

Impacto de la infección por Papilomavirus humanos en el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer en individuos cubanos. 2007-2012.

Autoría principal

Yudira Soto Brito¹, Celia María Limia León¹, Vivian Kourí Cardellá¹.

Otros autores

Adibel Goicolea², Griselda Torres³, Virginia Capó¹, Orestes Andrés Blanco¹, Yanara García⁴, María Victoria López⁴, María Eugenia Toledo¹, Mayra Muné¹, Ledy Xiomara López¹, Ana Isabel de la Torre⁵, Anamays Govín¹, Anny Pérez⁵, Dagnelia Castillo⁵, Luis Morier¹, Yamira Caballero¹, Hermis Rodríguez¹, Rosa Irene Álvarez³, Xiomara Escobar³, Adanays Calvo³, Lisette Pérez¹, Consuelo Beatriz Correa¹, Pedro Ariel Martínez¹, Yoan Alemán¹, Lilliam Rodríguez², Yoana Baños¹, Agueda Santana⁶ y Blanca Rosa Manzano⁵.

Entidad ejecutora principal

¹Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK).

Entidades participantes

²Hospital Ginecobstétrico "Eusebio Hernández".

³Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).

⁴Hospital General "Enrique Cabrera Cossío".

⁵Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro".

⁶Hospital Ginecobstétrico de 10 de Octubre.

Autor para correspondencia

Yudira Soto Brito. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

Autopista Novia del Mediodía Km. 6 entre Carretera Central y Autopista Nacional Apdo. postal 601 Marianao 13.

Teléfono: 2553551

Fax: 53 -7 204 6051

Correo electrónico: yudira@ipk.sld.cu

Aporte científico de cada autor al resultado

- ✓ **Yudira Soto** (15%): Diseño del estudio, procesamiento y análisis de las muestras y de los resultados.
- ✓ **Celia María Limia** (15%): Diseño del estudio, procesamiento y análisis de las muestras y de los resultados.
- ✓ **Vivian Kourí** (15%): Diseño del estudio, procesamiento y análisis de las muestras y de los resultados.
- ✓ **Adibel Goicolea** (8%): Selección de casos, datos clínicos, citologías cervicouterinas, colposcopías y biopsias de las mujeres estudiadas.
- ✓ **Griselda Torres** (7%): Colecta de muestras cervicouterinas, análisis y colecta de datos clínicos y encuestas de mujeres mayores de 30 años.
- ✓ **Virginia Capó** (6%): Estudio histopatológico para definir el diagnóstico de las mujeres estudiadas.

- ✓ **Orestes Andrés Blanco** (4%): Colecta de muestras del canal anal, datos clínicos y encuestas de hombres seropositivos al VIH.
- ✓ **Yanara García** (2%): Datos clínicos y encuestas de hombres seropositivos al VIH.
- ✓ **María Victoria López** (2%): Estudio citológico para definir el diagnóstico de hombres seropositivos al VIH.
- ✓ **María Eugenia Toledo** (2%): Diseño epidemiológico de los estudios.
- ✓ **Mayra Muné** (2%): Identificación de genotipos de PVH mediante hibridación.
- ✓ **Ledy Xiomara López** (2%): Obtención de muestras cervicouterinas para RCP y citología.
- ✓ **Ana Isabel de la Torre** (2%): Citologías cervicouterinas, colposcopías y biopsias de las mujeres estudiadas.
- ✓ **Anamays Govín** (2%): Obtención de muestras cervicouterinas para RCP y citología.
- ✓ **Anny Pérez** (1%): Estudio citohistológico en mujeres mayores de 30 años.
- ✓ **Dagnelia Castillo** (1%): Estudio histológico en mujeres mayores de 30 años.
- ✓ **Luis Morier** (1%): Cultivo de líneas celulares (de PVH y controles negativos).
- ✓ **Yamira Caballero** (1%): Cultivo de líneas celulares (de PVH y controles negativos).
- ✓ **Hermis Rodríguez** (1%): Cultivo de líneas celulares (de PVH y controles negativos).
- ✓ **Rosa Irene Álvarez** (1%): Asesoría para la ejecución de diferentes ensayos.
- ✓ **Xiomara Escobar** (1%): Asesoría para la ejecución de diferentes ensayos.
- ✓ **Adanays Calvo** (1%): Asesoramiento técnico para diferentes ensayos.
- ✓ **Lisette Pérez** (1%): Procesamiento de muestras, secuencia.
- ✓ **Consuelo Beatriz Correa** (1%): Procesamiento de muestras, secuencia.
- ✓ **Pedro Ariel Martínez** (1%): Normalización de RCP en Tiempo Real.
- ✓ **Yoan Alemán** (1%): Procesamiento de muestras, secuencia.
- ✓ **Lilliam Rodríguez** (1%): Toma de muestras cervicouterinas para diferentes ensayos.
- ✓ **Yoana Baños** (1%): Procesamiento de muestras.
- ✓ **Agueda Santana** (1%): Asesoría y análisis de los resultados.
- ✓ **Blanca Rosa Manzano** (1%): Asesoría y escritura de publicaciones.

