



Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino

Yelda A. Herrera,^a Patricia Piña-Sánchez^b

History of the development of screening tests for cervical cancer

Cervical cancer (CC) is one of the best known malignancies. Currently, it is accepted that the etiological factor is persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV). Even before the identification of its etiological factors, methods such as Pap cytology and colposcopy were developed as tools for early diagnosis on CC and its precursor lesions. At the time when such tests were being developed, they were not fully accepted by the scientific community of the time; however, as time went by, the dissemination of knowledge, and more extensive application, these tests were finally included within the international guidelines. The implementation of programs with adequate coverage and quality allowed a significant reduction in the incidence and mortality of CC. However this did not occur widely, and CC is still a public health problem in developing countries. From the epidemiological and molecular viewpoint, knowledge on HPVs laid the foundations for the development of new prevention strategies based on vaccination and molecular detection of the causal agent, currently accepted as strategies for primary and secondary prevention. It is expected that the implementation of these strategies will have a greater impact on the control on CC and other malignancies associated with HPV infection.

Keywords Palabras clave

Uterine cervical neoplasms	Neoplasias del cuello uterino
Human papillomavirus	Papilomavirus humano
Diagnosis	Diagnóstico
History	Historia

Del Papanicolaou a la colposcopia

En 1914 el doctor George Nicolas Papanicolaou (1883-1962) ingresó al departamento de anatomía del Colegio Médico de la Universidad Weill Cornell, en Nueva York, para analizar el ciclo menstrual en cobayos mediante análisis citológico. Publicó su primer artículo en 1915.¹ En 1920 comenzó los estudios citológicos en humanos y fue su esposa su primer sujeto de experimentación a largo plazo; posteriormente, se enfocó en estudios fisiológicos del ovario y del útero mediante estudios citológicos y publicó en 1925 su estudio sobre el diagnóstico del embarazo temprano mediante citología vaginal, en el que describió las células naviculares. De manera paralela estudió citologías de pacientes con cáncer, trabajo que presentó en *Third Race Betterment Conference* en Battle Creek, Michigan en 1928 y se publicó en *Proceedings of the Conference* el mismo año y fue publicado nuevamente en 1973.² Desafortunadamente, este trabajo no fue bien recibido por la comunidad científica de la época, lo que le causó frustración al doctor Papanicolaou.³ De manera simultánea, en 1927 el doctor Aurel Babes (1886-1962) presentó ante la Sociedad de Ginecología de Bucarest su trabajo sobre el diagnóstico de cáncer del cuello uterino mediante frotis, el cual publicó en 1928.⁴

Por otra parte, Hans Peter Hinselmann (1884-1959), profesor de ginecología de la Universidad de Bonn, Alemania, publicó en 1930 un capítulo sobre la etiología, los síntomas y el diagnóstico del cáncer uterino, en la tercera edición del libro *Handbook and Gynecology*; sin embargo, no quedó satisfecho con los métodos de palpación e inspección visual para realizar el diagnóstico del cáncer cervical y deseaba poder analizar imágenes ampliadas del cérvix con una visión binocular y tridimensional. Esto lo llevó a la construcción del colposcopio, el cual usó por primera vez en diciembre de 1924; el desarrollo y la utilidad del colposcopio como tal lo publicó al año siguiente. Sus esfuerzos continuaron para mejorar las imágenes obtenidas; se propuso eliminar el moco cervical para obtener un mejor campo visual, por lo que experimentó con varios agentes químicos, hasta que describió el efecto del ácido acético sobre áreas anormales del cuello uterino debido al

^aRegistro de Cáncer, Unidad de Investigación Médica Yucatán, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán

^bLaboratorio de Oncología Molecular, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal

México

Comunicación con: Patricia Piña-Sánchez
Teléfono: 55 5627 6900, extensión 22710
Correo electrónico: 1307patricia@gmail.com

Recibido: 17/02/2015

Aceptado: 04/03/2015

El cáncer cervicouterino (CaCU) es una de las neoplasias mejor conocidas; actualmente es aceptado que el factor etiológico es la infección persistente por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Sin embargo, aun antes de que se hubiera identificado el agente etiológico, se desarrollaron métodos, como la prueba citológica de Papanicolaou y la colposcopia, como herramientas para el diagnóstico temprano del CaCU y sus lesiones precursoras. En los inicios del desarrollo de ambas pruebas, estas no fueron del todo aceptadas por la comunidad científica de la época. Con el paso del tiempo, la divulgación del conocimiento y la aplicación más extensiva, se logró la aceptación y la inclusión de dichas pruebas en un gran número de guías a nivel internacional. La imple-

mentación de programas con cobertura adecuada y de calidad dio como resultado una reducción significativa en la incidencia y mortalidad por CaCU. Sin embargo, esto no se dio de manera generalizada y en países en vías de desarrollo es aún un problema de salud pública. El conocimiento sobre los VPH, desde el punto de vista epidemiológico y molecular, sentó las bases para el desarrollo de nuevas estrategias de prevención, basadas en la vacunación y en la detección molecular del agente causal, actualmente aceptadas como estrategias para prevención primaria y secundaria. Se espera que la aplicación de dichas estrategias tenga un impacto mayor en el control del CaCU y de otras neoplasias asociadas a la infección por VPH

