamente. Esto proporcionó un conjunto de datos sobre la expresión génica y la relación entre los genes, que permitió la clasificación de enfermedades complejas mediante los perfiles de expresión, con el correspondiente ajuste de su diagnóstico y tratamiento.⁽²⁵⁾

- Revolución posgenómica (2003-actualidad). Se caracteriza por la incorporación de los métodos de secuenciación masiva, tanto de ADN como de ARN, y posteriormente la secuenciación de molécula única que permite generar secuencias de gran tamaño.⁽²⁶⁾ Se estudia el nivel epigenético, así como las proteínas y las vías metabólicas, mediante una serie de disciplinas conocidas como ómicas (para estudiar el epigenoma, el proteínoma, el metaboloma, el microbioma).

Se desarrolla un enfoque holístico en las investigaciones biológicas, dentro de las cuales se destaca la biología de sistemas.⁽²⁷⁾ Con el crecimiento exponencial de los datos a partir de la era genómica, se ha producido una rápida proliferación de la bioinformática, como herramienta fundamental para su procesamiento.⁽²⁸⁾ El principal reto filosófico consiste en analizar si esta etapa posgenómica constituye una sofisticación aún mayor de la teoría

genética molecular, o acontece un cambio completo de paradigma, que producirá una nueva teoría genética de procesos moleculares.⁽¹⁷⁾

Evolución de las estrategias de prevención del CCU

Implementación de la citología para el tamizaje del CCU

Los trabajos del Dr. George Nicolás Papanicolaou (1883-1962) sobre el estudio de las citologías de pacientes con cáncer en 1928,⁽⁸⁾ tuvieron poca influencia en el momento de su divulgación. Sus investigaciones produjeron gran impacto en la comunidad científica a partir de 1940, al publicarse la identificación de células cancerosas del cuello uterino y del endometrio en citologías vaginales con sospecha de cáncer, en *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, y la monografía *Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear* (1943).⁽²⁹⁾ Estos hallazgos fueron corroborados por muchos investigadores y se le dio su nombre a la prueba. Esto, unido al desarrollo de la colposcopia,⁽³⁰⁾ permitió la introducción de la citología para el diagnóstico del CCU y las lesiones premalignas en la década del 40 del siglo pasado.

La citología tiene la ventaja de ser una técnica de bajo costo y de fácil aplicación masiva para la pesquisa de CCU. Tiene una especificidad del 98 % y una sensibilidad del 51 % o mayor (alta probabilidad de falsos negativos). Las mujeres con citología alterada son remitidas a colposcopia para examinar visualmente el cuello del útero y obtener una biopsia de las lesiones observadas para los estudios histológicos. Los hallazgos histológicos se clasifican en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo (LIEBG) y alto grado (LIEAG) o CCU invasivo.⁽³¹⁾

Desde su desarrollo, a mediados del siglo XX, el cribado del CCU mediante la citología y la posterior inclusión de la citología en fase líquida, ha sido el paradigma de la prevención secundaria de esta neoplasia. Esta estrategia ha reducido el número de casos nuevos y muertes por este cáncer en países de medianos y altos recursos.⁽³²⁾ La reducción de la mortalidad fue de un 70 % con respecto a las cifras anteriores a su introducción masiva y sistemática.⁽³³⁾ Sin embargo, esta reducción no se ha observado de forma similar en los países de bajos ingresos. La carga del

CCU en estos países se ha atribuido principalmente a la imposibilidad de establecer y mantener un efectivo programa de tamizaje por medio de la citología,⁽³⁴⁾ así como programas de inmunización de alcance universal. Adicionalmente, el limitado acceso a los servicios de radioterapia contribuye significativamente a la elevada mortalidad por esta causa.⁽³⁵⁾

A pesar de su utilidad, la citología es altamente subjetiva y depende de una toma de muestras óptima. La necesidad de muestreo cervical frecuente y los errores en la interpretación llevan a altas tasas de diagnósticos falsos-negativos, que resultan en una mala clasificación diagnóstica o en un diagnóstico atrasado y con costos adicionales.⁽³⁶⁾

Virus del papiloma humano como agente causal del cáncer cervicouterino

En 1975, el doctor Harald zur Hausen propuso, basado en diversas evidencias, que el VPH era el agente etiológico del CCU.⁽³⁷⁾ Paralelamente, los avances en las técnicas de biología molecular, y específicamente el desarrollo de la PCR, permitió que a inicios de la década de los 90 se expandiera el estudio del VPH y se llevaran a cabo las primeras investigaciones de tipo epidemiológico. En esa misma época se determinó el papel de las proteínas virales E6 y E7 en la inactivación de los genes supresores de tumor p53 y pRb, con lo que se establecieron los principios de inmortalización y transformación de los VPH.^(38,39) En 1997 se estableció la compilación de secuencias de VPH y en 1999 se definió que el VPH se encuentra prácticamente en el 100 % de los carcinomas cervicales.⁽⁴⁰⁾ En el 2003 se publicó un estudio epidemiológico hecho a escala mundial, el cual fue fundamental para la clasificación de los VPH asociados a cáncer.⁽⁴¹⁾ En 2004 ya se habían reportado 118 papilomavirus y se establecieron los términos para la clasificación taxonómica de los VPH.⁽⁴²⁾ Con ello se crearon las bases para el desarrollo de pruebas moleculares para la detección del VPH y el desarrollo de vacunas. En 2008 el doctor zur Hausen recibió el premio Nobel de Medicina y Fisiología debido a sus aportes en el descubrimiento del VPH como factor etiológico