Resumen

La presente investigación pretende esclarecer el impacto de la infección por Papilomavirus humanos (PVH), específicamente los genotipos oncogénicos de PVH, en diferentes grupos de la población cubana y su papel en el desarrollo de las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino (CC) y anogenital. Se investigaron tres grupos de riesgo: Mujeres entre 15 y 59 años con una citología negativa previa (519), mujeres mayores de 30 años con citología positiva (322) y hombres seropositivos al VIH (56).

Se demostró la elevada circulación de PVH en mujeres entre 15 y 59 años (66,3%). La infección viral fue 11 veces más frecuente en mujeres con citología positiva ($p=0.000$) y los genotipos virales oncogénicos predominaron, específicamente PVH-16, 18, 52 y 58; asociados a lesiones NIC II y III ($p<0,05$). Las variables predictivas de la infección fueron el uso prolongado de anticonceptivos orales y el consumo de cigarrillos. Predominaron lesiones precursoras del cáncer en jóvenes menores de 20 años, asociadas al inicio temprano de las relaciones sexuales. En mujeres mayores de 30 años se detectó PVH en el 76,1%, específicamente en el 94,3% de las mujeres con citologías positivas y en el 41,4% de los casos negativos ($p=0,0000$). Los genotipos predominantes fueron PVH-16, 18, 31, 45 y 58; el aumento de la carga viral de PVH-16, 18 y 58 se asoció con el incremento de la severidad de las lesiones de alto grado. El bajo nivel educacional, antecedentes de uso de anticonceptivos hormonales, estado peri-menopáusico y el hábito de fumar ($p<0,05$), fueron factores de riesgo para la infección viral y la progresión de las lesiones. La infección por PVH en hombres seropositivos al VIH se identificó en el 89,3% de los casos, con un predominio de genotipos de alto riesgo (78,6%). El estudio citológico anal mostró un predominio de lesiones de bajo grado (60,7%) y de citologías atípicas (25,0%). El genotipo más frecuente fue el PVH 16 (52%), mientras que el PVH 18 se asoció a la presencia de lesiones de alto grado ($p=0,035$). Se identificaron como posibles factores asociados a la presencia de lesiones citológicas anales y a la infección viral, el valor de la carga viral de PVH ($p=0,0004$) y las prácticas sexuales ano-receptivas ($p=0,032$) y oral-genital (0,035).

Los resultados constituyen un aval científico que apoya el uso de la vacuna contra PVH en Cuba y la inclusión de la pesquisa virológica dentro del programa de detección precoz del CC. La identificación de infecciones virales persistentes y lesiones cervicales de alto grado en adolescentes que escapan a la detección precoz del programa, apoyan la necesidad de realizar estudios de línea de base en población cubana. Los resultados obtenidos en mujeres con citología negativa permiten recomendar al MINSAP la necesidad de actualizar el sistema de clasificación citológica utilizado en Cuba. Constituye el primer estudio en Cuba donde se detecta alta prevalencia de infección por genotipos oncogénicos de PVH en el canal anal de hombres seropositivos al VIH y su asociación con lesiones precursoras de cáncer anal, lo que aporta datos de interés al Programa de Prevención de las ITS-VIH/SIDA. Se introduce un diagnóstico de avanzada para la detección de PVH en Cuba y constituye el primer reporte en Cuba que demuestra el valor de la carga viral de PVH como marcador de severidad de las lesiones precursoras de cáncer anogenital.

Comunicación Corta

Antecedentes y Objetivos del trabajo.