Resumen

efecto sobre las proteínas celulares, a lo que llamó “prueba del ácido acético”. En 1933 publicó *Introduction to colposcopy*, donde describió los patrones vasculares y el cáncer cervical temprano llamado *carcinoma superficial* o *carcinoma intraepitelial*, denominado posteriormente, *carcinoma in situ*. Todas sus observaciones fueron documentadas de manera rigurosa; sin embargo, la falta de correlación entre las imágenes colposcópicas y las histológicas causó confusión, lo cual fue una de las causas de la poca aceptación de la colposcopia en ese tiempo. En 1935 Hinselmann describió que la transición de una lesión preinvasiva a una invasiva era de aproximadamente 10 a 15 años. Si bien las aportaciones de Hinselmann fueron fundamentales para el desarrollo de métodos diagnósticos, también es recordado por su participación en los campos de concentración de Auschwitz, donde intervino en la esterilización de mujeres gitanas.^{5,6}

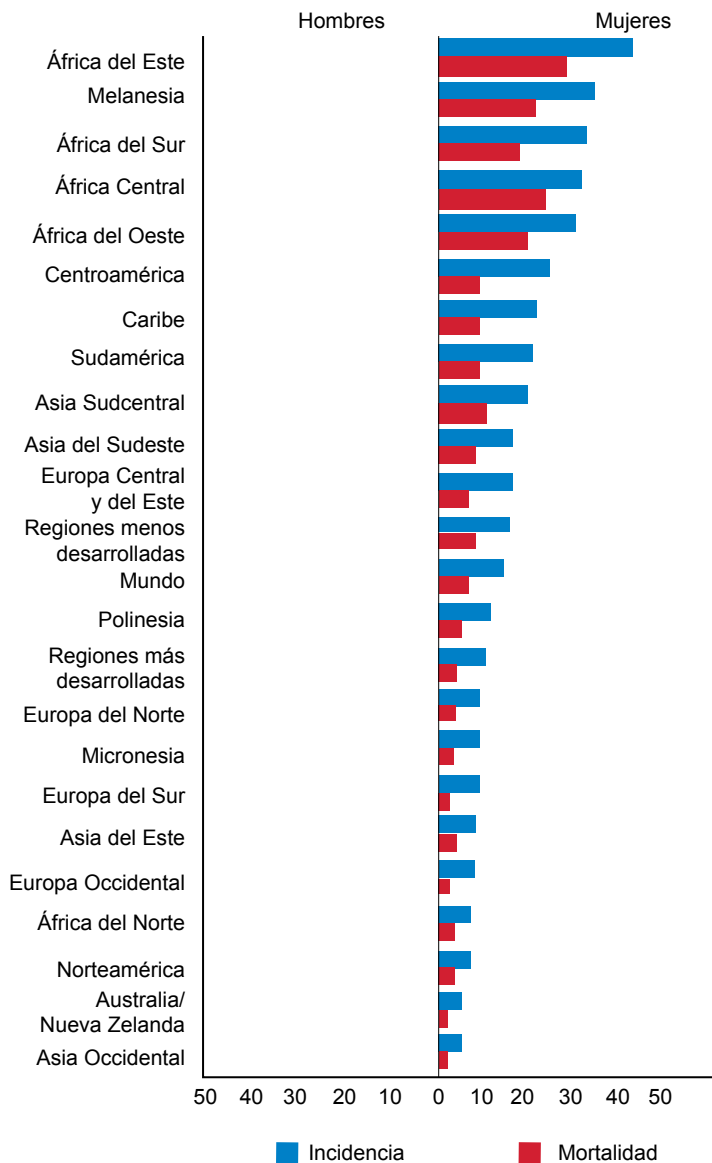
De manera paralela, Walter Schiller (1887-1960) desarrolló en 1928 la prueba de lugol, posteriormente conocida como prueba de Schiller, la cual incluyó desde 1933 como parte del examen cervical y fue incorporada también por Hinselmann. Además, Schiller mejoró la técnica de raspado con ayuda de curetas afiladas para obtener muestras a partir de áreas sospechosas colposcópicamente, permitiendo el análisis histológico, por lo que puede ser considerado el precursor de la prueba de PAP.⁷

