

Avances en la infección por el virus del papiloma humano y cáncer cervical en América Latina
Advances in human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America.

Acosta España Jaime David^{1,2,3,4,*} Orcid: 0000-0001-5299-2732, Intriago Baldeón Dámaris P.^{1,5} Orcid: 0000-0001-9157-3979, Tello Ricardo¹ Orcid: 0000-0003-1145-4916, Gutierrez Bravo María Fernanda^{1,5} Orcid: 0000-0002-2730-2696.

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK del Ecuador, Quito, Ecuador.

²Escuela de medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.

³Instituto de microbiología, Friedrich Schiller Universität, Jena, Alemania

⁴Centro de Investigación para la Salud en América Latina (CISeAL), Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.

⁵Grupo de Investigación en Biomedicina Experimental y Aplicada, Universidad Internacional SEK, Quito, Ecuador.

jaime.acosta@uisek.edu.ec

Recibido: 14 de marzo del 2025

Revisado: 29 de junio del 2025

Aceptado: 10 de septiembre del 2025

Resumen.

Introducción: El cáncer cervical es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial, con una fuerte asociación etiológica con la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). A pesar de los avances en vacunación, cribado y terapias dirigidas, persisten desafíos en el acceso equitativo a la prevención y tratamiento.

Objetivo: Analizar los avances recientes en las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento para la infección por VPH y su relación con el cáncer cervical.

Métodos: Se realizó una revisión narrativa estructurada con el objetivo de sintetizar la evidencia científica relevante de 80 artículos incluidos. Para garantizar la rigurosidad y selección de artículos, se siguió la metodología PRISMA adaptada a un enfoque narrativo, utilizando las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y Cochrane Library. Se incluyeron estudios sobre epidemiología, patogenia, diagnóstico y terapias, en un rango temporal de 2010 a 2024. Se excluyeron publicaciones con datos insuficientes o duplicados. Finalmente, se realizó un análisis cualitativo temático siguiendo los ejes de epidemiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento, prevención y perspectivas futuras de investigación.

Resultados: En América Latina, los esfuerzos de investigación sobre el VPH y su relación con el CCU han aumentado en las últimas dos décadas, enfocándose principalmente en la identificación de genotipos de alto riesgo, la carga viral en poblaciones vulnerables y la implementación de programas de tamizaje y vacunación, como la vacuna nonavalente que ha reducido significativamente la incidencia de infecciones por VPH y lesiones precancerosas. A pesar de que la detección de ADN viral supera en sensibilidad a la citología convencional, aún persisten desigualdades estructurales que limitan el acceso a tecnologías de diagnóstico molecular avanzadas. En cuanto al tratamiento del CCU, en estadios avanzados, el uso combinado de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia mejora la supervivencia, aunque persisten barreras de acceso en comunidades vulnerables.

Conclusión: Existe una disparidad tecnológica que compromete la detección oportuna y el seguimiento adecuado de población en riesgo de contagio con VPH y de desarrollar CCU. Por lo tanto, se requieren políticas públicas integrales que garanticen acceso equitativo a estrategias de prevención y tratamiento del CCU, así como al fortalecimiento de las capacidades locales de diagnóstico genómico y vigilancia molecular del VPH.

La implementación de programas de cribado basados en pruebas moleculares y estrategias educativas son clave para reducir la carga de la enfermedad en la región.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano (VPH), Neoplasias del Cuello Uterino, Infecciones por Papillomavirus, Prevención del Cáncer, Microbiota Vaginal, Microbiota Vaginal.

Abstract.

Introduction: Cervical cancer remains a leading cause of morbidity and mortality in women worldwide, strongly linked to persistent human papillomavirus (HPV) infection. Despite advances in vaccination, screening, and targeted therapies, disparities in access to prevention and treatment persist.

Objective: To analyze recent advances in prevention, diagnosis, and treatment strategies for HPV infection and its relationship with cervical cancer.

Methods: A structured narrative review was conducted to synthesize relevant scientific evidence from 80 manuscripts included. To ensure the rigorous selection of articles, we followed the PRISMA guidelines adapted to a narrative approach, searching the PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases. Studies on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapies were included, in a time range from 2010 to 2024. Publications with insufficient or duplicated data were excluded. Finally, a qualitative thematic analysis was conducted, focusing on the central axes of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention, and future perspectives in HPV and cervical cancer research.

Results: In Latin America, research efforts on HPV and its relationship with CCU have increased in the last two decades, mainly focusing on the identification of high-risk genotypes, the viral load in vulnerable populations, and the implementation of screening and vaccination programs, such as the nonavalent vaccine, which has significantly reduced the incidence of HPV infections and precancerous lesions. Although viral DNA detection surpasses conventional cytology in sensitivity, structural inequalities still limit access to advanced molecular diagnostic tools. As for treatment, in CCU advanced stages, multimodal treatments combining chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy improve survival, although access barriers remain in vulnerable communities.

Conclusion: There is a technological disparity that compromises the timely detection and adequate follow-up of the population at risk of HPV infection and CCU onset. Therefore, comprehensive public health policies are essential to ensure equitable access to prevention and treatment strategies for cervical cancer, as well as to strengthen local capacity for genomic diagnosis and molecular surveillance of HPV. The implementation of screening programs based on molecular testing and educational strategies is crucial to reducing the disease burden in the region.

Keywords: Human Papillomavirus (HPV), Cervical Neoplasms, Papillomavirus Infections, Cancer Prevention, Vaginal Microbiome, Health Equity

Introducción.

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el agente etiológico del cáncer de cuello uterino (CCU), una de las patologías oncológicas inicialmente asintomáticas, pero que está asociada con un alto riesgo de mortalidad en pacientes con diagnóstico tardío. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el CCU ocupa el cuarto lugar en incidencia en la población femenina a nivel mundial y, en el 99% de los casos, este tipo de cáncer está asociado al VPH [1]. En 2018, se estimó que 570 000 mujeres fueron diagnosticadas con CCU a nivel mundial con una mortalidad aproximada del 54% [2]. En la última década, se ha profundizado en el entendimiento de la biología del VPH y se han desarrollado estrategias innovadoras

para la prevención, detección y tratamiento del CCU vinculado a este virus.

Uno de los logros más destacados en la investigación sobre el VPH y el CCU es el desarrollo y la implementación de vacunas preventivas [3]. Los ensayos clínicos han evidenciado de manera contundente la eficacia de las vacunas contra el VPH en la prevención de la infección causada por este virus y en la disminución del riesgo de desarrollar lesiones precancerosas y CCU. La disponibilidad de vacunas multivalentes que brindan protección contra múltiples genotipos de VPH ha diversificado las opciones de inmunización y ha

contribuido de manera significativa a la prevención de esta enfermedad [3].

Más allá de la prevención primaria mediante la vacunación, se ha avanzado de manera considerable en la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la carcinogénesis inducida por el VPH [4]. Se ha identificado el papel crucial de los oncogenes virales E6 y E7 en la transformación celular y la progresión del CCU, lo que ha conducido al desarrollo de terapias dirigidas que apuntan a estos blancos moleculares específicos [5, 6]. La investigación en este campo ha abierto nuevas perspectivas para el tratamiento del CCU, especialmente en casos de enfermedad avanzada o resistente a tratamientos convencionales.

Asimismo, el potencial de la inmunoterapia en el manejo de pacientes con cáncer cervical avanzado relacionado con el VPH se ha discutido como un aspecto relevante producto de la investigación en este campo. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario, como el pembrolizumab, han demostrado actividad clínica prometedora en ensayos clínicos, lo que sugiere que la estimulación del sistema inmunitario podría ser una estrategia efectiva para mejorar la respuesta al tratamiento en esta población de pacientes [7].