Los Papilomavirus humanos (PVH) son partículas virales con genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) que pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. En la actualidad se han identificado más de 150 genotipos de PVH y alrededor de 51 de estos genotipos se asocian con infecciones de la mucosa anogenital. La infección anogenital por PVH es la infección de transmisión sexual (ITS) con mayor incidencia en el mundo, pues cerca del 90% de la población sexualmente activa está infectada por

estos virus. Esta ITS no está eficientemente controlada por la carencia de antivirales específicos y por el limitado acceso en el mundo, al programa de inmunización actual ¹.

Diversos estudios sobre la historia natural de la infección por PVH en el cérvix uterino muestran que la mayoría de las infecciones pueden ser autolimitadas sin ningún cambio citológico detectable. Sin embargo, en los casos sintomáticos las manifestaciones clínicas incluyen: condilomas benignos y lesiones intraepiteliales cervicales de diferente grado. Las infecciones persistentes del cérvix uterino evolucionan hacia una progresión carcinogénica, siendo el CC una de las causas de muerte más importante, a nivel global, ya que cada año se detecta más de medio millón de nuevos casos. Existe un consenso general, basado en evidencias epidemiológicas, clínicas y virológicas que concluyen que la infección por PVH es la causa etiológica del CC. Muchos estudios sobre la etiología del CC demuestran el papel de los factores de riesgo para contraer infección por PVH o padecer alguna de las enfermedades asociadas a la infección viral. Estos factores incluyen el comportamiento sexual y reproductivo, las condiciones socio-económicas, el hábito de fumar y el uso de anticonceptivos orales, con resultados controversiales ^{1, 2}.

De manera rutinaria y establecida por los programas de control del CC, las lesiones del epitelio cervical se detectan por citología, análisis histológico o por observación colposcópica. Estos métodos de diagnóstico son importantes en la evolución clínica de las pacientes, sin embargo, no permiten la detección viral para una evaluación precoz de la progresión de las lesiones asociadas a PVH de alto potencial oncogénico. La infección debe ser identificada sobre la base de la detección de ADN viral mediante las técnicas de biología molecular que se basan en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP). Hasta el momento, este es el método más sensible para identificar diferentes genotipos de PVH y establecer una asociación entre los tipos virales específicos, las lesiones precursoras de cáncer anogenital y su pronóstico³, pero la posibilidad de extender esta técnica a la pesquisa poblacional debe ser evaluada en función de las condiciones de cada país.

A pesar de que el Programa para el Diagnóstico Precoz del Cáncer del Cuello de Útero en Cuba⁴ ha logrado una reducción sustancial de la incidencia del CC en nuestro país, esta patología continúa siendo una importante causa de muerte en mujeres en edad reproductiva. En el año 2012, la tasa de muerte por CC fue de 7,9/100 000, (Anuario estadístico del MINSAP, 2013)⁵.

Estas cifras pueden reducirse si al programa de prevención del CC que se lleva a cabo en Cuba, se sumaran recursos para la detección y tipificación del PVH por los métodos moleculares conocidos. Además, estos programas conducirían a definir la factibilidad y a orientar el uso de la vacunación contra PVH en un futuro, con un buen análisis del costo/beneficio y un correcto seguimiento post vacunación. Por otra parte, se ha establecido la asociación entre la infección por PVH y la progresión al cáncer anal en hombres seropositivos al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH). Por lo tanto, se hace necesario conocer la frecuencia de infección por PVH en el canal anal de hombres cubanos seropositivos al

VIH y determinar la frecuencia de lesiones intraepiteliales escamosas anales. Así, se podría evaluar la factibilidad de estudiar, mediante un sistema de pesquisa virológica y citológica, la evolución de estos pacientes hacia el cáncer anal, que es cada vez más frecuente en este grupo de riesgo y que pudiera detectarse de manera precoz.

Esta situación describe una problemática: En Cuba no existen, hasta el momento, estudios de línea de base ni otra información epidemiológica suficiente sobre los genotipos de PVH que circulan en diferentes grupos de riesgo, solo se conocen pocos datos en pequeños grupos de pacientes⁶. No se conocen bien las variables asociadas a la infección por PVH y al desarrollo de lesiones cervicouterinas y anogenitales. No se aplican técnicas de detección de ADN de PVH, genotipificación o monitoreo de la carga viral para su diagnóstico y seguimiento. Con el objetivo de esclarecer el impacto de la infección por PVH, específicamente los genotipos oncogénicos, en diferentes grupos de la población cubana y su papel en el desarrollo de las lesiones precursoras de CC y anogenital se han desarrollado una serie de estudios que abordamos en la siguiente investigación y que pretenden profundizar en los aspectos antes mencionados.