En 1931 la colposcopia fue introducida a Estados Unidos de Norteamérica por el ginecólogo Frederick V. Emmert, de la Escuela de Medicina de la Universidad de San Luis, quien describió los patrones colposcópicos asociados al cáncer cervical en etapas tempranas. Sin embargo, no fue bien recibido, debido a que consideraban su hallazgo un tanto engorroso, entre otras cosas por la terminología en alemán. La colposcopia como tal comenzó a ser aceptada en Estados Unidos hasta los años cincuenta, cuando el alemán Karl August Bolten (1912-1972) llegó a ese país como

estudiante en 1953 y desarrolló una escuela de colposcopia en el Colegio Médico Jefferson en Filadelfia, y posteriormente (1954) en La Escuela de Medicina de la Universidad de Louisiana, Nueva Orleans, en donde entrenó a un grupo de ginecólogos para el desarrollo de la colposcopia en Estados Unidos. Posteriormente publicó el primer *Atlas Americano de Colposcopia* en 1959 y un libro de texto en 1960.⁷

A pesar del poco impacto que hasta entonces tuvieron los trabajos de George Papanicolaou, él continuó trabajando y en 1940, en colaboración con Herbert Traut, publicó en el *American Journal Of Obstetrics and Gynecology* la identificación de células cancerosas del cérvix uterino y del endometrio en citologías vaginales con sospecha de cáncer. Posteriormente publicó, en 1943, la monografía *Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear*.⁸ Su trabajo comenzó a cobrar relevancia en la comunidad ginecológica y numerosos estudios confirmaron la utilidad de la prueba y en algunos hospitales se comenzó a utilizar para la detección de cáncer cervical; entonces se le llamó “Papanicolaou”, como se le conoce hasta de hoy. Otro mérito de George Papanicolaou fue la sistematización de la técnica diagnóstica desde la toma de muestra, fijación, tinción y nomenclatura, lo cual es considerado el inicio de la citología clínica moderna.

En 1946 se estableció la Sociedad Americana del Cáncer, la cual impulsó la educación sobre la prueba de Papanicolaou y en el mismo año se publicó el artículo “Diagnostic Value of Exfoliative Cells from Cancerous Tissues”.⁹ En 1947 se estableció el primer curso de citología y en 1948 se llevó a cabo la primera Conferencia Nacional de Citología en Boston. A George Papanicolaou se le considera el padre de la citología exfoliativa, ya que su técnica no fue aplicada exclusivamente a la detección de cáncer cervicouterino, sino también en la detección de cáncer de vagina, endometrio, trompas de Falopio, así como en fluidos como orina, esputo, líquido pleural, peritoneal, etcé-

Figura 1 Incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino ajustada por edad

Fuente: GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. Disponible en <http://globocan.iarc.fr>

tera. Esto se vio reflejado en su clásico libro *The Atlas of Exfoliative Cytology*, publicado en 1954.¹⁰

El virus del papiloma humano como agente causal del cáncer

En América Latina en 1971 (Maracaibo Venezuela) y en 1973 (Yucatán, México) se presentaron trabajos en los que se demostraba, mediante microscopía electrónica, la presencia de partículas virales en lesiones del cuello uterino. Esto en el marco del VIII y IX Congreso Latinoamericano de Patología. En ese tiempo se pensaba que los halos perinucleares típicos de los coilocitos se debían a la sobrecarga de glucógeno, lo

cual quedó descartado cuando se realizaron tinciones especiales.¹¹

Por su parte el doctor Harald zur Hausen propuso en 1975, basado en diversas evidencias, que el virus del papiloma humano (VPH) era el agente etiológico del cáncer cervical.

En 1907 Giuseppe Ciuffò estableció la etiología viral de las verrugas humanas, al demostrar que pueden ser transmitidas a partir de filtrados libres de células. En 1911 Peyton Rous (1879-1970) descubrió el virus (de RNA) de sarcoma de aves, conocido como virus de sarcoma de Rous (RSV), el cual fue el primer virus tumoral descrito. En 1935 Rous y Beard demostraron que el virus de papiloma del conejo cola de algodón (CRPV) causa carcinomas en el conejo doméstico. Este fue el primer virus de DNA inductor de tumores que se haya descrito. En las décadas siguientes el CRPV se convirtió en modelo de estudio para la tumorigénesis viral y en 1949 se demostró la existencia de partículas virales en papilomas cutáneos.

Para 1965 se descubrió el primer virus tumoral en humanos, cuando se estableció la asociación del linfoma de Burkitt (descrito por Denis Parsons Burkitt, 1911-1993) y el virus de DNA, llamado virus de Epstein-Barr en honor a sus descubridores: Michael Anthony Epstein (1921-) e Iivonne Barr (1932-), quienes visualizaron mediante microscopía electrónica partículas parecidas a virus en líneas celulares, establecidas a partir del linfoma de Burkitt.¹² En 1965 se publicaron los primeros reportes en los que se describió el DNA circular de doble cadena de los VPH. A inicios de los años setenta la diversidad de los virus de papiloma se hizo patente, ya que se describieron las diferencias antigénicas entre las partículas virales aisladas de papilomas cutáneos y genitales, tanto por estudios de microscopía electrónica como por ensayos de aglutinación. En 1972 se iniciaron los estudios para tratar de establecer la relación entre el VPH y el cáncer cervical. Los trabajos clave sobre la heterogeneidad de los VPH se originaron a partir de estudios de hibridación y transcripción *in vitro* de VPH aislados de verrugas cutáneas y genitales, y fueron publicados por el doctor Harald zur Hausen en 1974. En 1976 Meisels y Fortin propusieron que los coilocitos representaban la figura patognomónica de infección por VPH, lo cual quedó demostrado posteriormente por Della Torre (1978) y por Hills y Laberty (1978).¹³