Además de los avances en la prevención y el tratamiento, investigaciones recientes también han explorado nuevas herramientas de diagnóstico y pronóstico para el CCU relacionado con el VPH [8]. La detección de microARNs circulantes y la caracterización de la microbiota vaginal han surgido como áreas de interés en el desarrollo de biomarcadores no invasivos que podrían mejorar la detección temprana y el manejo de la enfermedad [9].

Sin embargo, persisten desafíos importantes, como la inequidad en el acceso a la vacunación y el tratamiento, así como las disparidades socioeconómicas y de género que afectan a las tasas de infección y mortalidad por CCU [10]. En este contexto, es fundamental promover el avance en la investigación y la práctica clínica para lograr una prevención y control efectivos de esta enfermedad. Esta revisión de literatura provee un panorama actualizado sobre los progresos más recientes en

este ámbito, subrayando los descubrimientos más relevantes y explorando las futuras direcciones para la investigación y la práctica clínica relacionadas con este problema de salud pública.

Método

Para realizar la investigación se siguió la metodología PRISMA adaptada para la elaboración de una revisión narrativa. El enfoque estructurado proporciona una metodología estándar que contribuye a garantizar la calidad del proceso de revisión y replicación. A continuación, se describen los pasos de definición de criterios de inclusión y exclusión, la estrategia de búsqueda, la selección de datos, la extracción de datos y la síntesis de los resultados.

1. Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluyeron estudios que abordaron la epidemiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención del VPH y el CCU, publicados entre enero de 2010 y julio de 2024. Se consideraron artículos en inglés y español, incluidos estudios originales, revisiones sistemáticas, meta-análisis, y guías clínicas. Se excluyeron estudios con datos insuficientes, duplicados, y aquellos enfocados en otras patologías no relacionadas con el CCU.

2. Estrategia de Búsqueda

La búsqueda se realizó en bases de datos electrónicas, incluyendo PubMed, Scopus, Web of Science y Cochrane Library. Se utilizaron términos MeSH y palabras clave relacionadas con “Human Papillomavirus”, “Cervical Cancer”, “Epidemiology”, “Pathogenesis”, “Diagnosis”, “Treatment”, “Vaccination”, “Prevention” y “Latin America”. La estrategia de búsqueda fue adaptada para cada base de datos y se aplicaron filtros de idioma y fechas de publicación.

3. Selección de Estudios

Dos revisores independientes realizaron la selección inicial de estudios basados en títulos y resúmenes. Los estudios elegibles fueron evaluados en texto completo para confirmar su inclusión. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión o, en caso de desacuerdo persistente, con la intervención de un tercer revisor. Se incluyeron en esta revisión 80 artículos que cumplieron con la estrategia y los criterios de inclusión.

4. Extracción y Gestión de Datos

De los estudios seleccionados, se extrajeron datos relevantes como información sobre el diseño del estudio, población, intervenciones, resultados principales y limitaciones. Los datos se gestionaron utilizando un software especializado para revisiones sistemáticas, Rayyan, versión 2025.

5. Evaluación de la Calidad de los estudios

La calidad de los estudios incluidos fue evaluada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [11].

6. Síntesis de Resultados

Los resultados se sintetizaron en torno a los principales temas de la revisión de literatura: epidemiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento, prevención y perspectivas futuras relacionadas con el VPH y el CCU. Se utilizó un método narrativo y análisis cualitativo temático.

7. Consideraciones Éticas

No se requirió aprobación ética ya que esta revisión no involucró la participación de seres humanos. La aplicación de una metodología de selección de estudios basada en la declaración PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas de literatura, asegura la generación de una revisión exhaustiva y rigurosa sobre el VPH y el CCU, proporcionando una base científica sólida para la interpretación de los hallazgos obtenidos y el establecimiento de recomendaciones futuras.

Resultados:

Epidemiología del VPH y el CCU

Prevalencia Global y Distribución Geográfica

El VPH es el agente etiológico de la infección de transmisión sexual más común en el mundo, con una prevalencia estimada globalmente en mujeres de todas las edades del 11.7% [12]. Sin embargo, existen variaciones geográficas marcadas en la prevalencia del VPH y la incidencia del CCU. América Latina y el Caribe presentan una de las mayores cargas de VPH a nivel mundial (más del 50%); entre los países con mayor carga, se encuentran Argentina con 56.3% y Colombia con 60.3% [13–15].

El CCU ocupa el cuarto lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial. En 2018, se estimaron 570.000 casos de esta enfermedad con una mortalidad de 311.000 personas [16]. En América Latina, el CCU es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres (35.000 defunciones por año) [17]. La incidencia y mortalidad del CCU varían significativamente en Centro y Sudamérica. Por otro lado, se evaluó la infección por el VPH de alto riesgo entre las mujeres que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en América Latina y el Caribe, con una prevalencia ponderada del 51% de la población incluida en el estudio [18]. Por ejemplo, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de Guyana Francesa, El Salvador y Bolivia, mientras que en Chile es la sexta causa y en Costa Rica y Cuba es la cuarta [19].

Factores de Riesgo Asociados

Los factores de riesgo más comunes que están asociados a la infección por VPH y el desarrollo del CCU en América Latina incluyen la edad temprana de inicio de la actividad sexual, el número elevado de parejas sexuales, el uso inconsistente de métodos anticonceptivos de barrera, y el acceso limitado a programas de detección temprana [19, 20]. Además, las desigualdades socioeconómicas juegan un papel crucial, dado que las mujeres de zonas rurales y aquellas con menores ingresos son las más afectadas por la falta de acceso a servicios de salud y educación sexual [17].

En cuanto a los factores de riesgo asociados con la vacunación, se identificó como principal la falta de cobertura en mujeres jóvenes. Por ejemplo, un estudio en Paraguay mostró una alta prevalencia de VPH (58.4%) en mujeres jóvenes no vacunadas (18-25 años), de las cuales el 42.3% estuvieron infectadas con genotipos de VPH de alto riesgo, altamente relacionadas con el desarrollo de CCU, lo que subraya la necesidad de implementar intervenciones preventivas tempranas como la vacunación [21]. La vacunación contra el VPH ha mostrado ser altamente efectiva, pero su cobertura sigue siendo subóptima en muchas áreas de América Latina, contribuyendo al continuo riesgo de desarrollar CCU en esta región [22].

Patogenia y progresión del CCU

Papel del VPH en la carcinogénesis cervical

El CCU es una de las principales neoplasias malignas en mujeres, con una etiología vinculada a la infección persistente por el VPH. Se han identificado cerca de 80 genotipos de VPH y se los ha dividido en subtipos de alto y bajo riesgo para desarrollar CCU. A los subtipos de bajo riesgo, se los ha asociado con lesiones iniciales como verrugas genitales, mientras que los subtipos de alto riesgo se asocian con procesos cancerígenos invasivos [23]. En particular, los tipos de VPH de alto riesgo, como VPH-16 y VPH-18, están fuertemente asociados con el desarrollo de CCU. La infección por estos tipos virales se considera un requisito necesario, pero no suficiente para dar inicio a la carcinogénesis cervical. Se ha descrito que, aunque los subtipos HPV-16 y 18 son más comunes en poblaciones de Norteamérica y Europa, en Latinoamérica existen otros genotipos de VPH que circulan con mayor frecuencia. Según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), estos subtipos incluyen a los genotipos VPH-58, 52, 31, 59, 39, 35, 45 y 33, cuya prevalencia varía entre los países de esta región [24]. La progresión de una infección de VPH a CCU implica una serie de eventos moleculares y celulares complejos [16, 17, 19].