Resultados.

I. Infección por Papilomavirus humanos y factores relacionados con el desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales en mujeres cubanas entre 15 y 59 años.

Con el objetivo de aportar información sobre la circulación de genotipos de PVH, la presencia de lesiones intraepiteliales cervicales y los factores relacionados con el desarrollo de las mismas, en un grupo de mujeres cubanas, se realizó un estudio analítico de corte transversal en población femenina de 4 municipios de La Habana (Playa, Plaza, La Lisa y Marianao). Esta investigación se llevó a cabo en el período de enero de 2007 a diciembre de 2009.

Los criterios de inclusión fueron: la edad entre 15 y 59 años y una citología cervical negativa en los dos años anteriores al estudio. Se incluyeron 519 mujeres a las que se les realizó citología cervical, encuesta epidemiológica y detección de PVH. Para la detección viral se realizó extracción de ADN de células cervicouterinas y RCP empleando los oligonucleótidos MY09/MY11. El genotipado se realizó mediante hibridación Dot Blot para 32 tipos genotipos diferentes de PVH.

El 58,4% (303/519) de las mujeres se diagnosticaron con citología negativa y el 41,6% (216/519) con citología positiva y de estas últimas, el 82,8% (179/216) con lesiones de alto grado. El 66,3% (344/519) de las mujeres estudiadas presentó infección con algún tipo de PVH. Específicamente, en el 91,2% (197/216) de los casos con citología positiva se detectó infección viral, mientras que se identificó dicha infección en el 48,5% (147/303) de los casos con citología negativa: $p=0,000$; $RP=11,00$ IC 95% (6,53-18,54). Se identificaron 30 genotipos diferentes de PVH e infecciones múltiples hasta con 11 tipos. Predominaron los genotipos oncogénicos PVH-16 (41,0%; 213/519), PVH-31 (11,6%; 60/519) y PVH-18 (10,2%; 53/519). Los predictores de riesgo para la infección con estos genotipos fueron: el inicio de las relaciones sexuales antes de los 15 años: $p=0,004$; $OR=6,11$ IC 95% (1,78-21,01), la menarquía entre 10 y 14 años: $p=0,025$; $OR=2,76$ IC 95% (1,14-6,71), el consumo de cigarrillos: $p=0,000$; $OR=38,84$ IC 95%

(16,46-91,62) y de anticonceptivos orales: $p=0,000$; $OR=2,85$ IC 95% (1,63-4,99). En mujeres menores de 25 años predominaron las lesiones de alto grado y como predictores de riesgo para su desarrollo se identificaron la leucorrea: $p=0,004$; $OR=2,64$ IC 95% (1,35-1,15), la multiparidad: $p=0,000$; $OR=4,65$ IC 95% (2,02-10,71) y el consumo de cigarrillos: $p=0,000$; $OR=8,44$ IC 95% (4,59-15,51). En esta investigación se aporta información al sistema de salud que apoya el uso de la vacunación contra PVH y sugiere la realización de estudios virológicos y citológicos en mujeres menores de 25 años que no se incluyen en la pesquisa de rutina para la detección precoz del CC.

II. Epidemiología molecular de las infecciones por Papilomavirus humanos en mujeres cubanas mayores de 30 años con neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervicouterino.

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) de alto grado son lesiones precursoras del CC y su frecuencia aumenta significativamente en mujeres mayores de 30 años, en las que las infecciones persistentes con genotipos oncogénicos conllevan a una rápida evolución hacia en cáncer invasor. Con el objetivo de identificar los genotipos de PVH circulantes en un grupo de mujeres cubanas mayores de 30 años y de definir otros factores de riesgo para la aparición y desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales de diferente grado y de CC, se llevó a cabo un estudio analítico de corte transversal con caso-control anidado en mujeres residentes en La Habana, durante el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2011. Se analizaron 322 mujeres que tenían un diagnóstico de citología positiva en el área de atención primaria de salud. Luego de realizar una citología confirmatoria a cada caso, en las consultas especializadas de patología de cuello uterino de los hospitales ginecobstétricos “Eusebio Hernández” del municipio Marianao y “Ramón González Coro” del municipio Plaza, se confirmaron 211 casos con citología positiva y 111 resultaron negativos.