Estos antecedentes llevaron al doctor zur Hausen a proponer la hipótesis de que el cáncer cervical podía desarrollarse a partir de infecciones virales encontradas en condilomas acuminados. Fue a inicios de la década de los ochenta cuando Lutz Guissmann publicó las primeras secuencias de VPH aisladas de condilomas acuminados: el VPH-6 y el VPH-11.¹⁴ Con dichas secuencias, usadas como sondas de hibridación, se

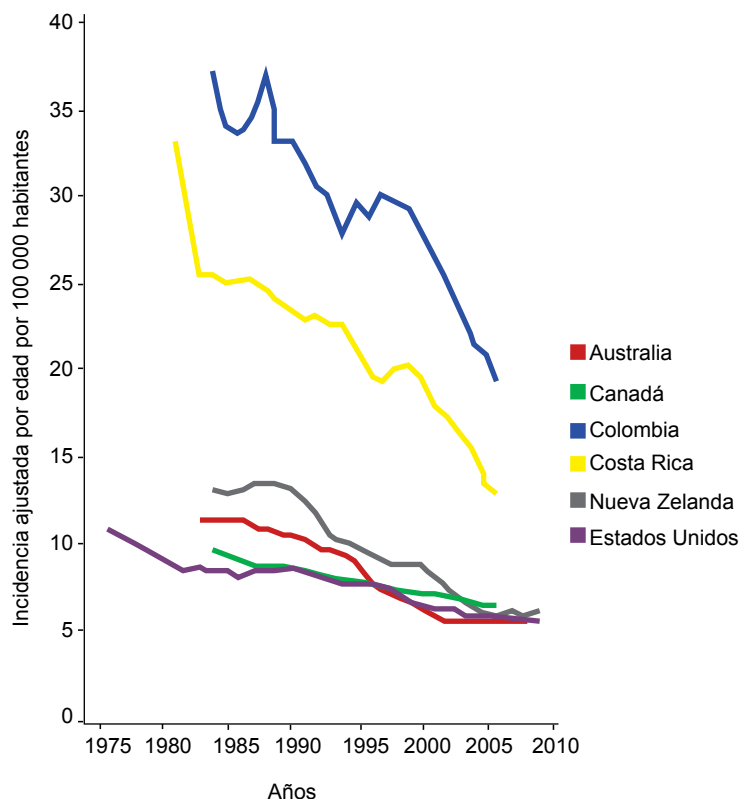
continuaron los análisis de otros VPH aislados de carcinomas, gracias a lo cual se identificaron otros tipos virales, como el VPH-16 aislado de un carcinoma cervical en 1983¹⁵ y al año siguiente la secuencia de VPH tipo 18.¹⁶ Debido a los avances en las técnicas de biología molecular y específicamente al desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa, se expandió el estudio del VPH y a inicios de la década de los noventa se llevaron a cabo los primeros estudios 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 immortalización y transformación de los VPH.^{17,18} 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.¹⁹ 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.²⁰ En 2004 ya se habían reportado 118 papilomavirus y se establecieron los términos para la clasificación taxonómica de los VPH.²¹ Un gran número de artículos pusieron en evidencia el papel fundamental del VPH en el desarrollo del cáncer cervicouterino, lo cual generó además el interés de científicos y de la industria farmacéutica para el desarrollo de vacunas. Fueron Ian Frazer y Jian Zhou quienes iniciaron en la década de los noventa los estudios para el desarrollo de vacunas profilácticas; después de diversos ensayos de fase clínica que demostraron la eficacia y seguridad de la vacuna, esta fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2006 y comercializada. En 2008 el doctor zur Hausen recibió el premio Nobel de Medicina y Fisiología debido a sus aportaciones 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.

A la fecha se han descrito cerca de 200 tipos virales de VPH.²² De acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), 13 de ellos (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 y -66) son clasificados como carcinógenos tipo I.²³ 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 -35.²⁴

El VPH en cáncer cervicouterino

Actualmente el VPH se considera una causa necesaria para el cáncer cervicouterino;²⁵ sin embargo, la infec-

Figura 2 Tendencia de la incidencia de cáncer cervicouterino ajustada por edad en países con bajo y alto nivel de desarrollo



Fuente: GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. Disponible en <http://globocan.iarc.fr>