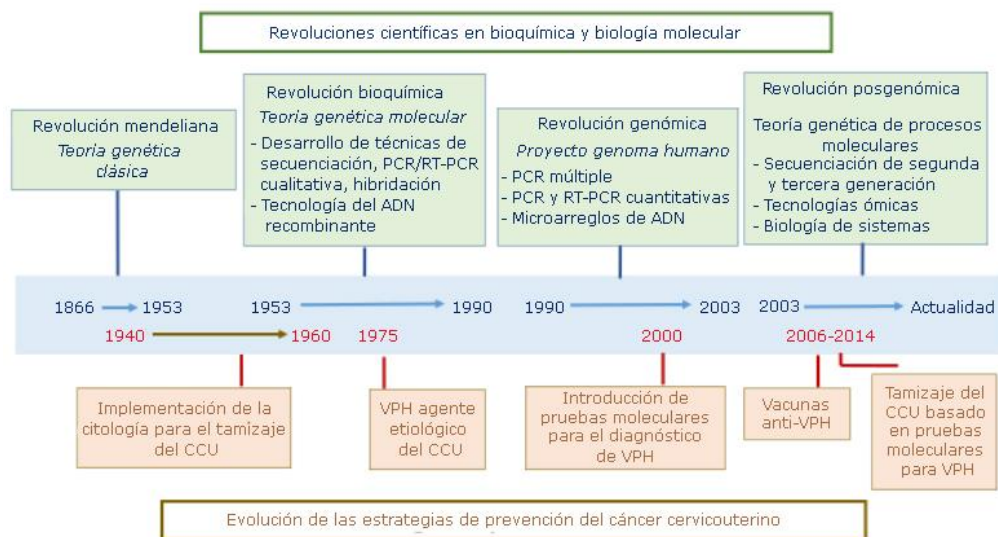
del cáncer cervicouterino, lo cual ha representado otro de los eventos culminantes en la investigación de los virus como agentes causales del cáncer.

Hasta la fecha se han descrito cerca de 200 tipos virales de VPH.⁽⁴³⁾ De acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, del inglés *International Agency for Research on Cancer*), 12 de ellos (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 y -59) son clasificados como carcinógenos tipo I, mientras que otros 2 (VPH-66 y -68) se clasifican como carcinógenos del grupo 2.⁽⁴⁴⁾ A nivel mundial, los VPH más prevalentes en cáncer cervicouterino son el VPH-16 (57 %) y el -18 (16 %), seguidos de los VPH 33, -45, -58, -31, -52 y -35.⁽⁴⁵⁾

Desarrollo de pruebas moleculares para la detección del VPH

El desarrollo tecnológico ha impactado en el área del diagnóstico molecular del VPH. En este contexto las pruebas moleculares han sido uno de los avances más significativos derivados de la ingeniería genética, cuyo fundamento involucra la manipulación *in vitro* de los ácidos nucleicos. Lo que se busca con estas técnicas es detectar si está presente o no el virus a través de la identificación del ADN o ARNm viral en las muestras de células exfoliadas de cuello de útero, aun antes de la presencia de lesiones premalignas o malignas en este sitio anatómico. En la actualidad existe un gran repertorio de técnicas para este fin, como la hibridación *in situ*, la PCR y la secuenciación,^(46,47) desarrolladas en el contexto de la era genómica dentro de las ciencias biológicas.

Para una mejor comprensión, se ha elaborado la siguiente figura en la que se observa el desarrollo paralelo de las disciplinas de bioquímica y biología molecular, y su impacto en las estrategias de prevención del CCU (fig.).



PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RT-PCR: reverso transcripción-reacción en cadena de la polimerasa; ADN: ácido desoxirribonucleico; CCU: cáncer cervicouterino; VPH: virus del papiloma humano

Fig. - Línea del tiempo de las revoluciones científicas en bioquímica y biología molecular y su influencia en las estrategias de prevención del cáncer cervicouterino.

La detección del VPH puede realizarse mediante pruebas que permitan su identificación directa, sin realizar una amplificación previa del ADN. Ejemplo de ello es *Hybrid Capture 2*, la cual mediante un coctel de sondas para 13 VPH de alto riesgo (VPH-AR) permite que se identifiquen híbridos de ADN con sondas de ARN. Desde el año 2000 está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) y tiene como ventaja su alta sensibilidad y su alto valor predictivo negativo, aunque su especificidad es limitada. Otra prueba con el mismo principio es *CareHPV*, que detecta 14 VPH-AR en un formato automático que ha sido validado clínicamente. Su rapidez y accesibilidad es su principal ventaja.⁽⁴⁸⁾

La amplificación de un fragmento viral mediante PCR para obtener millones de copias, tanto de manera convencional como en tiempo real, es otra técnica muy utilizada. Para ello se han diseñado diferentes juegos de cebadores, generalmente dirigidos a la región L1 del virus. Cuando estos se combinan con sondas específicas, permiten genotipificar los tipos más frecuentes de VPH de alto y bajo riesgo. Se ha demostrado que la mayoría del CCU invasivo está asociado con el VPH 16 y 18.^(49,50)

Esta es una técnica muy sensible capaz de detectar hasta una copia viral, aunque tiene la desventaja de ser muy susceptible a la contaminación. Entre estas pruebas se encuentran *GP5+/GP6+ bio PCR* y *Cobas HPV Test*.^(51,52) Esta última es una prueba completamente automatizada, aprobada por la FDA en el 2014 para el tamizaje primario, capaz de detectar 12 genotipos de VPH-AR y dos genotipos de bajo riesgo (VPH-BR).