El proceso de carcinogénesis inicia con la infección del epitelio cervical por VPH, donde el virus infecta las células basales del epitelio, aprovechando las microabrasiones que se generan durante la actividad sexual. La infección puede ser transitoria o persistente, siendo esta última un factor determinante para la progresión hacia el cáncer. La persistencia del VPH en el epitelio cervical resulta en la integración del ADN viral en el genoma de las células epiteliales del cuello uterino, lo que es un evento clave en el inicio de la carcinogénesis del CCU [25].

La integración del ADN viral en el genoma celular altera la expresión de las proteínas virales oncogénicas E6 y E7, que tienen roles críticos en la transformación maligna: E6 se une a la proteína supresora de tumores p53 y promueve su degradación, mientras que E7 se une a la proteína pRB, interrumpiendo su función reguladora del ciclo celular. Esta disfunción en las proteínas

reguladoras del ciclo celular permite la proliferación celular descontrolada y la acumulación de mutaciones genéticas, lo que favorece el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y, eventualmente, cáncer invasivo [5].

La infección persistente por VPH también induce cambios en el microambiente del epitelio cervical, como la inflamación crónica y la alteración en la señalización celular, que favorecen la progresión de lesiones precoces hacia fenotipos más agresivos. La presencia de variantes virales de alto riesgo, como las variantes de VPH-16 y VPH-18, y factores adicionales como la coinfección con otros patógenos y la genética del huésped, modulan el riesgo de progresión a CCU [26, 27].

Microbiota vaginal y su relación con el CCU

La microbiota vaginal está constituida por una comunidad compleja y dinámica de microorganismos que desempeñan un papel crucial en la homeostasis del aparato reproductor femenino. La composición bacteriana incluye predominantemente a bacterias del género *Lactobacillus* spp., las cuales se han identificado como esenciales para mantener un micro ecosistema vaginal saludable, así como la coexistencia con otros microorganismos [28, 29]. Entre los factores que pueden alterar la composición de la microbiota vaginal se incluyen la edad, el ciclo menstrual, el uso de anticonceptivos, prácticas de higiene íntima y factores culturales socio demográficos [30].

La relación entre la micro ecología bacteriana y la infección por el VPH ha sido objeto de varios estudios de relevancia en la actualidad. Se ha demostrado que microbiota con predominio de *Lactobacillus crispatus* tiene un mayor efecto protector contra las infecciones por VPH y otras enfermedades de transmisión sexual, mientras que la presencia de *Lactobacillus iners* o *Gardnerella vaginalis* se asocia con un mayor riesgo de poseer diferentes infecciones del tracto sexual y desarrollar CCU [31, 32]. El ecosistema bacteriano no sólo protagoniza la susceptibilidad a la infección por VPH, sino que también se considera como un factor de riesgo en la progresión de la infección hasta el cáncer cervicouterino, lo cual está asociado a una disbiosis por *Lactobacillus* spp [33]. En su defecto, una mayor diversidad microbiana junto

con una disminución de *Lactobacillus* spp. y un aumento de bacterias anaerobias, como *Prevotella* spp. y *Sneathia* spp., pueden favorecer la persistencia de las infecciones por VPH y la progresión de las lesiones cervicales [34].

La vigilancia eficaz de las infecciones por VPH y sus lesiones precursoras son esenciales para la detección temprana y la intervención oportuna [35]. La integración de la citología cervical y las pruebas moleculares, junto con la búsqueda de biomarcadores asociados a la disbiosis se ha establecido como un campo de estudio emergente y el cual ha recibido atención adicional en los últimos años[36]. La implementación de estos mecanismos podría mejorar los programas de cribado y la búsqueda de estrategias terapéuticas con probióticos que inducen la homeostasis bacteriana, aumentando la protección y reduciendo la persistencia y progresión de la infección por VPH [37], sin embargo, es un área que aún se encuentra restringida a la investigación básica, lo que recalca la importancia del impulso de la investigación traslacional y la medicina personalizada en este ámbito.

Mecanismos moleculares que promueven la carcinogénesis cervical.

La oncogénesis cervical inducida por VPH es un proceso multifacético que involucra varios mecanismos moleculares. Por un lado, se ha documentado la pérdida de la función de la proteína viral E2, la cual actúa como un regulador negativo de la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 mediante la inhibición de su transcripción; este escenario se asocia con la sobreexpresión o la expresión aberrante de las proteínas virales oncogénicas E6 y E7 (Figura 1A) [38–40].

Otro mecanismo molecular relevante es la interacción de las proteínas virales oncogénicas E6 y E7 con proteínas reguladoras del ciclo celular. En primer lugar, la proteína E6 del VPH forma un complejo con la ubiquitina ligasa UBE3a (E6AP); luego, este complejo proteico se une a la proteína p53, la cual es esencial para la reparación del ADN y la inducción de la apoptosis en células con daño genético (Figura 1B). La ubiquitinación y degradación de p53 inducida por E6 impide la activación de la respuesta por daño en el ADN y permite la acumulación de mutaciones, lo que aumenta el riesgo de transformación de las células

epiteliales cervicales sanas en malignas [26, 40–42].

Por otro lado, la proteína E7 se une a pRB, que regula la transición del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. La inactivación de pRB por E7 desregula el ciclo celular y facilita la entrada de las células en la fase S, promoviendo una proliferación celular descontrolada y favoreciendo la acumulación de alteraciones genéticas (Figura 1C) [27, 40, 43–46]. Adicionalmente, la infección persistente por VPH induce cambios epigenéticos en el ADN de las células epiteliales cervicales, como la hipermetilación de genes supresores de tumores y la ausencia de metilación en oncogenes, que alteran la expresión génica y favorecen la transformación maligna [27, 47].

La progresión de lesiones cervicales precoces a cáncer invasivo también está influenciada por el microambiente del cuello uterino, lo cual involucra la respuesta inflamatoria crónica y la interacción con el sistema inmune (Figura 1D). La capacidad del VPH para evadir la vigilancia inmune y la influencia de factores inmunitarios en la progresión del CCU son áreas de investigación activa [48]. Estos mecanismos ilustran cómo la infección persistente por VPH desencadena una cascada de eventos moleculares que inducen la carcinogénesis cervical, lo cual resalta la necesidad de desarrollar e implementar estrategias efectivas para la prevención y tratamiento de la infección por VPH basadas en la comprensión de estos procesos biológicos.

Diagnóstico de la infección por VPH:

Métodos de Detección y Cribado

La detección temprana de la infección por el VPH es crucial para la prevención del CCU. Los métodos actuales de detección y cribado incluyen la citología cervical, la detección del ADN del VPH y combinaciones de ambos enfoques.

Citología Cervicovaginal (Prueba de Papanicolaou)

La prueba de Papanicolaou (Pap test), introducida en la década de 1940, ha sido un pilar en el cribado del CCU. Se fundamenta en la evaluación citológica de las células obtenidas del cuello uterino para identificar anomalías sugestivas de displasia o cáncer. A pesar de su eficacia en la

reducción de la incidencia de CCU, la prueba presenta limitaciones inherentes, como la variabilidad en la interpretación y la sensibilidad dependiente de la calidad de la muestra [49]. Además, la prueba de Pap test tiene una sensibilidad y especificidad variable; un estudio realizado en Latinoamérica reportó una sensibilidad de esta prueba de 48.3 % y una especificidad de 96.5% [50].