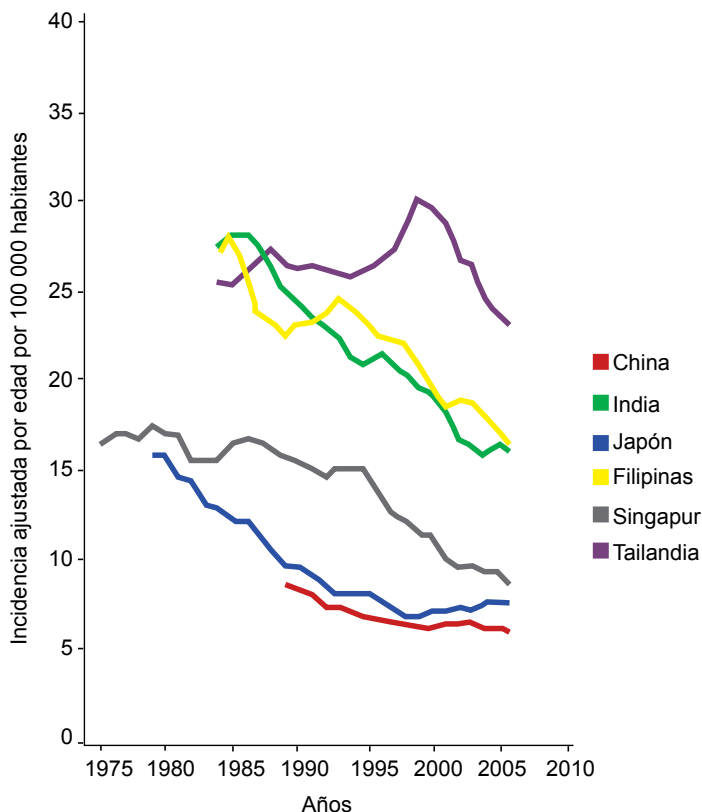
ción por VPH no es suficiente para el desarrollo de este tipo de cáncer, ya en que la mayoría de los casos la infección (aproximadamente 80 %) será transitoria, con manifestaciones morfológicas con mínimas anomalías intraepiteliales que pueden remitir espontáneamente, mientras que un pequeño porcentaje de pacientes cursarán con infección persistente con uno o más VPH oncogénicos, lo cual puede permitir el desarrollo de lesiones precancerosas, mismas que pueden progresar a cáncer cervicouterino durante un periodo aproximado de 10 a 20 años.²⁶

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se ha reportado que cerca de 291 millones de mujeres en el mundo están infectadas por VPH, lo que corresponde a una prevalencia de 10.4 %. Esta es la prevalencia más alta en mujeres jóvenes de 25 años o más.²⁷

Por otro lado, una fracción importante de otros cánceres anogenitales (de vulva, de vagina, de ano y de pene, así como el carcinoma orofaríngeo) han sido fuertemente relacionados con el VPH.²⁴

El cáncer cervicouterino es la tercera neoplasia más común en mujeres en el mundo, en términos de incidencia y mortalidad, con 528 000 casos nuevos y 266 000 muertes al año; cerca del 85 % de estos casos

Figura 3 Tendencia de la incidencia de cáncer cervicouterino ajustada por edad en países con bajo y alto nivel de desarrollo



Fuente: GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. Disponible en <http://globocan.iarc.fr>

ocurren en países en vías de desarrollo y la causa principal es la infección por VPH. Se ha descrito una marcada diferencia entre las tasas de incidencia y mortalidad entre los países en vías de desarrollo y los desarrollados. En América Latina y el Caribe se ha registrado una incidencia (I) de 12.2 y una mortalidad (M) de 9.9 por 100 000 habitantes; en Asia I = 9.3 y M = 80.0 por 100 000 habitantes; y en África I = 20.4 y M = 19.2 por 100 000 habitantes; mientras que en Europa I = 3.6 y M = 3.1 por 100 000 habitantes; en Estados Unidos I = 1.7 y M = 2.0 por 100 000 habitantes; y en Nueva Zelanda I = 5.3 y M = 1.3 por 100 000 habitantes (figura 1).²⁷

Ante este panorama, las mujeres de América Latina, así como de Asia y África tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer cervicouterino; sin embargo, es en estos países en donde los programas de detección y tamizaje generalmente no son tan oportunos debido principalmente a una limitada infraestructura de asistencia sanitaria. La colposcopia representa una alternativa viable como primer paso de tamizaje, ya que es un método útil para el diagnóstico y la evaluación de las neoplasias intraepiteliales, así como del cáncer invasor preclínico, además de que permite observar con mayor detalle el sitio donde se produce la carcinogénesis; así-

mismo, se pueden obtener biopsias del sitio específico para delimitar por un lado la magnitud de las lesiones del cuello uterino.