Se han desarrollado otras técnicas que combinan la PCR seguida de genotipado mediante microarreglos de ADN como *Linear Array® HPV Genotyping test*,⁽⁵³⁾ capaz de detectar hasta 37 genotipos de VPH simultáneamente en una muestra, y *Clinical Arrays* que permite la detección de 35 genotipos,⁽⁵⁴⁾ entre otros. Además, la PCR se ha combinado con las técnicas de secuenciación lo que permite detectar una amplia gama de genotipos y variantes de VPH, no incluidos en los juegos de reactivos comerciales más utilizados.⁽⁵²⁾ Adicionalmente, se han diseñado técnicas que se basan en la detección de la expresión de los genes de las oncoproteínas E6 y E7, cuya sobreexpresión es un marcador de riesgo para CCU ya que indica la actividad replicativa del VPH. Ejemplos de este tipo de pruebas son *Aptima HPV* y *Prepect HPV-Proofer HV*.^(55,56)

Más recientemente se han llevado a cabo pruebas y técnicas aún más novedosas, que pueden perfeccionar los programas de tamizaje, entre las que se encuentran otras pruebas moleculares basadas en el ARNm del VPH, la detección de oncoproteínas (E6 y E7) o la metilación del ADN;^(57,58,59) tinción doble de p16 y Ki67 por inmunohistoquímica en las muestras citológicas (detección de señales de disrupción del ciclo celular);⁽³²⁾ inspección visual más avanzada basada en la inteligencia artificial/plataformas *machine learning*, como por ejemplo, la evaluación visual automatizada de imágenes digitales.⁽⁶⁰⁾

Nuevos paradigmas en las estrategias de prevención del CCU

Diagnóstico molecular del VPH para el tamizaje del CCU

A pesar de su gran impacto en países desarrollados, la citología no es una estrategia de tamizaje perfecta, por ello se han propuesto nuevas alternativas. Una de las que

ha tenido mayor aceptación ha sido agregar las pruebas moleculares para el VPH como una herramienta adicional de tamizaje. El diagnóstico molecular de VPH ha alcanzado una alta efectividad, con un valor predictivo negativo cercano al 100 % y un valor predictivo para el desarrollo de lesiones cervicales superior al de la citología.⁽⁶¹⁾ Derivado de esto, varias pruebas han sido validadas para uso diagnóstico en ensayos multicéntricos y han obtenido aprobación para diagnóstico *in vitro* (IVD, del inglés *in vitro diagnosis*).

Existe una clara evidencia de que después de un resultado de VPH negativo existe un intervalo más prolongado libre de enfermedad que el que ofrece una citología normal, lo que brinda la posibilidad de alargar la periodicidad entre los intervalos de cribados basados en el test de VPH. Existe consenso en que las mujeres entre 21 y 29 años de edad deben ser evaluadas solo por citología convencional o líquida cada tres años. Dado que la infección por VPH es muy común en estas edades y se eliminan espontáneamente en la mayoría de los casos, la prueba de VPH no debe realizarse a menos que tengan una citología alterada. Para las mujeres entre 30 y 65 años de edad, se recomienda citología más prueba de VPH cada 5 años.⁽⁶²⁾

Numerosos estudios han evaluado el desempeño de las pruebas del VPH como un adjunto a la citología para mejorar el tamizaje del CCU,⁽⁶³⁾ los cuales indican que el nuevo paradigma que constituye la estrategia citología-VPH puede ser altamente ventajoso en la detección de lesiones precursoras de neoplasia cervical.⁽⁴⁶⁾ Está claro que la incorporación de estas pruebas tiene una ganancia de sensibilidad entre el 30 y el 40 % con pérdida de especificidad entre el 5 y el 10 %, con respecto a la citología, presentan una mínima variabilidad intra e interobservador y permiten grandes volúmenes de resultados con recursos humanos limitados. Aunque su utilización es controversial, sobre todo por su alto costo, se han realizado varios estudios costo-beneficio que apoyan su uso, por lo que el consenso a nivel internacional ha sido, desde hace varios años, la incorporación de pruebas moleculares.^(64,65)

El impacto en el tamizaje basado en pruebas moleculares ha sido tal que incluso en algunos países como Estados Unidos de América, China, India, Suecia, Holanda y

Australia, la tendencia es a revertir la secuencia citología-VPH, es decir, han comenzado a establecer programas con el diagnóstico de VPH como prueba de tamizaje primario y la citología como método de seguimiento de las mujeres que resultan positivas a VPH. Esta tendencia está basada en el hecho de que numerosos estudios que emplean diferentes algoritmos, han concluido sistemáticamente que el diagnóstico de VPH es más sensible que la citología para identificar mujeres con lesiones premalignas cervicales.⁽⁶⁶⁾

El método de tamizaje basado en la prueba de ADN de VPH solo es más efectivo que la citología para la detección de NIC 2 o más. Además, está asociado con la reducción de la detección de este tipo de lesiones en los tamizajes posteriores, así como a una mayor reducción de la incidencia de CCU, que el empleo de la citología, cuando se utiliza el mismo intervalo para la pesquisa. Además, el riesgo de NIC 3 o más es menor en un período de tres a diez años después de una prueba molecular negativa que después de una citología negativa.⁽⁶⁷⁾ Adicionalmente, una revisión sistemática y un metaanálisis ha demostrado que se obtiene la misma sensibilidad y especificidad para la detección de NIC 2, NIC 3 o más, cuando la prueba de ADN de VPH es realizada en muestras colectadas por un médico o por la propia paciente.⁽⁶⁸⁾

Vacunas anti-VPH

Otra herramienta que ha reforzado la prevención del CCU es el desarrollo de vacunas contra el VPH. Existen varias vacunas validadas internacionalmente, que son el resultado del desarrollo de la ingeniería genética y la biotecnología, en el contexto de las eras genómica y posgenómica de las ciencias biológicas. Esto significó un cambio significativo al introducirse una estrategia de prevención primaria para este tipo de neoplasia.