Pruebas de Auto-recolección

Las pruebas de auto-recolección han ganado popularidad debido a su potencial de aumentar la participación en los programas de cribado. Estas pruebas permiten a las mujeres participar en el proceso de cribado sin necesidad de realizar una visita a un centro médico. Esto es especialmente relevante en regiones con barreras de acceso, como áreas rurales o comunidades desfavorecidas. La auto-recolección puede ser realizada en la privacidad del hogar, lo que reduce la ansiedad y el estigma asociado con el examen cervical y aumenta la disposición de las mujeres a participar en el cribado [51].

Los estudios han demostrado que las pruebas de auto-recolección pueden ser tan precisas como las pruebas realizadas por profesionales de la salud. La sensibilidad y especificidad de las pruebas de auto-recolección para la detección de VPH son comparables a las obtenidas con métodos clínicos, lo que sugiere que estas pruebas pueden ofrecer un nivel similar de fiabilidad en la detección de tipos de VPH de alto riesgo. Además, la capacidad de las mujeres para recolectar las muestras de forma autónoma ha mostrado una alta concordancia con los resultados obtenidos a través de pruebas de muestra clínica, lo que respalda su eficacia en la identificación de infecciones por VPH [51–53].

Detección del ADN del VPH

La detección del ADN del VPH se basa en técnicas moleculares que identifican la presencia de genotipos específicos de VPH en muestras cervicales. Las técnicas más utilizadas son la PCR y la PCR en tiempo real (qPCR), que permiten una detección precisa de los tipos de VPH de alto riesgo asociados con el CCU. Estas pruebas tienen una alta sensibilidad y especificidad, y se recomiendan para mujeres mayores de 30 años en combinación con Pap test [8]. La detección de ADN del VPH

permite identificar portadoras de tipos de alto riesgo incluso en ausencia de lesiones visibles, lo que facilita la detección temprana y el seguimiento adecuado [18, 20, 22, 54].

Pruebas de Co-Detección

La combinación de Pap test con la detección de ADN del VPH, conocida como co-detección, ha mostrado ser un enfoque eficaz para mejorar la precisión del cribado. La co-detección permite una mayor sensibilidad para la detección de lesiones cervicales precoces y reduce la necesidad de cribado frecuente en mujeres con resultados negativos en ambas pruebas. Esta estrategia ha sido respaldada por múltiples estudios, que sugieren que la co-detección es especialmente beneficiosa para mujeres mayores de 30 años, proporcionando una mayor capacidad predictiva en comparación con cada prueba individualmente [55].

Tecnologías Emergentes en el Diagnóstico

Las innovaciones tecnológicas están transformando el campo del diagnóstico del VPH, con nuevas metodologías que prometen mejorar la precisión, accesibilidad y costo-efectividad. En este contexto, las tecnologías de secuenciación, nanotecnología e identificación de biomarcadores resaltan en el campo de investigación en VPH.

Secuenciación de Nueva Generación (NGS)

La Secuenciación de Nueva Generación (NGS) ofrece una capacidad sin precedentes para el análisis detallado del genoma del VPH. A través de la NGS, es posible identificar no solo la presencia de VPH, sino también los subtipos virales con mayor resolución y a un coste accesible. Esta tecnología proporciona una visión más completa de la variabilidad genética del VPH y permite una estratificación de riesgo más precisa. La NGS está surgiendo como una herramienta común en investigaciones moleculares a profundidad que buscan explorar la relación entre la diversidad del genoma del VPH y la progresión del CCU [56]. A pesar de que esta tecnología ha presentado un alto potencial para mejorar la eficiencia y sensibilidad en la genotipificación viral, su adopción en entornos clínicos para el diagnóstico representa un reto en cuanto a su estandarización y el aseguramiento de la calidad de los resultados obtenidos, ya que a menudo es necesario la aplicación de programas de evaluación de calidad

externa, y que son limitados en ciertas regiones de América Latina.

Tecnologías Basadas en Nanotecnología

Las pruebas basadas en nanotecnología están emergiendo como una opción prometedora para la detección del VPH. Estas tecnologías utilizan nanopartículas funcionalizadas para detectar la presencia del VPH con alta sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, el uso de nanopartículas de oro simple o conjugado para la detección de genotipos de VPH se ha estudiado ampliamente, como una técnica independiente o en combinación con la detección por PCR, obteniendo resultados prometedores [58, 59]. Los avances en nanotecnología podrían permitir el desarrollo de dispositivos de diagnóstico portátiles y de bajo costo que faciliten la detección en entornos con recursos limitados [57].

Biomarcadores para la detección del CCU

En la búsqueda de métodos más sensibles y específicos para la detección temprana del CCU, los micro ARNs (miARNs) han emergido como indicadores prometedores, debido a su estabilidad en fluidos corporales y su capacidad para reflejar la presencia de displasia cervical y cáncer en etapas iniciales. Estudios recientes han identificado varios miARNs, como miR-21 y miR-31, que están significativamente sobre expresados en tejido cervical de pacientes con cáncer en comparación con muestras normales [60, 61].

Por ejemplo, un estudio realizado por Xu et al. (2021) demostró que la identificación de miR-21 tiene una sensibilidad del 76.3 % y una especificidad del 85.6% para la detección de CCU temprano, sugiriendo su potencial como biomarcador diagnóstico [62]. Además, la identificación de biomarcadores proteicos como la proteína p16INK4a, combinada con pruebas de VPH, ha mostrado una capacidad mejorada para distinguir entre lesiones precoces y cáncer invasivo, proporcionando una herramienta de cribado más precisa [63].

Estos avances en biomarcadores ofrecen nuevas oportunidades para mejorar la detección temprana y la gestión del CCU, contribuyendo a una reducción significativa en la morbilidad y

mortalidad asociadas [64]. En este contexto, son necesarios nuevos estudios que permitan entender su impacto y la aplicabilidad clínica.

Tratamiento del CCU

La clasificación y estadiaje del CCU se realiza en dos partes: una para lesiones precoces y otra para el cáncer invasivo.

Para las lesiones precoces, se utilizan las categorías de Lesiones Cervicales Intraepiteliales (CIN) y Adenocarcinoma In Situ (AIS). La clasificación CIN, definida por el sistema de Bethesda [65], se divide en:

- CIN 1: Lesiones de bajo grado que afectan solo una capa superficial del epitelio cervical y a menudo regresan espontáneamente.
- CIN 2: Lesiones de grado intermedio que involucran una mayor profundidad del epitelio, con un riesgo más alto de progresión si no se tratan.
- CIN 3: Lesiones de alto grado que afectan casi todo el epitelio y tienen un alto potencial de convertirse en cáncer invasivo si no se tratan.

El Adenocarcinoma In Situ (AIS) se refiere a la presencia de células anormales en el epitelio glandular del cuello uterino, que también puede progresar a cáncer invasivo si no se elimina.

Para el CCU invasivo, se utiliza el sistema de estadificación FIGO [66]:

- Estadio I: El cáncer está confinado al cuello uterino, subdividido en IA (microscópico) y IB (visible), con categorías basadas en la profundidad de invasión y el tamaño del tumor.
- Estadio II: El cáncer se ha extendido más allá del cuello uterino, afectando la parte superior de la vagina y/o los tejidos adyacentes del útero, subdividido en IIA (sin invasión de tejidos pericervicales) y IIB (con invasión de tejidos pericervicales).
- Estadio III: El cáncer ha invadido la pared vaginal y/o los tejidos pélvicos y puede causar obstrucción ureteral, subdividido en IIIA (invasión de la pared vaginal inferior), IIIB (invasión de los tejidos pélvicos) y IIIC (metástasis a los ganglios linfáticos regionales).
- Estadio IV: El cáncer se ha diseminado a órganos distantes o tejidos, clasificado en IVA (invasión de órganos adyacentes) y IVB (metástasis a sitios distantes).