El primer programa de tamizaje poblacional de cáncer cervicouterino se realizó en países de medianos y altos recursos, y fue lanzado entre 1960 y 1980. Esto dio pie a la implementación de más programas de ese tipo que se basaron en el Papanicolaou o en la citología convencional y permitieron una reducción del 50 al 80 % en la mortalidad por cáncer cervicouterino.²⁸

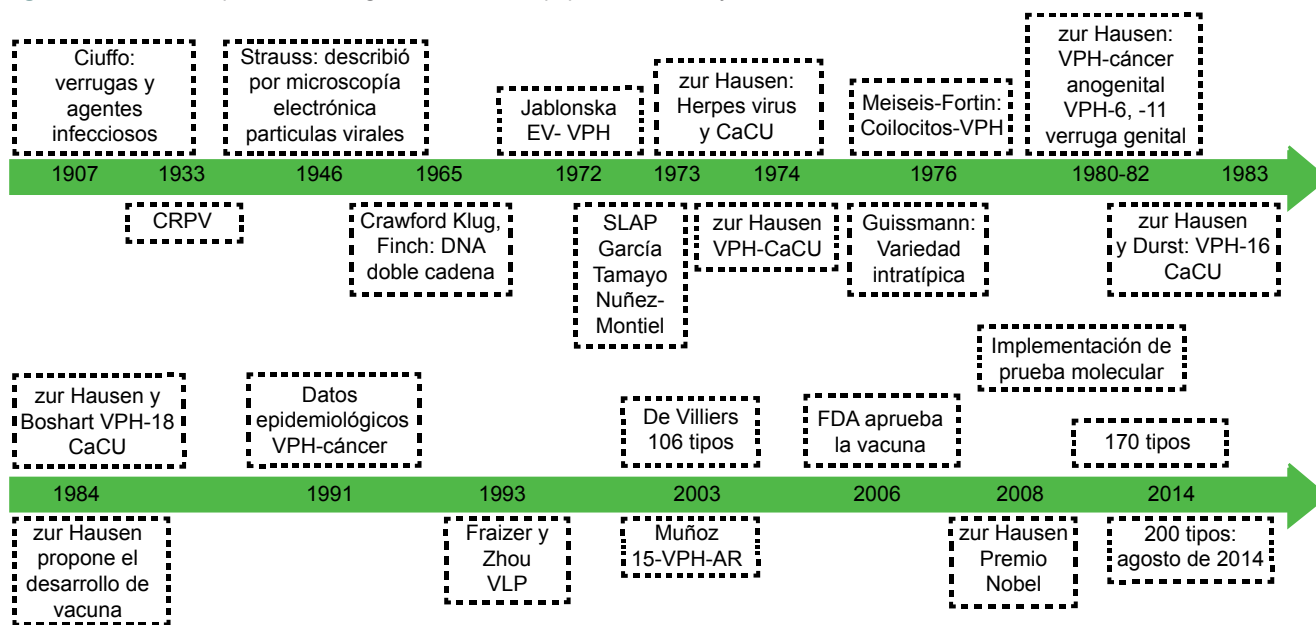
Aunque actualmente se observa una tendencia global de disminución de la incidencia del cáncer cervicouterino, como se puede ver en la figura 2, se logran distinguir tasas que superan 15.0 por 100 000 habitantes en países en vías de desarrollo como Colombia o Costa Rica, en contraste con países como Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda y Australia, en donde la incidencia es menor de 15.0 por 100 000 habitantes; esa misma tendencia se observa en la figura 3. Dado lo anterior, resulta necesaria la implementación de pruebas de tamizaje más específicas, sobre todo en los países con un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino.

Vacunas y pruebas moleculares: estrategias actuales para el control del CaCu

Gracias al conocimiento sobre el VPH se han llevado a cabo esfuerzos para la generación de vacunas profilácticas para este virus. Actualmente se cuenta con vacunas que protegen de la infección de los principales VPH en cáncer cervicouterino (VPH-16 y VPH-18), las cuales fueron aprobadas desde 2006 al demostrar su efectividad. Sin embargo, esos no son los únicos tipos virales responsables del desarrollo del cáncer cervicouterino, por lo que actualmente se encuentra en fase clínica una vacuna nonavalente con la que se busca una protección de aproximadamente 90 %. Sin embargo, el impacto de dichas vacunas se verá reflejado décadas después de su aplicación.

Hoy en día, dentro de los alcances del desarrollo tecnológico, el área del diagnóstico y detección de agentes patógenos ha evolucionado y aún continúa en un proceso de desarrollo continuo, cambiando así la perspectiva de la medicina y otras áreas. 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 (ADN/RNA); lo que se busca con estas técnicas es detectar si está presente o no el virus a través de la identificación del DNA o mRNA viral en las muestras de mujeres aun antes de la presencia de lesiones premalignas o malignas del cérvix.²⁹ Hoy en día existe un gran repertorio de técnicas,

Figura 4 Línea de tiempo en la investigación de virus de papiloma humano y cáncer cervicouterino



CRPV = virus de papiloma de conejo cola de algodón (por sus siglas en inglés); EV = epidermosplasia verruciforme; SLAP = Sociedad Latinoamericana de Patología; VLP = partículas parecidas a virus (por sus siglas en inglés)

como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la hibridación *in situ*, la secuenciación, etcétera.^{30,31,32}