En la década de los 90 del siglo XX, comienzan los primeros ensayos clínicos preliminares en humanos, con el descubrimiento y la síntesis de las partículas similares a virus (VLPs, del inglés *Virus Like Particles*).⁽⁶⁹⁾ Las vacunas contra el VPH han sido desarrolladas en base a este sistema, que consiste en clonar la proteína

mayoritaria de la cápside viral L1 y colocarla en condiciones óptimas que permitan el autoensamblaje y la formación de las VLPs, morfológicamente idénticas al virus, pero carentes del genoma viral. Las VLPs de L1 han demostrado tener una potente capacidad antigénica y alta seguridad, incluso, se ha observado en diferentes estudios, que la estabilidad de la respuesta inmunogénica perdura por más de 10 años.⁽⁷⁰⁾

Hasta la fecha, la FDA ha aprobado el uso de tres vacunas profilácticas contra el VPH, la vacuna bivalente (Cervarix®) producida por GlaxoSmithKline Biologicals SA®, la vacuna tetravalente (Gardasil®) y la nonavalente (Gardasil9®) producidas por Merck®, las cuales tienen adyuvantes que permiten la lenta presentación del antígeno viral por parte de los monocitos hacia los linfocitos B.^(71,72)

La vacuna tetravalente (Gardasil®) está recomendada por la FDA desde el 2006 para su uso tanto en hombres como mujeres de 9 a 26 años, para la prevención del cáncer de cuello de útero, vulva, vagina, ano, así como de las verrugas genitales y las lesiones precancerosas. Está dirigida contra dos genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR) (16 y 18) y dos VPH de bajo riesgo (VPH-BR) (6 y 11). Esta vacuna es producida en un sistema de levadura denominado *Saccharomyces cerevisiae* y tiene como adyuvante AAHS (sulfato de hidroxifosfato aluminio amorfo). Los dos estudios de fase III para la vacuna tetravalente encontraron que la eficacia de esta vacuna fue estadísticamente significativa al 100 % para lesiones intraepiteliales grado dos (NIC 2) y adenocarcinoma *in situ* relacionado con los tipos de HPV-16, -18 y un 96,8 % para NIC 3.^(73,74)

La vacuna bivalente (Cervarix®) está aprobada desde 2010 para adolescentes y adultas jóvenes entre 9 y 25 años, para la prevención del CCU, adenocarcinoma *in situ* y lesiones precancerígenas. Está diseñada para brindar protección contra los tipos de VPH de alto riesgo 16 y 18. Esta se produce en una línea celular de insecto infectada con un vector de baculovirus y contiene como adyuvantes el ASO4 (hidróxido de aluminio) y el lípido A monofosforilado (MPL-A, del inglés *monophosphoryl lipid A*). Tiene la facultad de activar la respuesta inmune inespecífica mediante el receptor tipo Toll 4 (TLR4, del inglés *Toll-like receptor 4*). La

vacuna bivalente ha demostrado gran eficacia contra las infecciones persistentes y lesiones de alto grado. Algunos estudios han estimado que, independientemente del tipo de VPH, la vacuna bivalente presenta un 93,2 % de eficacia contra lesiones intraepiteliales que sean igual o mayor a grado tres (NIC 3).⁽⁷⁵⁾

En el 2014 la FDA aprobó inicialmente el uso de Gardasil9® en mujeres (9 - 26 años) y hombres (9 - 15 años). Esta vacuna nonavalente está dirigida contra los tipos de VPH-BR (6, 11) y VPH-AR (16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Estos últimos son los responsables de aproximadamente el 90 % de los cánceres de cuello de útero, vulva, vagina y ano. Esta vacuna es una nueva versión de la tetravalente producida por Merck y se ha desarrollado bajo sus mismos principios. Esto ha representado un avance importante en la prevención del cáncer, ya que protege adicionalmente contra otros cinco tipos de VPH-AR que causan alrededor del 20 % de los cánceres cervicales y que no se encuentran cubiertos por las dos vacunas descritas anteriormente.⁽⁷⁶⁾ El uso de esta vacuna se ha extendido paulatinamente, desde el 2018 para individuos de ambos sexos hasta los 45 años y, desde 2020, para la prevención del cáncer de orofaringe y de cabeza y cuello.⁽⁷⁷⁾

La mayor eficacia de las vacunas preventivas se logra cuando son aplicadas antes de la primera relación sexual, sin embargo, también se ha observado que las mujeres con lesiones de bajo grado vacunadas logran eliminar la infección por los VPH 16 y 18 mucho más temprano que las no vacunadas. El uso de estas vacunas se ha asociado con una reducción en la incidencia de la infección, las verrugas genitales y el CCU. Aun así, las mujeres vacunadas continúan en riesgo de adquirir la infección con los genotipos de alto riesgo no incluidos en las vacunas, por lo que estas deben permanecer dentro de los programas de tamizaje basados en las recomendaciones de su grupo de edad.^(78,79)

El principal reto de la estrategia de prevención basada en las vacunas profilácticas ha sido su implementación, ya que existen algunas barreras que influyen en la cobertura de la vacunación y en su eficacia. Entre ellas se encuentran su alto costo, que obstaculiza su aplicación en los países de bajos y medianos ingresos; la infraestructura de los servicios de salud, la educación y el rechazo social a los

programas de vacunación.⁽⁸⁰⁾ Adicionalmente, el polimorfismo en la secuencia del gen que codifica para la proteína L1 del VPH puede alterar la afinidad y la interacción de los anticuerpos monoclonales con los epítopes de esta proteína, lo que puede afectar la respuesta inmunológica del hospedero y generar diferencias en la eficacia de las vacunas.⁽⁸¹⁾