Tratamiento de Lesiones Precoces (CIN y AIS)

Lesiones Cervicales Intraepiteliales (CIN 1): Para las lesiones de bajo grado, como CIN 1, el AGOC recomienda un enfoque conservador con seguimiento regular mediante pruebas de Papanicolaou y pruebas de VPH. La mayoría de estas lesiones regresan espontáneamente y no requieren tratamiento invasivo a menos que se mantengan o progresen [67].

Lesiones Cervicales Intraepiteliales (CIN 2 y CIN 3): Para lesiones de alto grado, como CIN 2 y CIN 3, el tratamiento es generalmente necesario para prevenir la progresión a cáncer invasivo. Las opciones incluyen la escisión con asa electroquirúrgica (LEEP) o la conización, que permiten la eliminación de tejido anormal y son efectivas para reducir el riesgo de evolución a CCU. Estas técnicas se han refinado con el tiempo para mejorar la precisión y minimizar los efectos secundarios [67].

Adenocarcinoma In Situ (AIS): El AIS, una forma más rara pero potencialmente más agresiva, generalmente requiere una conización para asegurar una eliminación completa de las células anormales. Los estudios recientes indican que la conización con márgenes adecuados reduce significativamente el riesgo de recurrencia y progresión a cáncer invasivo [67].

Tratamiento del Cáncer Cervical Invasivo

Etapas Tempranas (Estadio I y II): El tratamiento para el CCU en estadios tempranos, que generalmente implica el estroma cervical y puede involucrar los tejidos adyacentes, incluye opciones quirúrgicas como la histerectomía radical. Esta intervención, que puede ser realizada mediante técnicas abiertas, laparoscópicas o robóticas, ha mostrado una alta tasa de curación en casos de cáncer limitado al cuello uterino [65].

Etapas Avanzadas (Estadio III y IV): Para cánceres más avanzados, el tratamiento multimodal es esencial. Esto a menudo incluye radioterapia externa combinada con braquiterapia (radioterapia interna) y, en algunos casos, quimioterapia adyuvante. La combinación de radioterapia y quimioterapia ha demostrado ser efectiva en la reducción del tamaño del tumor y la mejora de la supervivencia en etapas avanzadas [67, 68].

Avances en la Terapia Dirigida y la Inmunoterapia
Los avances en terapia dirigida e inmunoterapia han ampliado significativamente las opciones de tratamiento para el CCU, especialmente en casos recurrentes o metastásicos.

Terapia Dirigida: Los agentes dirigidos a dianas moleculares específicas, como el bevacizumab, que inhibe la angiogénesis, han mostrado una eficacia notable en la mejora de los resultados en pacientes con CCU avanzado. La terapia con bevacizumab, cuando se combina con quimioterapia, ha demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta general en estudios recientes [69].

Inmunoterapia: La inmunoterapia ha surgido como un enfoque prometedor para el tratamiento del CCU, especialmente con el uso de inhibidores de puntos de control como el pembrolizumab. Estos agentes funcionan al potenciar la respuesta inmune del organismo contra las células tumorales. Los ensayos clínicos han demostrado que la combinación de inmunoterapia con quimioterapia mejora significativamente las tasas de respuesta en pacientes con CCU recurrente o metastásico, ofreciendo una nueva esperanza para esta población de pacientes [70].

Prevención primaria y secundaria:

Programas de Vacunación contra el VPH

La vacunación contra el VPH se ha establecido como una estrategia crucial en la prevención primaria del CCU. Desde la introducción de la vacuna tetravalente y posteriormente la vacuna nonavalente (Tabla 1), se ha observado una reducción significativa en la incidencia de infecciones por VPH y en la prevalencia de lesiones precoces. La eficacia de estas vacunas en la prevención de los tipos de VPH asociados con el CCU ha sido documentada ampliamente [71].

Estudios recientes han demostrado que la introducción de la vacuna nonavalente ofrece una protección más amplia contra los tipos de VPH de alto riesgo y proporciona una barrera adicional contra el CCU y otras neoplasias relacionadas [71, 73]. La implementación de programas de vacunación en adolescentes ha sido efectiva en reducir la carga de enfermedades asociadas a VPH

y en disminuir las tasas de CCU en poblaciones vacunadas [44].

Estrategias de Prevención y Control del CCU

Las estrategias de prevención secundaria para el CCU se centran en el cribado mediante pruebas de Papanicolaou y pruebas de detección de material genético de VPH, como por ejemplo mediante PCR [64–67, 74]. La combinación de estas pruebas ha demostrado ser efectiva para la detección temprana de lesiones precoces y la reducción de la mortalidad asociada al CCU [74]. En los últimos años, se ha promovido el uso de pruebas de detección de DNA de VPH como método de cribado primario debido a su mayor sensibilidad en la detección de lesiones precoces en comparación con la citología convencional [54, 55, 74].

Un avance significativo en la prevención secundaria ha sido la implementación de programas de cribado que integran la detección de VPH con intervenciones educativas y de salud pública. La evidencia sugiere que estas estrategias han llevado a una reducción significativa en la incidencia de CCU, particularmente en regiones donde se ha priorizado el acceso a la atención y la educación sobre el cribado en personas en edad de riesgo para adquirir la infección por HPV [75].

Impacto en Latinoamérica

En Latinoamérica, varios programas de prevención han mostrado un alto impacto en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCU. Un ejemplo destacado es el programa de vacunación contra el VPH implementado en varios países de la región, que ha demostrado ser altamente efectivo en la reducción de la prevalencia de infecciones por VPH y de lesiones precoces. En países como Brasil, México y Colombia, la introducción de la vacuna nonavalente ha contribuido a una disminución en la incidencia de CCU [50].

El programa de vacunación en Brasil, por ejemplo, ha alcanzado una cobertura alta en adolescentes y ha mostrado una disminución en la prevalencia de VPH en la población vacunada (49). De manera similar, en México y Colombia, los esfuerzos concertados en la implementación de programas de cribado basados en VPH, junto con campañas educativas, han mostrado una mejora significativa

en las tasas de detección temprana y reducción de CCU [75, 76].

Además, el esfuerzo por mejorar el acceso a la atención y los programas de cribado en áreas rurales y de difícil acceso ha sido fundamental para el éxito de las estrategias de prevención en Latinoamérica. La combinación de políticas públicas favorables y la implementación de programas integrales que abordan tanto la vacunación como el cribado ha llevado a un impacto positivo en la salud pública en la región [76].

Perspectivas futuras y áreas de investigación en curso

Desafíos pendientes en la prevención y el tratamiento

A pesar de los avances significativos en la prevención y tratamiento del CCU, persisten varios desafíos. Uno de los principales retos es la implementación y cobertura universal de programas de vacunación contra el VPH, especialmente en regiones de bajos recursos. A pesar de la disponibilidad de vacunas efectivas, la cobertura en muchos países de Latinoamérica sigue siendo insuficiente debido a factores socioeconómicos y barreras culturales [77].

Además, la detección temprana y el seguimiento de las mujeres con resultados anormales en pruebas de VPH también representan un reto para los sistemas de salud en esta región, particularmente por la alta carga de pacientes que abarcan, la dificultad en la logística de seguimiento personalizado y el presupuesto limitado. La precisión y accesibilidad de las pruebas de detección siguen siendo variables, y la integración de nuevas tecnologías como los métodos de auto-recolección de muestras aún enfrenta obstáculos en términos de aceptación y regulación [75, 76, 78, 79].