Por esta razón una de las estrategias que se emplean en la actualidad para mejorar el tamizaje en el cáncer cervicouterino es la detección molecular de VPH, la cual ha reportado 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.³⁰ Derivado de esto, varias pruebas han sido validadas para uso diagnóstico en ensayos multicéntricos y han obtenido aprobación para diagnóstico *in vitro* (IVD). (cuadro I)

Estos métodos moleculares ofrecen una detección más rápida, precisa y específica, cuyos procesos son automatizados con controles de calidad para garantizar su efectividad, por lo que no dependen de una observación subjetiva como ocurre en la citología o la colposcopia, cuyo resultado depende en gran medida de la capacidad del observador. El impacto en el tamizaje basado en pruebas moleculares ha sido tal que incluso en Estados Unidos ya ha sido aprobado por la FDA como prueba de tamizaje primario y la citología como parte del cribado. Si bien esto ha generado controversia, es claro que la incorporación de pruebas moleculares es una herramienta que aporta información en el tamizaje, por lo que el consenso a nivel internacional ha sido, desde hace varios años, la incorporación de pruebas moleculares.^{33,34} Otro de los argumentos en contra de las pruebas moleculares es su alto costo respecto a la prueba de Papanicolaou convencional. Al respecto se han realizado varios estudios costo-bene-

ficio que apoyan el uso de pruebas moleculares.³⁵ Por otra parte, los costos en cuanto a este tipo de pruebas con el tiempo se han reducido debido a la diversidad de pruebas disponibles.

Conclusión

El descubrimiento del VPH como agente etiológico del cáncer cervicouterino ha sido la consecuencia de varias aportaciones en diversas áreas de estudio, como la citología, la patología, la colposcopia, la epidemiología y la biología molecular. El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias de las que más se conoce actualmente. Desde 1950 se cuenta con pruebas citológicas para la detección de lesiones precursoras; en las décadas de los ochenta y noventa se comenzaron a describir los mecanismos de carcinogénesis y se identificó al VPH como agente causal del cáncer cervicouterino. Este conocimiento sentó las bases para el desarrollo de vacunas y de pruebas moleculares para la detección del VPH, consideradas actualmente como las estrategias para la prevención primaria y secundaria del cáncer cervicouterino.

El conocimiento generado en el transcurso de estos años ha tenido un gran impacto en el control de la enfermedad, desde la implementación de programas nacionales de tamizaje basados en la prueba de Papanicolaou, hasta el desarrollo de pruebas moleculares para la detección del agente causal, así como el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas.

Cuadro I Pruebas moleculares para la detección de virus de papiloma humano

Nombre comercial	Descripción del ensayo	Aprobación IVD
HR-HPV (QIAGEN)	Detecta mediante la captura de híbridos y quimioluminiscencia 13 tipos de VPH de alto riesgo	FDA
Cobas 4800 HPV Test (Roche)	Detecta mediante PCR multiplex en tiempo real VPH-16 y VPH-18 mediante sondas específicas. Identifica con una sonda consenso 12 tipos de VPH de alto riesgo: -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68. Identifica un control de celularidad interno (b-globina). El ensayo es de alto rendimiento y está totalmente automatizado	FDA (2009) CE (2007)
Cervista (Hologic)	Dispone de tres ensayos, uno detecta 14 tipos de VPH y control interno (HPV Cervista, HPV HR assay), otro ensayo detecta VPH-16 y VPH-18 (Cervista HPV 16/18 assay) y otro detecta VPH -16, -18 y -45 (Aptima HPV 16, 18/45 genotype assay)	FDA
Aptima (Hologic)	Identifica RNAm de E6 y E7 de VPH de alto riesgo mediante RT-PCR	FDA
Real Time High Risk HPV Test (Abbot)	Detecta 14 tipos de VPH y simultáneamente identifica de manera específica VPH-16 y VPH-18	CE
Clart (HPV2) (Genómica)	Detecta y genotipifica 35 tipos virales de VPH mediante PCR multiplex y posterior genotipificación mediante microarreglos de baja densidad. Puede utilizarse para muestras citológicas e incluidas en parafina. Contiene un control interno de celularidad	CE
BD Onclarity Assay	Identifica E6 y E7 mediante PCR en tiempo real	CE
Anyplex II HPV HR Detection (Seegene)	Detecta y cuantifica con control interno 14 tipos virales de alto riesgo mediante PCR en tiempo real	CE
Papillocheck (Greiner Bio-One)	Genotipifica 24 tipos de VPH basado en la detección de fragmentos de E1 mediante PCR e hibridación en microarreglo	CE
Linear Array (Roche)	Genotipifica 37 tipos virales y control interno; se basa en PCR e hibridación en línea reversa	CE
Inno Lipa (Fujirebio)*	Genotipifica 28 tipos de VPH mediante PCR y posterior hibridación en línea reversa con controles internos	