Las vacunas actuales contienen genotipos de VPH caucásicos y son muy efectivas en esas poblaciones, pero se requieren vacunas que tengan en cuenta las características moleculares y genéticas del VPH en las diferentes regiones del mundo, para mejorar su efectividad.⁽⁸²⁾ En Cuba, actualmente se desarrollan investigaciones encaminadas a la obtención de un candidato vacunal que permitirá la inmunización de las adolescentes entre 9 y 15 años a mediano plazo.^(83,84)

En la actualidad no hay vacunas terapéuticas aprobadas para pacientes con infecciones por VPH persistentes o establecidas. Cuando el VPH se integra en el genoma del hospedero, a menudo da como resultado la pérdida de algunos genes virales, incluidos los tempranos (E2, E4 y E5) y tardíos (L1 y L2). Como resultado, los anticuerpos neutralizantes específicos para L1 o L2, generados por las vacunas, ya no son eficaces contra estas células infectadas por el VPH. Las proteínas E6 y E7 son candidatas ideales como blancos de vacunas por varias razones. En primer lugar, se expresan de forma constitutiva y son los oncogenes obligatorios para promover la carcinogénesis asociada a la infección por VPH. En segundo lugar, son fundamentales en la integración del VPH, por lo tanto, es poco probable que escapen a la vigilancia inmunológica. En tercer lugar, son proteínas extrañas y, por lo tanto, es probable que no induzcan tolerancia inmunológica con la vacunación. Para eliminar las infecciones establecidas, las vacunas terapéuticas necesitan generar inmunidad mediada por células T, dirigida específicamente a estos antígenos tempranos del VPH. Se han desarrollado varios diseños de vacunas terapéuticas. Entre las que han sido evaluadas o se encuentran en ensayos clínicos se incluyen las vacunas basadas en vectores vivos, péptidos y proteínas, ácidos nucleicos y células enteras.^(77,85)

El descubrimiento del VPH como factor etiológico principal del CCU, unido a la aplicación de los avances científicos y tecnológicos que han acontecido en la bioquímica y la biología molecular, han permitido importantes cambios de paradigma en las estrategias de prevención de esta neoplasia. En la actualidad, la inmunización con vacunas profilácticas anti-VPH y el diagnóstico molecular del VPH para el tamizaje, son aceptadas como las mejores estrategias preventivas primaria y secundaria del CCU. Sin embargo, la implementación de programas de prevención basados en estas estrategias, no se está realizando con el mismo rigor en todas las regiones del mundo, por lo que continúa siendo un importante problema de salud en los países de medianos y bajos ingresos. Dentro de las perspectivas futuras para el control de esta neoplasia, están el perfeccionamiento de las estrategias preventivas con nuevos biomarcadores y la aplicación de vacunas terapéuticas que contribuyan a la disminución de la mortalidad por esta causa.

Referencias bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A cancer Journal for Clinicians.* 2018;68(6):394-424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492)
3. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Anuario estadístico de salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros médicos y estadísticas de salud. La Habana: MINSAP;2021.pp.67-102.

5. Global Cancer Observatory. Cancer tomorrow: a tool that predicts the future cancer incidence and mortality burden worldwide from the current estimates in 2018 up until 2040. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization;2018 [acceso 25/05/2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/tomorrow>
6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz M, Meijer CJLM, Shan KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55(4):244-65. DOI: [10.1136/jcp.55.4.244](https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244)
7. Mendoza L, Urdaneta J, Silva C, Maggiolo I, Baabel N, Mejía R. Virus de papiloma humano y lesión intraepitelial cervical en adolescentes embarazadas. Rev Digit Postgrado. 2022;11(1):e329. DOI: [10.37910/RDP.2022.11.1.e329](https://doi.org/10.37910/RDP.2022.11.1.e329)
8. Papanicolaou GN. New cancer diagnosis. CA: A Cancer J Clin. 1973;23(3):174-9.
9. Vorsters A, Bosch FX, Poljak M, Waheed DE, Stanley M, Garland SM. HPV prevention and control - The way forward. Prev Med. 2022;156:106960. DOI: [10.1016/j.ypmed.2022.106960](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2022.106960)
10. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. F. C. E., México, 1962.
11. Kuhn TS. *The Structure of Scientific Revolutions*. 2ª ed. Foundation of the Unity of Science, Vol. II, nº 2. University of Chicago Press, Chicago, USA. 1973.
12. Moulines, CU. Popper y Kuhn. Dos gigantes de la filosofía de la ciencia del Siglo XX. Ed. Batiscafo. Madrid, España. 2015.
13. Navajas R. Potencial didáctico de la filatelia para estudiar Genética Mendeliana. Didáctica de las Ciencias Experimentales y Sociales. 2021;40:97-116. DOI: [10.7203/dces.40.19291](https://doi.org/10.7203/dces.40.19291)
14. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. Nature 1953;171:737-8.
15. Crick FHC. The genetic code-yesterday, today, and tomorrow. Cold Spring Harb. Quant Biol.1966;31:1-9.
16. Crick F. Central dogma of molecular biology. Nature. 1970;(227):561-3. DOI: [10.1038/227561a0](https://doi.org/10.1038/227561a0)
17. Tuñón AH. La biología molecular: ¿revolución o cierre? Eikasia: Revista de Filosofía. 2012;193-212. DOI: [10.57027/eikasia.42.489](https://doi.org/10.57027/eikasia.42.489)

18. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975;94:441-6. DOI: [10.1016/0022-2836\(75\)90213-2](https://doi.org/10.1016/0022-2836(75)90213-2)
19. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA *in vitro*: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1986;51(Pt. 1):263-73. DOI: [10.1101/sqb.1986.051.01.032](https://doi.org/10.1101/sqb.1986.051.01.032)
20. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z. Wound macrophages express TGF-alpha and other growth factors *in vivo*: analysis by mRNA phenotyping. *Science.* 1988;241:708-12. DOI: [10.1126/science.3041594](https://doi.org/10.1126/science.3041594)
21. Meinkoth J, Wahl G. Hybridization of nucleic acids immobilized on solid supports. *Analytical biochemistry.* 1984;138(2):267-84. DOI: [10.1016/0003-2697\(84\)90808-x](https://doi.org/10.1016/0003-2697(84)90808-x)
22. Khan S, Ullah MW, Siddique R, Nabi G, Manan S, Sehrish Y, *et al.* Role of Recombinant DNA Technology to Improve Life. *Int J Genomics.* 2016;2016:2405954. DOI: [10.1155/2016/2405954](https://doi.org/10.1155/2016/2405954)
23. Zhu H, Zhang H, Xu Y, Lasˇs´akov´a S, Korabeˇcn´a M, Neuˇzil P. PCR past, present and future. *BioTechniques.* 2020;69:317-25. DOI: [10.2144/btn-2020-0057](https://doi.org/10.2144/btn-2020-0057)
24. Heller MJ. DNA microarray technology: devices, systems and applications. *Annu Rev Biomed Eng.* 2002;4:129-53. DOI: [10.1146/annurev.bioeng.4.020702.153438](https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.4.020702.153438)
25. Cigudosa JC. La revolución de los microarrays en la investigación biosanitaria: tipos de plataformas, usos y perspectivas en oncología. *Anales Sis San Navarra.* 2004 [acceso 15/05/2022];27(1):11-20. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000100002&lng=es
26. Kchouk M, Gibrat JF, Elloumi M. Generations of sequencing technologies: from first to next generation. *Biol Med (Aligarh).* 2017;9:395. DOI: [10.4172/0974-8369.1000395](https://doi.org/10.4172/0974-8369.1000395)
27. Hasin Y, Seldin M, Lusk A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology.* 2017;18:83. DOI: [10.1186/s13059-017-1215-1](https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1)

28. Gauthier J, Vincent AT, Charette SJ, Derome N. A brief history of bioinformatics. Briefings in Bioinformatics. 2019;20(6):1981-96. DOI: [10.1093/bib/bby063](https://doi.org/10.1093/bib/bby063)
29. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Commonwealth Fund;1943. p. 46. DOI: [10.1002/ar.1090860410](https://doi.org/10.1002/ar.1090860410)
30. Samperio Calderón JE, Salazar Campos A. Eficacia de las pruebas diagnósticas del Cáncer Cervicouterino y Virus del Papiloma Humano. JONNPR. 2019;4(5):551-66. DOI: [10.19230/jonnpr.2953](https://doi.org/10.19230/jonnpr.2953)
31. Lagos KM, Toala JA. Correlación cito-histológica entre la atipia de células escamosas de significado indeterminado (ascus) y la neoplasia intraepitelial cervical (nic) de alto y bajo grado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo. [Tesis de pregrado]. Guayaquil-Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2019 [acceso 18/05/2022]. Disponible en: <http://201.159.223.180/bitstream/3317/13577/4/T-UCSG-PRE-MED-899.pdf>
32. Vidal D. Asociación del desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales con la presencia de coinfecciones del VPH y otros patógenos asociados a infecciones vaginales. [Tesis de Doctorado]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2022 [acceso 20/05/2022]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/22556/6/22556.pdf>
33. Colucci MC. Virus Papiloma Humano (HPV) y cáncer de cuello uterino: estudio de los genotipos y la expresión de la oncoproteína viral E6 en lesiones de distinta gravedad. [Tesis de Doctorado]. Universidad Argentina de la Empresa; 2021 [acceso 21/05/2022]. Disponible en: <https://repositorio.uade.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/123456789/12903/PFI%20Lic%20Biotecnolog%C3%ADa%20con%20correcciones%20-%20MC%20COLUCCI%20-%20LU>
34. Regalado JG, Rosales VQ, Leverone RB, Giler SS. Valoración económica del impacto en la morbilidad y mortalidad del cáncer cervicouterino “Sistema de Salud del Ecuador”. Rev Venez. Oncol. 2022 [acceso 17/05/2022];34(1):38-54. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375669596008>