Todas las muestras cervicales se analizaron mediante la RCP-TR, normalizada en el Laboratorio de ITS del departamento de virología del IPK, para la detección de 7 tipos de PVH de alto riesgo oncogénico (PVH-16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) y mediante la secuenciación nucleotídica, implementada en dicho laboratorio. Se investigaron además, varios factores y conductas de riesgo. Se detectó PVH en el 76,1% (245/322) de la población estudiada. La infección viral se encontró en el 94,3% (199/211) de las mujeres con citología positiva y en el 45,4% (46/111) de los casos negativos: $p=0,0000$; $OR=23,43$ IC 95% (11,70-46,92). Los genotipos más frecuentes, asociados a la presencia de lesiones cervicales fueron PVH-16 (61,8%; 199/322), PVH-18 (14,6%; 47/322), PVH-31 (10,9%; 35/322), PVH-45 (3,1%; 10/322) y PVH-58 (6,8%; 22/322). El 97,1% (238/245) de los casos positivos a PVH tenían, al menos un genotipo de alto riesgo oncogénico y se detectó un total de 34 genotipos diferentes. Los factores de riesgo para presentar lesiones de alto grado e infección por PVH fueron: el bajo nivel educacional, los antecedentes de uso de anticonceptivos hormonales, el estado perimenopáusico, las pruebas previas de Papanicolaou positivas y el hábito de consumir alcohol y/o cigarros ($p<0,05$). La colposcopia positiva constituyó una variable predictiva para la evolución al CC. El aumento de la carga viral de PVH-16, 18 y 58 se asoció ($p<0,05$) con el incremento de la severidad de las lesiones de alto grado y con la

evolución al CC. El bajo nivel educacional, los antecedentes de uso de anticonceptivos hormonales, el estado peri-menopáusico y el hábito de fumar ($p<0.05$), fueron factores de riesgo para la infección viral ($p<0.05$) y la progresión de las lesiones cervicouterinas ($p<0.05$). La prevalencia de genotipos oncogénicos de PVH en mujeres con citología negativa fue elevada (41,4%) y mostró valores superiores a lo que se ha publicado en la literatura. Esto podría deberse a que el sistema de clasificación citológica utilizado en Cuba no incluye la detección de citologías atípicas (atipias celulares de significado indeterminado) donde predominan dichos genotipos. Es probable que estos casos hayan sido incluidos dentro de otras clasificaciones o dentro de las negativas a NIC. Este es el primer reporte sobre la epidemiología molecular de PVH en mujeres cubanas mayores de 30 años, mediante secuencia de ADN y RCP-TR. La mayoría de las mujeres presentaron infección por tipos de PVH de alto riesgo oncogénico, lo que indica infecciones persistentes que tienen una elevada probabilidad de progresar hacia el cáncer invasor, en estas edades.

III. Infección por Papilomavirus humanos y hallazgos citológicos en la mucosa anal de hombres cubanos seropositivos al VIH.

Se ha establecido la asociación entre la infección por Papilomavirus humano y la progresión al cáncer anal en HSH y fundamentalmente en individuos seropositivos al VIH, donde el estatus inmunológico pudiera jugar un papel esencial en la persistencia viral y en la evolución de las lesiones precursoras del cáncer anal. Con el objetivo de determinar la frecuencia de infección por PVH, así como la presencia de lesiones intraepiteliales escamosas anales en el canal anal de hombres cubanos seropositivos al VIH, se realizó un estudio analítico de corte transversal en el período comprendido entre abril de 2012 y agosto del mismo año.