Innovaciones y posibles avances en el horizonte

En términos de innovación, los avances en la tecnología de secuenciación genética están abriendo nuevas posibilidades para una mejor comprensión del VPH y sus interacciones con el huésped. Los estudios recientes están explorando la caracterización del microbioma cervical y su impacto en la progresión del CCU, lo que podría

conducir a enfoques personalizados para la prevención y el tratamiento [54].

Además, la investigación en vacunas de segunda generación y terapias antivirales está en progreso. Las vacunas que cubren una gama más amplia de tipos de VPH y las terapias dirigidas que se centran en las etapas precoces de la infección podrían transformar el panorama del tratamiento y prevención [78, 80]. Estas innovaciones tienen el potencial de reducir significativamente la incidencia y mortalidad asociadas al CCU en todo el mundo.

Discusión

La infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) constituye el eje etiológico del CCU, cuya carga epidemiológica permanece elevada a pesar de los avances en inmunoprofilaxis y terapias dirigidas [1]. La evidencia acumulada ha consolidado el rol transformador de los oncogenes virales E6 y E7, cuyas interacciones con p53 y pRB desarticulan los mecanismos de control del ciclo celular y favorecen la progresión neoplásica [2,3-5]. Este conocimiento ha catalizado el desarrollo de inhibidores moleculares específicos, aunque su aplicación clínica aún enfrenta barreras de validación y acceso.

La introducción de vacunas profilácticas multivalentes, en particular la nonavalente, ha demostrado eficacia robusta en la reducción de infecciones por genotipos de alto riesgo y lesiones precursoras [6]. No obstante, la cobertura vacunal en América Latina continúa siendo heterogénea, limitada por factores estructurales, económicos y socioculturales que comprometen la equidad en la prevención [1]. La implementación de estrategias adaptadas a contextos vulnerables es imperativa para cerrar esta brecha.

En el ámbito diagnóstico, la transición hacia pruebas moleculares ha desplazado progresivamente la citología convencional, dada su superior sensibilidad y especificidad [7]. La co-detección y el uso de auto-muestreo han ampliado el espectro de acceso, pero su integración efectiva en sistemas de salud requiere marcos regulatorios sólidos y campañas de alfabetización sanitaria. La incorporación de biomarcadores emergentes, como microARNs circulantes y perfiles metagenómicos

de la microbiota vaginal, ofrece oportunidades para una estratificación más precisa del riesgo, aunque su aplicabilidad clínica aún demanda validación multicéntrica [1,8].

El tratamiento del CCU ha evolucionado hacia esquemas multimodales. La combinación de quimioterapia, radioterapia e inhibidores de angiogénesis como bevacizumab ha mejorado la supervivencia en estadios avanzados [9]. Asimismo, la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control, como pembrolizumab, ha mostrado eficacia en subgrupos refractarios [10]. Sin embargo, la sostenibilidad de estos abordajes en contextos de recursos limitados sigue siendo cuestionable, lo que exige modelos de atención oncológica adaptativos y costo-efectivos.

Sin embargo, el acceso a estos tratamientos sigue siendo limitado en países con restricciones económicas, lo que plantea interrogantes sobre su aplicabilidad masiva. A pesar de estos avances, persisten desafíos en la equidad del acceso a la prevención y tratamiento, particularmente en comunidades con limitaciones estructurales en los sistemas de salud [8]. La heterogeneidad en la cobertura de vacunación y cribado impacta directamente en la incidencia y mortalidad asociadas al CCU, lo que subraya la necesidad de implementar políticas públicas basadas en evidencia para una atención integral y equitativa [8].

Persisten desafíos críticos en la implementación de políticas públicas basadas en evidencia que garanticen cobertura universal en vacunación, cribado y tratamiento. La fragmentación de los sistemas de salud, la falta de interoperabilidad entre niveles de atención y la escasa inversión en medicina personalizada obstaculizan la reducción efectiva de la carga de enfermedad. La investigación futura debe orientarse hacia el desarrollo de plataformas diagnósticas accesibles, terapias dirigidas con perfiles de costo-beneficio favorables y estrategias de inmunización contextualizadas.

La integración de enfoques personalizados, sustentados en biomarcadores moleculares y perfiles inmunogenéticos, representa una vía prometedora para optimizar la prevención y el

tratamiento del CCU. Sin embargo, su éxito dependerá de la capacidad de los sistemas de salud para absorber estas innovaciones sin reproducir inequidades. La convergencia entre ciencia traslacional, políticas públicas y justicia sanitaria será determinante para transformar el paradigma de atención en CCU en América Latina.

Conclusiones

La investigación sobre la prevención y atención del VPH en América Latina debe abordar las brechas críticas en el acceso, la eficacia y la integración de la salud pública. Aunque las vacunas de nueva generación, como la vacuna noavalente contra el VPH, son prometedoras para ampliar la protección contra múltiples genotipos de VPH de alto riesgo, se necesitan estudios a largo plazo para evaluar su eficacia en diversas poblaciones. La comprensión de los factores biológicos, conductuales y ambientales que influyen en la capacidad de respuesta a la vacuna puede contribuir a perfeccionar las estrategias de vacunación en la región. Además, la estrategia de automuestreo para la identificación del ADN del VPH ha surgido como una herramienta transformadora para la detección precoz, en particular en las comunidades subatendidas y de difícil acceso. Sin embargo, su aplicación a gran escala requiere estudios rigurosos para evaluar la viabilidad logística, la rentabilidad y la aceptación social de los métodos de automuestreo en contextos culturalmente variados.

Otra prioridad relevante en la investigación en VPH es identificar y generar estrategias para sobrepasar los obstáculos del acceso a la vacuna y a los servicios de cribado en las comunidades rurales y/o marginadas. Esto incluye explorar cómo las desigualdades estructurales, como la falta de infraestructura sanitaria, los retos socioeconómicos y el aislamiento geográfico, pueden afectar a los esfuerzos de prevención del VPH. Esta información podría servir de base para la generación e implementación de políticas públicas para asignar los recursos de forma más eficaz. Más allá de la infraestructura, es crucial abordar ciertos factores sociales como la desinformación, el estigma y las percepciones culturales en torno al VPH y la vacunación. En este contexto, se vuelven necesarios estudios que aborden estas percepciones sociales y/o culturales, con el fin de arrojar luz

sobre estos obstáculos y ofrecer soluciones culturalmente sensibles.

En América Latina, muchos esfuerzos de investigación relacionados con el VPH e iniciativas de salud pública han avanzado de manera importante, pero aún existen muchos desafíos. Por ejemplo, los principales resultados apuntan a que es extremadamente necesario disminuir la brecha en el acceso a la vacuna, sobre todo en poblaciones vulnerables o de bajos recursos. Combatir el estigma y la desinformación asociada a las pruebas convencionales de cribado, como el Pap test, mediante estrategias educativas y comunitarias sostenidas. Solo así será posible traducir los resultados científicos en políticas públicas equitativas y efectivas.

Además, se vuelve importante la integración de planes de educación y concientización sobre el VPH en los planes de estudio escolares y los programas comunitarios, ya que permite fomentar una educación integral desde una edad temprana y una mejora en los comportamientos de prevención. La investigación debería explorar los marcos educativos más eficaces para transmitir los riesgos del VPH y los beneficios de la vacunación y del cribado. Al centrarse en estas áreas, los estudios futuros pueden promover un enfoque más integral de la prevención del VPH, que combine la innovación médica con la sensibilidad socioeconómica y cultural, reduciendo así la carga de la enfermedad en América Latina y sentando un precedente para otras regiones que se enfrentan a retos similares.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con esta publicación.