35. Abdel-Wahab M, Fidarova E, Polo A. Global Access to Radiotherapy in Low- and Middle-income Countries. *Clin Oncol.* 2017;29(2):99-104. DOI: [10.1016/j.clon.2016.12.004](https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.12.004)
36. Reyna Villasmil E, Mejia Montilla J, Reyna Villasmil N, Torres Cepeda D, Fernández Ramírez A. Factores que afectan la suficiencia e interpretación de la citología de cuello uterino. *Repert. Med. Cir.* 2022 [acceso 13/05/ 2022];31(2):149-54. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1039>
37. Stringfellow P. Human Papilloma Virus: Pathogen Challenge. *JCANPA.* 2021 [acceso 26/05/2022];3(7). Disponible en: <https://ojs.lib.umanitoba.ca/index.php/jcpa/article/view/903>
38. Lee HS, Kim MW, Jin KS, Shin HC, Kim WK, Lee SC, *et al.* Molecular Analysis of the Interaction between Human PTPN21 and the Oncoprotein E7 from Human Papillomavirus Genotype 18. *Mol Cells.* 2021;44(1):26. DOI: [10.14348/molcells.2020.0169](https://doi.org/10.14348/molcells.2020.0169)
39. Soboleva S, Kurita R, Kajitani N, Åkerstrand H, Miharada K. Establishment of an immortalized human erythroid cell line sustaining differentiation potential without inducible gene expression system. *Human Cell.* 2022;35(1):408-17. DOI: [10.1007/s13577-021-00652-7](https://doi.org/10.1007/s13577-021-00652-7)
40. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9. DOI: [10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)
41. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27. DOI: [10.1056/NEJMoa021641](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641)
42. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27. DOI: [10.1016/j.virol.2004.03.033](https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033)
43. Loenenbach A, Pawlita M, Waterboer T, Harder T, Poethko-Müller C, Thamm M, Wiese-Posselt M. Seroprevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus

- (HPV) types among children and adolescents in the general population in Germany. BMC Infect Dis. 2022;22(1):1-14. DOI: [10.1186/s12879-022-07028-8](https://doi.org/10.1186/s12879-022-07028-8)
44. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens. Part B: Biological agents / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2009. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2009.
45. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Brotons M, Cosano R, Muñoz J, *et al.* ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in World. Summary Report. 2015 [acceso 28/05/2022];04-08. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net>
46. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical cancer screening: past, present, and future. Sex Med Rev. 2020;8(1):28-37. DOI: [10.1016/j.sxmr.2019.09.005](https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005)
47. World Health Organization. Introducing and scaling up testing for human papillomavirus as part of a comprehensive programme for prevention and control of cervical cancer: a step-by-step guide. 2020.
48. Katanga J, Kjaer SK, Manongi R, Pembe AB, Iftner T, Waldstrom M, *et al.* Agreement between *careHPV* and hybrid capture 2 in detecting high-risk HPV in women in Tanzania. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100:786-93. DOI: [10.1111/aogs.14101](https://doi.org/10.1111/aogs.14101)
49. Hanley SJ, Fujita H, Aoyama-Kikawa S, Kasamo M, Torigoe T, Matsuno Y. Evaluation of partial genotyping with HPV16/18 for triage of HPV positive, cytology negative women in the COMPACT study. J Gynecol Oncol. 2021;32(6):e86. DOI: [10.3802/jgo.2021.32.e86](https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e86)
50. Luo H, Du H, Belinson JL, Wu R. Evaluation of alternately combining HPV viral load and 16/18 genotyping in secondary screening algorithms. PLoS One. 2019 [acceso 28/05/2022];14(7):00e0220200. Disponible en: DOI: [10.1371/journal.pone.0220200](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220200)

51. Mateos Lindemann ML, Pérez-Castro S, Pérez-Gracia MT, Rodríguez-Iglesias M. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(9):593-602. DOI: [10.1016/j.eimc.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.008)
52. Mateos Lindemann ML (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2016.
53. Flores-Miramontes MG, Torres-Reyes LA, Alvarado-Ruiz L, Romero-Martínez SA, Ramírez-Rodríguez V, Balderas-Peña LMA, *et al*. Human papillomavirus genotyping by Linear Array and Next-Generation Sequencing in cervical samples from Western Mexico. *Virology Journal*. 2015;12:161. DOI: [10.1186/s12985-015-0391-4](https://doi.org/10.1186/s12985-015-0391-4)
54. Chacón J, Sanz I, Rubio MD, Morena ML, Díaz E, Mateos ML, *et al*. Detección y genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo en muestras de lesiones cervicales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(5):311-6. DOI: [10.1157/13102266](https://doi.org/10.1157/13102266)
55. Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, Cuzick J, Szarewski A, Ratnam S, *et al*. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int J Cancer*. 2013;132(1):101-8. DOI: [10.1002/ijc.27636](https://doi.org/10.1002/ijc.27636)
56. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, *et al*. Clinical performance of the PreTect HPV-Proofer E6/E7 mRNA assay in comparison with that of the Hybrid Capture 2 test for identification of women at risk of cervical cancer. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2779-85. DOI: [10.1128/JCM.00382-10](https://doi.org/10.1128/JCM.00382-10)
57. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES, Skjeldestad FE. Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011981. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-011981](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011981)
58. Yang N, Liu P, Cai C, Zhang R, Sang K, Shen P, Lu Y. Triple signal amplification strategy for the ultrasensitive electrochemical detection of human papillomavirus 16 E6/E7 mRNA. *Enzyme Microb Technol*. 2021;149:109855. DOI: [10.1016/j.enzmictec.2021.109855](https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2021.109855)
59. Clarke MA, Gradissimo A, Schiffman M, Lam J, Sollecito CC, Fetterman B, *et al*. Human papillomavirus DNA methylation as a biomarker for cervical precancer:

consistency across 12 genotypes and potential impact on management of HPV-positive women. *Clin Cancer Res.* 2018;24(9):2194-202. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3251](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3251)

60. Hu L, Bell D, Antani S, Xue Z, Yu K, Horning MP, et al. An observational study of deep learning and automated evaluation of cervical images for cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(9):923-32. DOI: [10.1093/jnci/djy225](https://doi.org/10.1093/jnci/djy225)

61. Gupta S, Kumar P, Das BC. HPV: Molecular pathways and targets. *Current problems in cancer.* 2018;42(2):161-74. DOI: [10.1016/j.currproblcancer.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.03.003)