Estas son solo algunas de las pruebas moleculares para la detección de VPH, ya sea a nivel de DNA (detección y genotipificación) o a nivel de RNA (expresión de oncogenes virales). Varias pruebas han sido validadas para diagnóstico tanto por la Comunidad Europea como por la FDA. VPH = virus de papiloma humano; IVD = diagnóstico *in vitro* (por sus siglas en inglés: *in vitro* diagnostics); FDA = Federal Drug Administration [de los Estados Unidos]; CE = Comunidad Europea

*Sólo para investigación, dado que no tiene aprobación para diagnóstico *in vitro*

A pesar de esto, el CaCU continúa siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo, ya que ocupa el tercer lugar en incidencia, por lo que su disminución en el mediano y corto plazo, sobre todo en países con medianos y bajos recursos, será de mayor impacto con la implementación de programas más efectivos y oportunos de tamizaje. El desarrollo de las pruebas moleculares es una herramienta de gran valor, dado que su contribución en el tamizaje primario ha sido probada; por esta razón, su incorporación forma parte de las guías actuales a nivel internacional. Se espera que la efectividad del tamizaje mejore de manera considerable con la incorporación de las pruebas moleculares y junto con la vacunación contribuyan al control del cáncer cervicouterino.

Agradecimientos

A la Red de Investigación del Virus del Papiloma Humano del Instituto Mexicano del Seguro Social, en particular a sus coordinadores, los doctores María Elena Furuya Meguro, Eduardo Almeida, María Elena Galván Plata y Gabriela Borrayo.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.

Referencias

- Papanicolaou GN. Sex determination and sex control in guinea pigs. *Science*. 1915;41(1054):401-4.
- Papanicolaou GN. New cancer diagnosis. *CA: A Cancer J Clin*. 1973;23(3):174-9.
- Romero N. Reseña histórica de la citopatología y los orígenes del Papanicolaou. *An Fac Med Peru*. 2001;62(4):342-6.
- Babés A. Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. *Presse Medicale*; 1928;36:451-4.
- Powell JL. Biographic Sketch: Powell's Pearls: Hans

- Peter Hinselmann, MD (1884–1959). *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(10):693-5.
6. Halioua B. The participation of Hans Hinselmann in medical experiments at Auschwitz. *J Low Gen Tract Dis.* 2010;14(1):14.
 7. Fusco E, Padula F, Mancini E, Cavaliere A, Grubisic G. History of colposcopy: a brief biography of Hinselmann. *J Prenat Med.* 2008;2(2):19.
 8. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Commonwealth Fund; 1943. p. 46.
 9. Papanicolaou GN. Diagnostic value of exfoliated cells from cancerous tissues. *J Am Med Assoc.* 1946;131(5):372-8.
 10. Papanicolaou GN. Atlas of exfoliative cytology. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1954.
 11. Tamayo JG, Molina J, Olaetxea EB. El virus del papiloma humano y el cáncer cervical. Una revisión de la historia actualizada sobre la investigación del cáncer del cuello uterino en Venezuela. *Invest Clín.* 2010;51(2):193-208.
 12. Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer Res.* 2008;68(19):7693-706.
 13. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers. A brief historical account. *Virology.* 2009;384(2):260-5.
 14. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnürch HG, zur Hausen H. Human papillomavirus type 6 and 11 sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1983;80(2):560-3.
 15. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1983;80(12):3812-38.
 16. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer and in cell lines derived from genital cancer. *EMBO J.* 1984;3(5):1151-7.
 17. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science.* 1990;248(4951):76-9.
 18. Dyson N, Guida P, Mürger K, Harlow E. Homologous sequences in adenovirus E1A and human papillomavirus E7 proteins mediate interaction with the same set of cellular proteins. *J Virol.* 1992;66(12):6893-902.
 19. 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.
 20. Munoz 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.
 21. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27.
 22. Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Gopalan V, Mohamoud Y, et al. The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Research.* 2013;41(Database issue):D571-D578.
 23. 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.
 24. 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. 2014 04-08.
 25. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F12-23.
 26. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F55-70.
 27. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en <http://globocan.iarc.fr>
 28. Prat J, Franceschi S, Denny L, Lazcano Ponce E. Cancers of the female reproductive organs. En: Stewart BW, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014*. First edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 465-81.
 29. Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA.* 2000;283:81-6.
 30. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel-Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F107-16.
 31. Salih MM, Safi ME, Hart K, Tobi K, Adam I. Genotypes of human papilloma virus in Sudanese women with cervical pathology. *Infect Agent Cancer.* 2010;5:26.
 32. Castle PE, de Sanjose S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F117-22.
 33. Monsonego J EUROGIN. HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert Meeting, Nice, France, October 21-23, 2004. *Gynecologic Oncology.* 2005;96(3):830-9.
 34. Franceschi S, Cuzick J, Herrero R, Dillner J, Wheeler CM. EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer.* 2009; 125(10):2246-55.
 35. Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C. et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer.* 2012;131(9):1969-82.