Financiamiento

Ninguno por declarar

Agradecimientos

Expresamos nuestro profundo agradecimiento a diversas instituciones que han contribuido de manera significativa al desarrollo de esta investigación. En primer lugar, el apoyo y la colaboración brindados por la Universidad Internacional SEK del Ecuador, cuyo compromiso

con la excelencia académica y la investigación ha sido fundamental para el éxito de este trabajo.

Asimismo, agradecemos a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por su constante apoyo y por proporcionar un entorno propicio para el desarrollo de proyectos de investigación innovadores y de alta calidad.

Finalmente, no podemos dejar de mencionar a la Friedrich Schiller University Jena, cuyo respaldo ha sido invaluable en el avance de esta investigación. Sus recursos, infraestructura y excelencia académica han sido pilares fundamentales en cada etapa de este proyecto.

A todas estas instituciones, nuestro más sincero reconocimiento y gratitud por su invaluable contribución a este trabajo. Sin su apoyo y compromiso, este proyecto no habría sido posible.

Tablas y figuras

Tabla 1. Vacunas existentes contra el VPH [72].

Vacuna	Tipos de VPH Protegidos	Notas
Nonavalente (Gardasil 9)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	Protege contra verrugas genitales y varios cánceres anogenitales.
Cuadivalente (Gardasil)	6, 11, 16, 18	También previene verrugas genitales y algunos cánceres.
Bivalente (Cervarix)	16, 18	Protege contra los tipos asociados con el CCU.

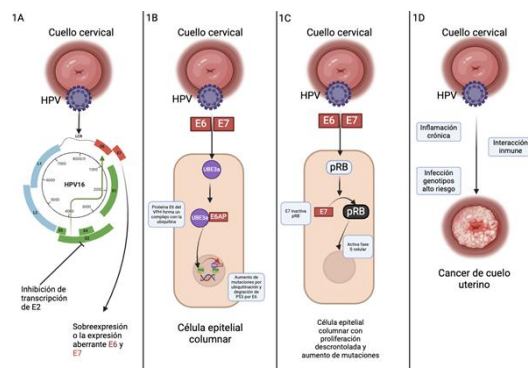


Figura 1. Mecanismos moleculares involucrados en la carcinogénesis cervical. Imagen creada en Biorender.

Referencias

1. Cervical cancer [Internet]. [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1
2. Ellingson MK, Sheikha H, Nyhan K, Oliveira CR, Nicolai LM. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: A systematic review. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2023 [citado el 10 de abril de 2024];19(2). Disponible en: <https://pmc/articles/PMC10399474/>
3. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. J Biomed Sci [Internet]. el 23 de abril de 2019 [citado el 10 de abril de 2024];26(1):1–19. Disponible en: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0520-2>
4. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. Front Microbiol [Internet]. el 21 de enero de 2020 [citado el 10 de abril de 2024];10:510168. Disponible en: www.hpvcenter.se
5. Celegato M, Messa L, Goracci L, Mercorelli B, Bertagnin C, Spyarakis F, et al. A novel small-molecule inhibitor of the human papillomavirus E6-p53 interaction that reactivates p53 function and blocks cancer cells growth. Cancer Lett [Internet]. el 1 de febrero de 2020 [citado el 10 de abril de 2024];470:115–25.

Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693922/>

6. Grau-Bejar JF, Garcia-Duran C, Garcia-Illescas D, Mirallas O, Oaknin A. Advances in immunotherapy for cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. el 1 de enero de 2023 [citado el 10 de abril de 2024];15. Disponible en: [/pmc/articles/PMC10052578/](https://pmc/articles/PMC10052578/)

7. Williams J, Kostiuk M, Biron VL. Molecular Detection Methods in HPV-Related Cancers. *Front Oncol* [Internet]. el 27 de abril de 2022 [citado el 10 de abril de 2024];12. Disponible en: [/pmc/articles/PMC9092940/](https://pmc/articles/PMC9092940/)

8. Pisarska J, Baldy-Chudzik K. MicroRNA-Based Fingerprinting of Cervical Lesions and Cancer. *J Clin Med* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 10 de abril de 2024];9(11):1–24. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7698009/](https://pmc/articles/PMC7698009/)

9. Singh GK, Azuine RE, Siahpush M. Global Inequalities in Cervical Cancer Incidence and Mortality are Linked to Deprivation, Low Socioeconomic Status, and Human Development. *Int J MCH AIDS* [Internet]. 2012 [citado el 10 de abril de 2024];1(1):17. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4948158/](https://pmc/articles/PMC4948158/)

10. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* [Internet]. el 15 de diciembre de 2010 [citado el 11 de agosto de 2024];202(12):1789–99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067372/>

11. Hernández-Silva CD, Ramírez de Arellano A, Pereira-Suárez AL, Ramírez-López IG. HPV and Cervical Cancer: Molecular and Immunological Aspects, Epidemiology and Effect of Vaccination in Latin American Women. *Viruses* 2024, Vol 16, Page 327 [Internet]. el 21 de febrero de 2024 [citado el 11 de agosto de 2024];16(3):327. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/3/327/htm>

12. González JV, Deluca GD, Liotta DJ, Correa RM, Basiletti JA, Colucci MC, et al.

Baseline prevalence and type distribution of Human papillomavirus in sexually active non-vaccinated adolescent girls from Argentina. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. el 1 de enero de 2021 [citado el 11 de agosto de 2024];53(1):11–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788072/>

13. Puerto D, Reyes V, Lozano C, Buitrago L, Garcia D, Murillo RH, et al. Detection and genotyping of HPV DNA in a group of unvaccinated young women from Colombia: Baseline measures prior to future monitoring program. *Cancer Prevention Research*. el 1 de septiembre de 2018;11(9):581–91.

14. 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 Cancer J Clin* [Internet]. el 1 de noviembre de 2018 [citado el 11 de agosto de 2024];68(6):394–424. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>

15. Organización Panamericana de la Salud. Avances en la prevención y el control del cáncer de cuello uterino [Internet]. [citado el 11 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13746:countries-report-progress-on-preventing-controlling-cervical-cancer&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0

16. Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J Surg Oncol* [Internet]. el 1 de abril de 2017 [citado el 11 de agosto de 2024];115(5):615. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5990960/](https://pmc/articles/PMC5990960/)

17. Chen NNT, Moran MB, Frank LB, Ball-Rokeach SJ, Murphy ST. Understanding Cervical Cancer Screening among Latinas through the Lens of Structure, Culture, Psychology and Communication. *J Health Commun* [Internet]. el 3 de julio de 2018 [citado el 11 de agosto de 2024];23(7):661. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6326179/](https://pmc/articles/PMC6326179/)