Como criterios de inclusión se estableció, pertenecer al sexo masculino, ser seropositivo al VIH con diagnóstico confirmado (ELISA, Western Blot), haber tenido una infección de transmisión sexual previa, en los últimos dos años o en el momento del estudio; y que el paciente aceptara incorporarse a la investigación a través de su consentimiento informado. Se estudiaron 56 pacientes y a cada uno de ellos se le tomó una muestra de la mucosa anal para el estudio citológico y la detección de PVH. Se identificó y cuantificó PVH de bajo riesgo oncogénico (PVH-6 y 11) y de alto riesgo oncogénico (PVH-16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

La infección por PVH se identificó en el 89,3% (50/56) de la población estudiada y la frecuencia de infección por algún genotipo de alto riesgo fue de un 78,6% (44/56). Los genotipos más frecuentes fueron PVH-16 (51,8%; 29/56), PVH-11 (48,2%; 27/56), PVH-6 (41,1%; 23/56), PVH-18 (30,4%; 17/56) y PVH-33 (26,8%; 15/56). El genotipo 16 fue el más frecuente en los pacientes con citología anal positiva aunque solo el PVH-18 se asoció estadísticamente a la presencia de lesiones intraepiteliales anales de alto grado ($p=0,035$). El estudio citológico mostró un predominio de lesiones de bajo grado (60,7%; 34/56) y en segundo lugar de las citologías atípicas (25,0%; 14/56). Se identificaron como posibles factores relacionados con la presencia de lesiones citológicas anales la práctica sexual oralgenital ($p=0,035$) y con la infección viral, las prácticas sexuales ano-receptivas ($p=0,032$). Los mayores niveles en el valor de la

carga viral de PVH se asociaron a una mayor severidad de las lesiones intraepiteliales anales ($p=0,0004$). Este es el primer reporte de detección de PVH en lesiones intraepiteliales escamosas anales de hombres cubanos seropositivos al VIH. La mayoría de los individuos estuvieron infectados con genotipos de alto riesgo y presentaron algún tipo de alteración en la citología anal. Estos hallazgos aportan información para considerar la inclusión de la citología anal en la pesquisa para la detección precoz del cáncer anal en individuos cubanos seropositivos al VIH.

La novedad e impacto científico de los resultados

1. La elevada prevalencia de genotipos oncogénicos de PVH en los individuos estudiados, demuestra la necesidad de inclusión de las técnicas moleculares para la detección temprana del virus, así como la necesidad de la vacunación contra PVH en Cuba.
2. Se identifican, por primera vez en adolescentes cubanas, infecciones virales persistentes y lesiones cervicales de alto grado que escapan a la detección precoz del programa, apoyando la
3. necesidad de realizar estudios de línea de base en población cubana.
4. Los resultados obtenidos en mujeres con citología negativa permiten recomendar al MINSAP la
5. necesidad de actualizar el sistema de clasificación citológica utilizado en Cuba.
6. Constituye el primer estudio en Cuba donde se detecta alta prevalencia de infección por genotipos oncogénicos de PVH en el canal anal de hombres seropositivos al VIH y la asociación con lesiones precursoras de cáncer anal.
7. Se introduce el diagnóstico por PCR-TR de PVH en Cuba y se reportan las primeras secuencias nucleotídicas de PVH, lo que aporta datos de interés nacional e internacional.
8. Primer reporte en Cuba que demuestra el valor de la carga viral de PVH como marcador de severidad de las lesiones anogenitales.

Publicaciones

- ✓ Human Papillomavirus Infections in Cuban Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. Yudira Soto, Mayra Muné, Estrella Morales, Adibel Goicolea, Julio Mora, Rosa Ramírez, Vivian Kouri, Melkis Alfonso and Ulrich Henngue. Sexually Transmitted Diseases, 34 (12): 974-976, 2007.
- ✓ Normalización de un sistema de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la cuantificación de Papilomavirus Humanos de alto riesgo oncogénico. Soto Y*; Kourí V; Martínez PA; Correa C; Torres G, Goicolea A, Morier L; Capó V, Pérez L; Alemán Y; Rodríguez H; Álvarez A. Vaccimonitor; 21 (1): 30-37, 2011.
- ✓ Molecular epidemiology of human papillomavirus infections in cervical samples from Cuban women over 30 years. Yudira Soto, Griselda Torres, Vivian Kourí, Celia María Limia, Adibel Goicolea, Virginia Capó, Lissette Pérez, Ana Isabel de la Torre, Ledy Xiomara López, Anamays Govín, Consuelo Beatriz Correa, Yoan Alemán, Alina Ana Álvarez, Blanca Rosa Manzano, Journal of Lower Genital Tract Dis; 18 (3): 210-17, 2014.