62. Almeida-Lugo LZ, Bonin-Jacob CM, de Matos VT, Tozetti IA. Self-collection and molecular diagnosis for detection of human papillomavirus: why incorporate it? *Curr Infect Dis Rep.* 2019;21(4):13. DOI: [10.1007/s11908-019-0674-9](https://doi.org/10.1007/s11908-019-0674-9)

63. Viana MR, Melo IM, Pupin B, Raniero L, de Azevedo Canevari R. Molecular detection of HPV and FT-IR spectroscopy analysis in women with normal cervical cytology. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;29:101592. DOI: [10.1016/j.pdpdt.2019.101592](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101592)

64. Shiraz A, Crawford R, Egawa N, Griffin H, Doorbar J. The early detection of cervical cancer. The current and changing landscape of cervical disease detection. *Cytopathology.* 2020;31(4):258-70. DOI: [10.1111/cyt.12835](https://doi.org/10.1111/cyt.12835)

65. Wai KC, Strohl MP, van Zante A, Ha PK. Molecular diagnostics in human papillomavirus-related head and neck squamous cell carcinoma. *Cells.* 2020;9(2):500. DOI: [10.3390/cells9020500](https://doi.org/10.3390/cells9020500)

66. Armstrong SF, Guest JF. Cost-effectiveness and cost-benefit of cervical cancer screening with liquid based cytology compared with conventional cytology in Germany. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2020;12:153-66. DOI: [10.2147/CEOR.S234385](https://doi.org/10.2147/CEOR.S234385)

67. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof P, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1908-18. DOI: [10.1056/NEJMSr2030640](https://doi.org/10.1056/NEJMSr2030640)

68. Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, *et al.* Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screenpositive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:229-38. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30763-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30763-0)
69. Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol.* 2006;16:139-49. DOI: [10.1002/rmv.498](https://doi.org/10.1002/rmv.498)
70. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases.* 2021;224(4):S367-S378. DOI: [10.1093/infdis/jiaa621](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa621)
71. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015;348(6230):56-61. DOI: [10.1126/science.aaa8172](https://doi.org/10.1126/science.aaa8172)
72. Butterfield R, Dhanani S. The development of human papillomavirus (HPV) vaccines and current barriers to implementation. *Immunological Investigations.* 2021;50(7):821-32. DOI: [10.1080/08820139.2021.1897612](https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1897612)
73. Lowy DR, Herrero R, Hildesheim A. Primary endpoints for future prophylactic human papillomavirus vaccine trials: towards infection and immunobridging. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):e226-233. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70075-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70075-6)
74. Cheng L, Wang Y, Du J. Human papillomavirus vaccines: An updated review. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):391. DOI: [10.3390/vaccines8030391](https://doi.org/10.3390/vaccines8030391)
75. Mitchell TC, Casella CR. No pain no gain? Adjuvant effects of alum and monophosphoryl lipid A in pertussis and HPV vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2017;47:17-25. DOI: [10.1016/j.coi.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.06.009)
76. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, *et al.* A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med.* 2015;372(8):711-23. DOI: [10.1056/NEJMoa1405044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405044)
77. Zhou JZ, Jou J, Cohen E. Vaccine Strategies for Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Cancers.* 2022;14:33. DOI: [10.3390/cancers14010033](https://doi.org/10.3390/cancers14010033)
78. Valasoulis G, Pouliakis A, Michail G, Kottaridi C, Spathis A, Kyrgiou M, *et al.* Alterations of HPV-Related Biomarkers after Prophylactic HPV Vaccination. A

Prospective Pilot Observational Study in Greek Women. A Prospective Pilot Observational Study in Greek Women. *Cancers*. 2020;12(5):1164. DOI: [10.3390/cancers12051164](https://doi.org/10.3390/cancers12051164)

79. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)

80. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:240-54. DOI: [10.1038/nrc.2018.13](https://doi.org/10.1038/nrc.2018.13)

81. Oumeslakht L, Ababou M, Badaoui B, Qmichou Z. Worldwide genetic variations in high-risk human papillomaviruses capsid L1 gene and their impact on vaccine efficiency. *Gene*. 2021;782:145533. DOI: [10.1016/j.gene.2021.145533](https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145533)

82. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda G-A, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021;8:552028. DOI: [10.3389/fpubh.2020.552028](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028)

83. Pimienta-Rodríguez E, Aldama-Paz G, Serrano-Rivero Y, Rodríguez-Salgueiro S, Otero-Blanca A, Fando-Calzada R, et al. Expresión del gen L1 del Virus del Papiloma Humano tipo 18, aislado de una biopsia de una paciente cubana, en cepas de *Escherichia coli*. *Rev CENIC Cienc Biol*. 2018;49(3):1-17. Disponible en: <https://revista.cnic.cu/index.php/RevBiol/article/view/222>

84. Serrano Díaz A, Pimienta Rodríguez E, Brito-Molina S, Serrano Rivero Y, Falero Morejón A, la O-Reyes RA, et al. Producción de una proteína del virus del papiloma humano tipo 18-His-tag-L1 por un banco de células de trabajo de *Escherichia coli* BL21 (DE-3). *Rev CENIC Cienc Biol*. 2021 [acceso 12/05/2022];52(1):011-7. Disponible en: <https://revista.cnic.edu.cu/index.php/RevBiol/article/view/862>

85. Akhatova A, Chan CK, Azizan A, Aimagambetova G. The Efficacy of Therapeutic DNA Vaccines Expressing the Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins for Treatment of Cervical Cancer: Systematic Review. *Vaccines (Basel)*. 2021;10(1):53. DOI: [10.3390/vaccines10010053](https://doi.org/10.3390/vaccines10010053)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.