18. Bobadilla ML, Villagra V, Violeta O, Deluca G, De Paula VS. High prevalence and co-infection of high-risk Human Papillomavirus genotypes among unvaccinated young women from Paraguay. *PLoS One* [Internet]. el 1 de abril de 2023 [citado el 11 de agosto de 2024];18(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37023094/>
19. Caicedo-Martínez M, Fernández-Deaza G, Ordóñez-Reyes C, Olejua P, Nuche-Berenguer B, Mello MB, et al. High-risk human papillomavirus infection among women living with HIV in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. diciembre de 2021;32(14):1278–89.
20. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. el 29 de agosto de 2014;63(RR-05):1–30.
21. Chalma R, Antonio-Véjar P, Ortiz Tejedor V, Ortiz Segarra JG, Crespo V, Rosendo-Chalma P, et al. The Hallmarks of Cervical Cancer: Molecular Mechanisms Induced by Human Papillomavirus. *Biology* 2024, Vol 13, Page 77 [Internet]. el 27 de enero de 2024 [citado el 11 de agosto de 2024];13(2):77. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-7737/13/2/77/htm>
22. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer* 2002 2:5 [Internet]. 2002 [citado el 11 de agosto de 2024];2(5):342–50. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc798>
23. Estêvão D, Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. el 1 de febrero de 2019;1862(2):153–62.
24. Liu H, Ma H, Li Y, Zhao H. Advances in epigenetic modifications and cervical cancer research. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. el 1 de mayo de 2023;1878(3):188894.
25. Kousar K, Ahmad T, Naseer F, Kakar S, Anjum S. Review Article: Immune Landscape and Immunotherapy Options in Cervical Carcinoma. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 4458 [Internet]. el 14 de septiembre de 2022 [citado el 11 de agosto de 2024];14(18):4458. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/18/4458/htm>
26. Rizkalla CN, Huang EC. Cervical Human Papillomavirus Testing: Current and Future Impact on Patient Care. *Surg Pathol Clin* [Internet]. el 1 de septiembre de 2024 [citado el 11 de agosto de 2024];17(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39129141/>
27. Ramírez AT, Valls J, Baena A, Rojas FD, Ramírez K, Álvarez R, et al. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study. *The Lancet Regional Health - Americas* [Internet]. el 1 de octubre de 2023 [citado el 11 de agosto de 2024];26. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2667193X23001679/fulltext>
28. Boyard J, Caille A, Brunet-Houdard S, Sengchanh-Vidal S, Giraudeau B, Marret H, et al. A Home-Mailed Versus General Practitioner-Delivered Vaginal Self-Sampling Kit for Cervical Cancer Screening: A Cluster Randomized Controlled Trial with a Cost-Effectiveness Analysis. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. el 1 de octubre de 2022 [citado el 11 de agosto de 2024];31(10):1472–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35834620/>
29. Machado Colling A, Creagh NS, Gogia N, Wyatt K, Zammit C, Brotherton JML, et al. The acceptability of, and informational needs related to, self-collection cervical screening among women of Indian descent living in Victoria, Australia: A qualitative study. *Health Expect* [Internet]. el 1 de febrero de 2024 [citado el 11 de agosto de 2024];27(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39102732/>

30. Sarai Racey C, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health* [Internet]. el 1 de marzo de 2013 [citado el 11 de agosto de 2024];104(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23618210/>
31. Williams J, Kostiuk M, Biron VL. Molecular Detection Methods in HPV-Related Cancers. *Front Oncol* [Internet]. el 27 de abril de 2022 [citado el 11 de agosto de 2024];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35574396/>
32. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* septiembre de 2020;70(5):321–46.
33. Andersen K, Holm K, Tranberg M, Pedersen CL, Bønløkke S, Steiniche T, et al. Targeted Next Generation Sequencing for Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Liquid-Based Cytology Samples. *Cancers (Basel)* [Internet]. el 1 de febrero de 2022 [citado el 11 de agosto de 2024];14(3). Disponible en: </pmc/articles/PMC8833452/>
34. Choi HK, Yoon J. Nanotechnology-Assisted Biosensors for the Detection of Viral Nucleic Acids: An Overview. *Biosensors (Basel)* [Internet]. el 1 de febrero de 2023 [citado el 11 de agosto de 2024];13(2). Disponible en: </pmc/articles/PMC9953881/>
35. Jiang NJ, Yin YN, Lin J, Li WY, Long DR, Mei L. MicroRNA-21 in gynecological cancers: From molecular pathogenesis to clinical significance. *Pathol Res Pract.* el 1 de agosto de 2023;248:154630.
36. Sarwath H, Bansal D, Husain NE, Mohamed M, Sultan AA, Bedri S. Introduction of p16INK4a as a surrogate biomarker for HPV in women with invasive cervical cancer in Sudan. *Infect Agent Cancer* [Internet]. el 30 de septiembre de 2017 [citado el 11 de agosto de 2024];12(1). Disponible en: </pmc/articles/PMC5622439/>
37. Rizkalla CN, Huang EC. Cervical Human Papillomavirus Testing: Current and Future Impact on Patient Care. *Surg Pathol Clin.* el 1 de septiembre de 2024;17(3):431–9.
38. Waghe T, Acharya N. Advancements in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Comprehensive Review. *Cureus* [Internet]. el 21 de abril de 2024 [citado el 11 de agosto de 2024];16(4). Disponible en: </pmc/articles/PMC11104479/>
39. Ten Eikelder MLG, Hinten F, Smits A, Van der Aa MA, Bekkers RLM, Inthout J, et al. Does the New FIGO 2018 Staging System Allow Better Prognostic Differentiation in Early Stage Cervical Cancer? A Dutch Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)* [Internet]. el 1 de julio de 2022 [citado el 11 de agosto de 2024];14(13):3140. Disponible en: </pmc/articles/PMC9265081/>
40. Updated Guidelines for Management of Cervical Cancer Screening Abnormalities | ACOG [Internet]. [citado el 11 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/10/updated-guidelines-for-management-of-cervical-cancer-screening-abnormalities>
41. Lee SW, Kim A, Lee SJ, Kim SH, Lee JH. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer to Reduce Toxicity and Enhance Efficacy – an Option or a Must?: A Narrative Review. *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association* [Internet]. el 1 de enero de 2024 [citado el 11 de agosto de 2024];56(1):1. Disponible en: </pmc/articles/PMC10789959/>
42. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* [Internet]. el 20 de febrero de 2014 [citado el 11 de agosto de 2024];370(8):734–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552320/>

43. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 11 de noviembre de 2021 [citado el 11 de agosto de 2024];385(20):1856–67. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112435>
44. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Acad Pediatr* [Internet]. el 1 de marzo de 2018 [citado el 11 de agosto de 2024];18(2S):S3–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502635/>
45. National Cancer Institute. NIH. [citado el 11 de agosto de 2024]. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet>
46. González-Rodríguez JC, Cruz-Valdez A, Madrid-Marina V. Cervical cancer prevention by vaccination: review. *Front Oncol* [Internet]. 2024 [citado el 11 de agosto de 2024];14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38715779/>
47. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Kee Fung MF, Gzik D, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2012 [citado el 11 de agosto de 2024];34(5):443–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555137/>
48. Mariño JM, Nunes LMP, Ali YCMM, Tonhi L do C, Salvetti M de G. Educational interventions for cervical cancer prevention: a scoping review. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2023 [citado el 11 de agosto de 2024];76(5):20230018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40680385/>
49. Moura L de L, Codeço CT, Luz PM. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2020 [citado el 11 de agosto de 2024];24:1–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331411/>
50. Zhang M, Sit JWH, Chan DNS, Akingbade O, Chan CWH. Educational Interventions to Promote Cervical Cancer Screening among Rural Populations: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. el 1 de junio de 2022 [citado el 11 de agosto de 2024];19(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331411/>
51. Panamerican Health Organization. Evaluating the Impact of the Human Papillomavirus Vaccine in Latin America and the Caribbean. Evaluating the Impact of the Human Papillomavirus Vaccine in Latin America and the Caribbean. 2023;
52. Panamerican Health Organization. COUNTRY EXPERIENCES WITH INTEGRATING HPV TESTING IN NATIONAL CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMS [Internet]. 2016 [citado el 11 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2016/manual-VPH-English-12.pdf>
53. Nogueira-Rodrigues A, Flores MG, Macedo Neto AO, Braga LAC, Vieira CM, Sousa-Lima RM de, et al. HPV vaccination in Latin America: Coverage status, implementation challenges and strategies to overcome it. *Front Oncol* [Internet]. el 26 de octubre de 2022 [citado el 11 de agosto de 2024];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40680385/>